

EGE TIP



ayın kitabı

OKÜLER YÜZEY VE DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

Editör

Doç. Dr. Melis PALAMAR ONAY

Sayı
146

OKÜLER YÜZEY VE DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

EDİTÖR

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

146

**OKÜLER YÜZEY
VE
DERMATOLOJİK HASTALIKLAR**

EDİTÖR
Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

e-ISBN: 978-605-338-324-6

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 05.11.2020 tarih ve 10/13 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No. 18679

Yayın Yeri

Ege Üniversitesi Rektörlüğü
Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı
Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü
Bornova – İzmir
Tel: 0232 311 59 21

https://kutuphane.ege.edu.tr-2000/ucretsiz_e-yayinlar.html

Yayın Tarihi: 30.06.2021

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu

Başkan:

Prof. Dr. Okan BİLGE

Üyeler:

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Yiğit UYANIKGİL

Prof. Dr. Raika DURUSOY

Prof. Dr. Yusuf ÖZBEL

Prof. Dr. Gülgün KAVUKÇU

Doç. Dr. İlkben GÜNÜŞEN

Doç. Dr. Ahmet Özgür YENİEL

Doç. Dr. Pervin KORKMAZ EKREN

Yazışma Adresi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Alt Kurulu

Yayın Bürosu

Bornova, 35100-İZMİR

Tel : (0 232) 390 3103

Tel : (0 232) 390 3186

Fax : (0 232) 342 2142

e-posta: egedergisi35@gmail.com

YAZARLAR

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Ayda ACAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Banu YAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖNSÖZ

Pek çok deri hastalığı göz tutulumu yapabilmekte ve oküler yüzeyi etkileyebilmektedir. Tarihte dermatoloji ve oftalmoloji bağlantısı ilk olarak dermatolog Joseph Plenck (1735-1807) tarafından vurgulanmış olup, Plenck kitaplarında dermatolojik hastalıkların erken tanısında göz bakışının önemini belirtmiştir.

Dermatolojik hastalıkların oküler yüzey üzerine etkileri pek çok mekanizma ile olabilmektedir. Dermatolojik lezyonun göz kapaklarındaki deriyi etkilemesi, lezyonun yarattığı kapak malpozisyonu ve buna sekonder konjonktiva ya da kornea etkilenmesi olabileceği gibi, hastalığın bir komponenti olarak lezyon primer olarak konjonktiva ya da kornea tutulumu da yapabilir. Dermatolojik hastalığın etiopatogenezindeki immun süreçler oküler yüzeyde de etkili olabilmekte, oküler yüzey inflamasyonu gelişmekte ve ciddi oküler yüzey komplikasyonları görülebilmektedir ki dermatolojik hastalıkların pek çoğunun primer tedavisinde kullanılan immunomodülatuar ajanların oküler yüzey semptomlarında da faydalı olması bu teoriyi desteklemektedir.

Dermatolojik hastalıkların oküler yüzey tutulumlarının tedavisi ise hem hastalığın sistemik patogenezi hem de kuru göz gelişimi gibi lokal faktörler nedeniyle, sistemik ya da inflamatuvar tutulum göstermeyen oküler yüzey patolojilerine göre daha zorlayıcı olmaktadır. Öte yandan dermatolojik lezyonların tedavisinde kullanılan ultraviyole ışınların, retinoidler ya da sistemik immunsupresiflerin de oküler yüzey üzerinde negatif etkileri olabilmektedir.

Dermatolojik hastalıkların takibinde, dermatologların hastalara oküler yüzey tutulumuna işaret edecek semptomlara ait sorular sorması, konjonktiva hiperemisi, kapak tutulumu gibi bulgular konusunda dikkatli olması; aynı şekilde oftalmologların da muayene esnasında dermatolojik hastalıkları sorgulaması, oküler yüzey tutulumu konusunda uyanık olması, özellikle topikal tedavilere yanıtız kronik konjonktivitlerde dermatolojik etiolojinin düşünülmesi

gerekmektedir. Bu gibi tutulumları atlamamak için multidisipliner yaklaşımların önem arz etmektedir. Bu kitap ile dermatolojik hastalıkların oküler yüzey üzerine etkileri hakkındaki farkındalığın artırılması ve multidisipliner yaklaşımın öneminin hatırlatılması amaçlanmıştır.

Aydın Kitapları serisinin basımına olanak sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu Başkan ve üyelerine ve Yayın Bürosu çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY
İzmir, 2021

İÇİNDEKİLER

1. BÖLÜM- Papül, Püstül ve Skuamlarla Seyreden Dermatolojik Hastalıklar1-37

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Doç. Dr. Banu Yaman

2. BÖLÜM - Oküler Yüzeyi Etkileyen Otoimmün Büllöz Hastalıklar39-70

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Doç. Dr. Banu Yaman

3. BÖLÜM- İlaç Erupsiyonları ile Seyreden Büllöz Dermatolojik Hastalıklar71-98

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Uzm. Dr. Ayda Acar

Doç. Dr. Banu Yaman

4. BÖLÜM- Genetik Geçişli Dermatolozlarda Oküler Yüzey Tutulumu99-129

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Doç. Dr. Banu Yaman

5. BÖLÜM- Kutanöz Bağ Dokusu Hastalıkları131-138

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Uzm. Dr. Ayda Acar

6. BÖLÜM- Pigmentasyon Bozuklukları ile Seyreden Dermatolojik Hastalıklar139-142

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

7. BÖLÜM - Fototerapinin Oküler Yüzeye Etkileri ...143-149

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Uzm. Dr. Ayda Acar

8. BÖLÜM - Dermatoloji Pratiğinde Sık Kullanılan İlaçların Oküler Yüzeyde Yarattığı Değişimler151-154

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

1. BÖLÜM

PAPÜL, PÜSTÜL VE SKUAMLARLA SEYREDEN DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Pelin Kıyat

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam Sağduyu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Banu Yaman

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, İzmir

1. ROZASEA

Rozasea halk arasında "gül hastalığı" olarak bilinen, sık görülen kronik bir dermatolojik hastalıktır. Öncelikle damarlar ve yüzün orta alanında bulunan (yanaklar, çene, burun ve alın) derideki pilosebase birimler etkilenir; geçici veya kalıcı eritem, telanjiektazi, papül, püstül ve fimatöz değişikliklere neden olur (1). Bir deri hastalığı olarak bilinmesine rağmen rozasea, hastaların %58-72'sinde oküler tutulum da yapmakta, göz kapağı ve oküler yüzeyde inflamasyona neden olmaktadır. Hastaların üçte birinde görmeyi tehdit edecek düzeyde kornea tutulumu gözlenmektedir (2).

Özellikle oküler rozasea sıklıkla dermatologlar tarafından atlanabilmektedir. Vakaların %20'sinde oküler belirtiler karakteristik deri tutulumunun önüne geçebilir (3). Hastalar genelde kendilerine sorulmadıkça dermatoloji kliniğinde oküler semptomlardan

bahsetmezler. Diğer taraftan deri bulguları da oftalmologlar tarafından nadiren muayene edilir. Sonuç olarak önemli sayıda vaka atlanmaktadır. Rozaseanın hastaların hayat kalitesinde yarattığı olumsuzluk ve görmeyi tehdit edecek düzeyde komplikasyon görülme potansiyeli nedeniyle erken tanı ve uygun tedavinin önemi yadsınamaz (4,5).

1.1. Epidemiyoloji

Rozasea 16 milyonun üzerinde Amerikalıyı etkilemektedir (6). İngiltere’de yapılan geniş çaplı gözlemsel bir araştırmada yılda 1000 kişide 1,65 oranında tanı konduğu bildirilmiştir (7). Rozasea tanısı konulan kadınların sayısı erkeklerden daha fazladır ve kadınlarda tanı daha erken konulabilmektedir. Bu durum, kadınların erkeklerden daha sık ve daha erken tıbbi yardıma başvurması ile açıklanabilir. Diğer taraftan erkekler fimatöz değişimlere daha yatkındırlar. Kırk yaş üstü erkeklerde en sık görülen belirti hastalığın ileri seviyelerinde gözlenen rinofimadır (**Resim-1,2**). Oküler rozaseanın insidansı rozasealı hastalarda; oftalmolojik ve dermatolojik çalışmalarda %58-72 arasında değişmektedir (8). Rozasea en çok orta yaştaki yetişkinleri etkiler. Spoenclin ve arkadaşları (9) İngiltere’deki rozasea hastalarının %80’inin 30 yaş ve üstü olduğunu ve görülme sıklığının en yüksek 40-59 yaşları arasında olduğunu ortaya koymuşlardır. Pediatrik rozaseanın daha ender görüldüğü düşünülmektedir. Bunun temel nedeni dermatolojik bulguların daha nadir izlenmesi veya pediatrik yaş grubunda rozaseanın akla gelmemesi nedeniyle tanı eksikliğidir. Çocuklarda bazen tek başına oküler rozasea görülebilmektedir (10).



Resim 1-2. Rozaseada görülen fimatöz değişiklikler.

1.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Kutanöz ve oküler rozaseanın kesin etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları hala bilinmemektedir. Aynı hastada kutanöz ve oküler tutulumun ciddiyeti bile belirgin farklılık gösterebilir.

Çeşitli çalışmalarda hastalığın inflamatuvar mekanizmalar ile ilişkisi üzerinde durulmuştur. Oküler rozasea hastalarının gözyaşı filmlerinde interlökin (IL)-1 alfa ve beta değerlerinde yükselme ve jelatinaz B (matriks-metalloproteinaz-9) ve kollajenaz-2 (matriks-metalloproteinaz-8) aktivitelerinde artış gözlenmiştir (11). Kutanöz ve oküler rozasea tedavisinde kullanılan doksisisilin, matriks metalloproteinaz (MMP)-8 ve MMP-9 aktivitesini düşürmektedir (12). Tümör nekroz faktör (TNF)-alfa'nın rozasealı hastalarda daha fazla eksprese edildiği ve rozasea hastalarının konjonktival epitel hücrelerinde

inflamatuvar belirteç olan ICAM-1'in (intersellüler adhezyon molekülü 1) anlamlı derecede yüksek eksprese edildiği bulunmuştur (13).

Yakın zamanda yapılan çalışmalar hastalık alevlenmesinin çevresel faktörler tarafından stimüle edildiğini ve bu durumun proinflamatuvar sistemin aktif hale gelmesi nedeniyle olduğunu göstermektedir (14). Moleküler çalışmalar rozasea hastalarındaki yüksek sentisizasyonun genel çevresel uyarıların algılanmasındaki anomalilerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Tetikleyici faktörler, derideki bazı sitokinlerin ve antimikrobiyal peptidlerin ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu antimikrobiyal peptidlerden biri olan 'kathelisin' vazoaktif ve proinflamatuvar aktiviteye sahiptir ve rozasea patogenezinde rol almaktadır. Kathelisin rozasea hastalarının derisinde normal yüz derisine oranla yüksek oranda bulunmaktadır. Ek olarak rozasea hastalarında bulunan kathelisin peptidleri normal bireylerden daha farklı yapıda izlenmiştir (15). Ayrıca epidermiste kathelisin üretimini kontrol eden lokal proteazlar (serin proteaz KLK5) da rozasea hastalarında anomali göstermektedir. Araştırmacılar anomali gösteren kathelisin veya bu peptidi üreten proteazı fare derisine enjekte etmişler ve insandaki rozasea bulgularına benzer inflamasyon gözlemişlerdir (16). Rozasealı hastaların gözyaşı film tabakasını değerlendiren bir çalışmada tedavi almayan rozasealı hastaların gözyaşı film tabakasında MMP'ların artmış seviyelerde olduğu, buna karşılık MMP inhibitörü TIMP'in normalden daha düşük seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Oral doksisisiklin ile tedavi sonrası ise hem MMP'nin hem de TIMP'in normal seviyelere döndüğü gösterilmiştir (17).

Vasküler dilatasyon da rozasea belirtilerine eşlik eder. Karakteristik yüz kızarması, eritem ve telanjiektazi, kutanöz nörovasküler homeostazın değişkenliğinin sonucu olabilir. Çalışmalar yüzdeki kan akımının arttığını ve yüzde vücudun

diğer kısımlarından daha fazla sayıda ve daha dilate damarlar bulunduğunu ortaya koymaktadır (18). Daha ileri çalışmalar vasküler ve immün iletişimde yer alan mediatör ve reseptörlerdeki fonksiyon bozukluğunun rozasea belirtilerinin nedeni olduğunu vurgulamıştır (19). Kathelisidin ile indüklenen anjiyogenez, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artışı ile düzenlenir ve rozaseadaki vasküler değişiklikleri açıklar (20).

Helicobacter pylori, *Demodex folliculorum*, *Demodex brevis* gibi mikrobiyal organizmalar da hastalığın alevlenmesindeki diğer olası faktörler olarak gösterilmektedir (21). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu prevelansının rozasea hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Bir mite olan demodeks, insanlardaki en yaygın ektoparazitir. Çalışmalar bu parazitin, rozaseada immün sistemi aktive ettiğini ve fasiyal rozasea, göz kapağı kenarı inflamasyonu ile oküler demodeks arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermiştir (23,24).

1.3. Tanı

Rozasea tanısı klinik olarak konulur ve dermatolojik ve oküler bulgulara dayanmaktadır. Bulguların hafif olduğu vakalarda tanı koymak güçleşir ve hastalık atlanabilir. Oküler rozasea bulguları spesifik değildir ve diğer göz hastalıkları ile karıştırılabilir. Kutanöz veya oküler rozasea için mevcut bir tanısal test henüz bulunmamaktadır. Araştırmacılar, rozasea hastalarının gözyaşı ve tükürüklerinin glikomik profilleri üzerinde çalışmaktadır. Yakın zamanda gözyaşı ve tükürüğün glikomik analizi üzerine sonuçlar yayınlanmış ve rozasea hastalarında her iki sıvıda da N-glikanların önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (25). Rozasealı hastalarda gastrointestinal semptomlar da sıkça görülebilir. Whitehead (26) rozaseanın intestinal alkalen fosfataz enzim (IAP) seviyesinin düşük olması ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu enzim intestinal bakterilere karşı oluşan

inflamatuvar yanıtın inhibe edilmesinde görevlidir. IAP seviyesi non invaziv yollarla test edilebilir ve rozasea hakkında uyarıcı olabilir.

1.4. Sınıflandırma

Tarıya yardımcı olması için 2002 yılında Amerikan Ulusal Rozasea Topluluğu bir sınıflandırma sistemi yayınlamıştır (27). Bu sınıflandırma ayrıca dermatolog ve oftalmolog iletişimini de kolaylaştırmıştır. Rozaseanın primer ve sekonder özellikleri tanımlanmış ve 4 alt tip (eritematotelanjiektatik, papulopüstüler, fimatöz ve oküler rozasea) ile bir varyant (granülomatoz rozasae) olarak incelenmiştir. Bir veya birden fazla primer belirtinin varlığı ile birlikte yüz tutulumu rozasea için tanı koydurucudur.

Primer bulgular; flushing (geçici eritem), kalıcı eritem, papül ya da püstül varlığı, telenjiektazi (**Resim-3,4**) iken; sekonder bulgular yanma hissi, eleve plaklar, yüz ortasında kuru deri görünümü, yüz ödemi, oküler bulgular, periferik tutulum, fimatöz değişiklikler olarak belirtilmiştir.



Resim 3-4. Yüzde telenjiektazi, papül, püstüller.

1.5. Oküler Rozasea Tanısı

Oküler rozaseada izlenen temel semptom ve bulgular interpalpebral konjonktival hiperemi, konjonktiva ve göz kapağı kenarında telanjiektaziler, göz kapağı veya perioküler eritem ile yabancı cisim hissi, yanma veya batma hissi, kuruluk, kaşıntı, fotofobi, bulanık görme olarak özetlenebilir. Anterior blefarit ve Meibomian gland disfonksiyonu ile ilişkili posterior blefarit de sıklıkla mevcuttur.

Pediyatrik rozaseada da klinik yetişkinlerde gözleneneye benzerdir. Çocuklarda tanıyı güç hale getirecek şekilde, dermatolojik bulgular genellikle görülmemektedir. Bu nedenle, pediyatrik olgularda gözdeki bulguların tanınması ayrıca önem taşımaktadır. Bir çalışmada çocuklarda oküler semptomların %55 oranında deri bulgularından baskın olduğu ortaya konmuştur (28). Çocuklarda genellikle tekrarlayan şalazyon, blefarokonjonktivit ve oküler yüzey iritasyonu görülebilmektedir. Konjonktivit, keratit ve Meibomian gland disfonksiyonu da tabloya eşlik edebilir.

Durumun erkenden fark edilmemesi, hızlı ve agresif tedavinin yapılmaması, bu çocuklarda korneada yaygın skarlaşma ve opasite gelişmesine neden olabilir. Çocukların büyük çoğunluğunda belirtilerin atlanması ve hafife alınması nedeni ile oküler rozasea tanısından önce kornea tutulumu gözlenmektedir. Oftalmologlar, oküler yüzey tutulumu görülen çocuklara şüphe ile yaklaşıp gecikmiş tanı ve komplikasyonları engellemelidirler. Aile hikayesi bulunması ve daha önce birkaç kez şalazyon görülmesi şüphe uyandırmalıdır. Deri tutulumu olmadan önce hordeolum ile kendini gösteren bir oküler rozasea yetişkinlikte fasiyal rozasea gelişiminin göstergesi olabilir (29,30).

1.6. Oküler Rozaseada Klinik Bulgular

Oküler rozasea hastaları yabancı cisim hissi, kuruluk, kaşıntı, fotofobi ve sulanmadan şikâyet edebilirler. Göz bulguları genellikle bilateraldir. Oküler rozasea semptomlarının şiddeti

genellikle kutanöz bulguların şiddeti ile ilgili değildir. Fakat bir çalışmada oküler tutulum ve telenjektazi şiddetinin anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (31). Tanıda gözlenen en yaygın oküler yüzey bulguları konjonktival hiperemi ve korneal vaskülarizasyondur. Çocuklarda ise en sık Meibomian bez disfonksiyonu, şalazyon ve konjonktivit izlenmektedir (29,30).

1.6.1. Göz Kapakları ve Gözyaşı Filmi

Meibomian gland disfonksiyonu temel bulgulardan biridir. Çalışmalarda Meibomian gland disfonksiyonu görülme sıklığının %92 olduğu belirtilmiştir (28). Biyomikroskop ile göz kapağı kenarının muayene edilmesi ile telenjektazi, dilate ve sekresyon ile tıkanmış Meibomian bez ağızları, kirpiklerin etrafında keratinizasyon izlenebilir. Meibomian bezinin aşırı salgısı inferior gözyaşı menisküsünde sabunsu/köpüksü bir görüntüye yol açar (**Resim-5**) ve Meibom bez ağızlarında meibum birikimleri izlenir (**Resim-6**). Tekrarlayan hordeolum/şalazyon ile birlikte gözyaşı film tabakasının kalitesinde azalma Meibomian bez disfonksiyonunun sonuçlarıdır. Olguların yarısında anterior blefarit (**Resim-7**), %50-94 kadarında ise kapak kenarında telenjektazi ve eritem varlığı (**Resim-8**) görülmektedir (28).



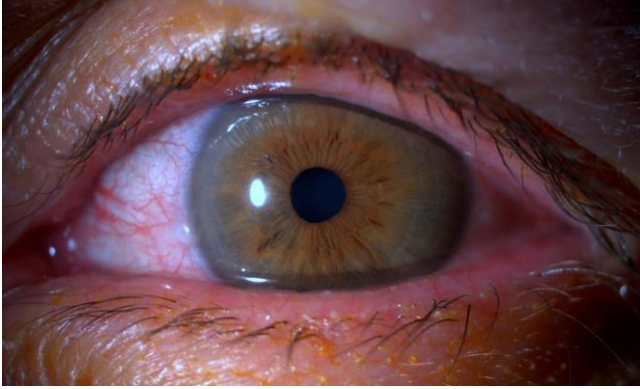
Resim-5. Meibomian glandın aşırı salgısı, inferior gözyaşı menisküsünde sabunsu/köpüksü bir görüntü.



Resim-6. Meibomian gland ağızlarında meibum birikimleri.



Resim-7. Blefarit.



Resim-8. Kapak kenarında eritem.

Oküler rozasea, pek çok çalışmada gösterildiği gibi, gözyaşı film tabakasının stabilitesini bozmakta ve evaporatif tipte kuru göze yol açmaktadır (32,33). Aköz film tabakasında da etkilenme söz konusu olabilir fakat oküler rozasealı hastalarda daha sık karşılaşılan Meibomian bezlerde disfonksiyon görülmesi ve buna sekonder lipid gözyaşı tabakasının etkilenmesidir. Göz kuruluğu, Schirmer testi anomalileri, oküler rozasea hastalarının %52-62,5'inde bildirilmiştir (34). Oküler rozasealı olguların Meibomian gland disfonksiyonu ve gland morfolojisi açısından değerlendirildiği bir çalışmada rozasealı gözlerin alt kapak ve total (üst+alt) kapak meibografilerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişimler gözlenmiştir (**Resim-9**). Aynı çalışmada rozasealı gözlerde gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer 1 testi, Oxford ve Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) skorlarında da anlamlı farklar saptanmıştır (35).

Alt göz kapağında Meibomian glandların daha fazla etkilenmesi, rozasea hastalarının gözyaşı bulunan inflamatuvar moleküllere daha fazla maruz kalması ve anatomik pozisyonundan dolayı üst kapakta bezlerin

sekresyonlarının özellikle göz kırpma etkisi ile, dışa akımının alt kapağa kıyasla daha kolay olması olabilir. Bu da alt kapaktaki Meibomian bezlerde obstrüksiyon ve hiperkeratinizasyonun üst göz kapağından daha fazla olması ile sonuçlanır. Ayrıca yer çekimi etkisi, üst göz kapağındaki Meibomian bezlerden sekresyonu kolaylaştırırken alt kapak bezlerinde yerçekimi avantajı da bulunmamaktadır. Tüm bu etkenlerin sonunda alt kapak Meibomian bezlerinde kayıp gelişmektedir ki bu çalışmada da öngörüldüğü gibi alt kapak meibografilerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklikler izlenmiştir.



Resim-9. Normal Meibomian glandlar ve rozaseada Meibomian gland kaybı.

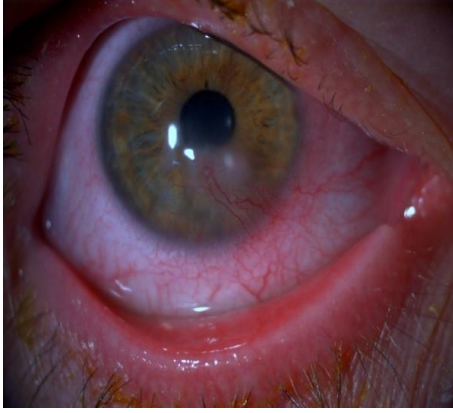
1.6.2. Konjonktiva

İnterpalpebral konjonktival hiperemi, kronik papiller reaksiyon ile karakterize olabilir. Olguların yaklaşık olarak %50'sinde konjonktival inflamasyonun belirtisi olan kronik konjonktivit izlenmektedir. Alt göz kapağını da içeren skatrisyel konjonktivit Akpek ve arkadaşları (36) tarafından rozaseada karşılaşılabilen oküler yüzey bulgularından birisi olarak tanımlanmıştır. Fakat rozaseada skatrisyan konjonktivit oranı olguların %10'undan azdır. Özellikle konjonktival hipereminin semptomlar ile orantısız miktarda fazla olması dikkat

çeker. Ciddi olgularda kronik konjonktiva inflamasyonu skatrizasyon ile sonuçlanabilir, semblefaron ya da entropiona neden olabilir, korneal etkilenme ile sonuçlanabilir. Starr ve McDonald (37) yüzeyel limbal pleksustaki dilate damarlardan oluşan, genellikle inferior kadranlarda yer alan ve korneaya uzanmayan, karakteristik bir arkad varlığını tanımlamışlardır.

1.6.3. Kornea

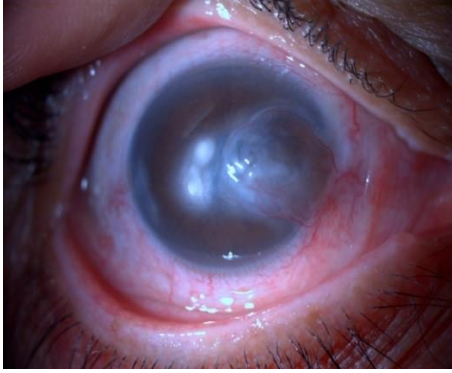
Kornea bulguları rozasea hastalarının yaklaşık olarak %33'ünde ortaya çıkmaktadır (1). Korneal değişimler temel olarak kapak kenarındaki etkilenmeye ikincil olarak izlenir. Kornea inferioru genellikle ilk etkilenen kısımdır (28). Kornea tutulumu korneanın inferior kadranında yüzeyel punktat keratit ile başlar. Subepitelial marjinal infiltrat ile ilişkili olarak periferik neovaskülarizasyon da gelişebilir. Tedavi edilmezse bu infiltratlar santrale doğru ilerler ve stromada ülserlere hatta perforasyona yol açabilir (**Resim-10,12**). İnfierior kadranın etkilenmesinin temel nedeni, rozasealı gözlerin gözyaşında bulunan inflamatuvar moleküllerin inferior menisküste birikmesi olarak düşünülmektedir (28). Oküler rozasea hastalarında tekrarlayan kornea epitel erozyonu bildirilmiştir. Sekonder enfeksiyöz keratit de ayrıca görülebilmektedir (37). Düşük görme keskinliği kornea ülseri, yüzey düzensizlikleri ve korneadaki skarlaşmadan kaynaklanabilir.



Resim-10. Rozaseada subepitelial infiltrat ile ilişkili olarak inferior kadranda periferik neovaskularizasyon.



Resim-11. Rozaseada yaygın periferik korneal neovaskularizasyon.



Resim-12. Rozaseada santral korneal infiltrat, korneal neovaskularizasyon ve perforasyon.

Oküler rozasealı olgularda korneal biyomekaniğini değerlendiren bir çalışmada rozasealı gözlerin kornealarında 'korneal histerezis' ve 'korneal rezistans faktör' ölçümleri kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptanmıştır. Rozasealı gözlerdeki biyomekanik değişimlerin nedeni hastaların rozasea tedavisinde kullandıkları sistemik ya da topikal ilaçların etkisi olabilir. Oküler rozasea patogenezinde yer alan ve rozasealı olguların gözyaşında bulunan degrade edici enzimler ya da inflamatuvar moleküller de biyomekanik değişimlere yol açıyor olabilir (38).

Pediyatrik rozaseada en yaygın belirtiler Meibomian bez disfonksiyonu, telenjiyektazi, tekrarlayan şalazyon, inferior korneada punktat epiteliyopati, korneal pannus ve neovaskularizasyondur (**Resim-13**). Korneal skar ve opasifikasyon daha ileri seviyede görülen olası komplikasyonlardır. Donaldson ve arkadaşları (39) çalışmalarında yer alan oküler rozasealı çocukların %90'ında bir dereceye kadar kornea tutulumu olduğunu saptamışlardır.



Resim-13. Pediatrik rozaseada hordeolum.

1.7. Tedavi

Rozasea tedavisi inflamasyonun progresyonunu yavaşlatmak ve fibrozis gelişimini engellemek için mümkün olduğunca erken başlatılmalıdır. Hastalarda belirtilerin çıkışması sıktır ve klinisyenler, hastayı spesifik bir alt tipe sığdırmaya çalışmaktansa, her hastanın klinik belirtilerini tanımlayarak tedaviyi yönlendirmelidir. Altta yatan rozasea tanı alamayıp, uygun şekilde tedavi edilmezse oküler semptomların tek başına tedavi edilmesi verimsiz olacaktır.

1.7.1. Genel Önlemler

İlk olarak tetikleyici faktörlerin uzaklaştırılması gelmektedir. Güneş ışınlarından koruma önerilmektedir. Ayrıca, alkol, baharatlı yiyecekler, sıcak içecekler ve stresin rozaseayı artırabileceği hastalara söylenmelidir. Hastalar düzenli göz muayenesinin gerekliliği ve önemi hakkında bilgilendirilmelidir. Özellikle dermatologlar tarafından oluşabilecek olan göz problemleri hakkında ön bilgi verilmesi hastaların bu konuda daha uyanık olmalarına ve olası problemlere daha erken tanı konularak skar gelişmeden müdahale edilebilmesine olanak sağlayacaktır.

1.7.2. Tıbbi Tedavi

1.7.2.1. Kutanöz Tutulum Tedavisi

Rozaseanın erken evreleri deri üzerine topikal uygulamalarla kontrol edilebilir. Topikal metronidazol (%0,75 ve %1'lik), azelaik asit (%15'lik jel), permetrin, dirençli hastalarda ivermektin topikal olarak papülopüstüler rozasea tedavisinde kullanılmaktadır (40). Ayrıca eritematötelenjektazik rozasede brimonidin jel, intense pulse light (IPL) ve vasküler lazerler kullanılmaktadır. Metronidazol (%0,75'lik jel ve %1'lik krem), göz kapaklarının dışına ve oküler adnekslere uygulanarak rozaseanın neden olduğu eritemde yararlı olabilir ancak göz kapağı kenarı, konjonktiva veya kornea kullanımı için uygun olmadığından kullanım sırasında dikkatli edilmelidir (41). İkinci basamak topikal tedaviler; klindamisin, eritromisin, azitromisinden oluşmaktadır. Eritromisin ve azitromisin antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Papülopüstüler rozaseada kullanılabilen retinoidler lipid üretimini azaltır ve göz kuruluğuna yol açabilirler (42,43).

1.7.2.2. Sistemik Tedavi

Topikal tedavinin tek başına yeterli olmadığı durumda sistemik tedavi başlanmalıdır. Oral tetrasiklinler (günde iki kere 500 mg) ve doksisisilin (günlük 40-100 mg arası, 8-16 hafta boyunca) rozaseada oldukça faydalı bulunmuştur. Tetrasiklinlerin kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda, oral azitromisin (500 mg/gün, 7-10 gün ara ile 3 günlük kürler şeklinde) kullanılabilir (40).

Tetrasiklin 1950'lerde ortaya çıkmış ve 1960'ların ortalarında oküler rozasea tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tetrasiklinin antiinflamatuvar özellikleri arasında fosfolipaz A2 ve MMP inhibisyonu, lökosit migrasyonunun inhibisyonu, B lenfosit antikor üretimini inhibe etmesi ve reaktif oksijen bileşenleri ve nitrik oksit

retiminin azaltılması gelmektedir. Tetrasiklinler Meibomian bezler üzerinde bakteriyel lipazı azaltarak pozitif etki yaratırlar. Bakteriyel lipazdaki azalma Meibomian glandlardaki yağ asit üretimini iyileştirir, sekresyon daha sıvı hale gelir ve daha kolay dışarı çıkar (44). Tetrasiklinler kollajenazı inhibe ederler; gözyaşında bulunan kollajenaz korneada inflamatuvar bir yanıt oluşturabilir, bu durum da korneada vaskülarizasyon, incelme ve perforasyona yol açabilir.

alışmalar, oral doksisisiklin kullanımı ile birlikte kuruluk, kaşıntı, görmede bulanıklık, fotosensitivite, eritem ve göz kapağı kenarında telanjiektaziler gibi oküler rozasea belirti ve semptomlarında belirgin derecede iyileşme olduğunu belirtmektedir (45,46).

Antibiyotik seviyesine ulaşmayan dozlarda günde bir kere kullanılan doksisisiklin, kısa ve uzun dönem kullanımda rozasea için güvenli ve etkin bir tedavi sunmaktadır (47). Günde iki kez 100 veya 200 mg doksisisiklin kullanımı, rozasea için konvansiyonel başlangıç dozu olmuştur. Tetrasiklin 2 ile 3 hafta boyunca günde 1 g'a kadar yüksek dozlarda, ardından 2-3 haftalık tedavi sürecinde günde 500 mg olacak şekilde kullanılmaktadır. Bazı hastalar rozaseanın uzun süreli kontrolü için düşük doz tedavi devamına ihtiyaç duyarlar (günde 20-50 mg arası doksisisiklin; 45-50 mg arası minosiklin). Tetrasiklin ilaç ailesinin en sık rastlanan yan etkileri gastrointestinal yan etkiler ve güneş şığına karşı hassasiyettir. Pankreatit ve psödomembranöz kolit de gözlenebilir. Fetal kemik gelişiminde gerileme ve diş renginde kalıcı diskolorasyon gibi teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kullanılmamalıdır. Sekiz yaşından küçük çocuklarda diş renginde değişim ve kemik gelişiminde supresyon riski nedeniyle tetrasiklin tercih edilmemelidir. Alternatif sistemik tedaviler arasında eritromisin ve azitromisin bulunmaktadır.

Çalışmalarda eritromisin, azitromisin ve klaritromisin gibi antiinflatuar özellik gösteren oral antibiyotiklerle iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (48). Çalışmalar, azitromisinin, belirgin bir yan etki olmaksızın göz kapağı tutulumu ve konjonktival hiperemi tedavisi açısından olumlu sonuç vermesiyle oküler rozaseada tercih edilebileceğini ortaya koymaktadır (49). *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan klaritromisin sahip olduğu antiinflatuar etkileri nedeniyle rozasea tedavisinde de kullanılabilir (50).

Sistemik tedavi semptomatik rahatlama sonrasında azaltılabilir. Fakat sistemik tedavi çok çabuk kesilirse, özellikle ilk 3 ayda, rekürrens riski çok yüksektir. Altı-12 haftalık başarılı bir tedavinin ardından oral tedavinin azaltılması önerilmekte, ek olarak topikal ajanlarla desteklenmesi gerekmektedir. Destek veya beslenme şekli olarak uzun dönem omega 3 yağ asidi tüketiminin Meibomian bezlerde salgı kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir (51).

1.7.2.3. Oküler Rozaseada Topikal Tedavi

1.7.2.3.1. Blefarit ve Meibomian Bez Disfonksiyonu

Göz kapakları bebek şampuanı veya kirpik şampuanları ile ovulur ve kapak kenarı boyunca bulunan Meibomian bezlerini obstrükte eden debrisin ortadan kaldırılması sağlanır. Ilık kompresler yoğunlaşmış sebace gland sekresyonlarının likefiye edilmesi için önemli rol oynar. Ilık kompreslerden sonra göz kapağı kenarının masajı Meibomian bezleri obstrükte eden maddelerin dışarı çıkışını kolaylaştırır. Meibomian bez salgıları, göz kapağı sağlığı normal olan kişilerde vücut sıcaklığında sıvı formdadır. Blefarit ve meibomit bulunan hastalarda katı formdadır ve bu salgıların sıvı hale geçmesi veya erimesi için vücut sıcaklığından en az 5 derece daha yüksek olması gerektiği

bulunmuştur (52). Belirgin bir blefarit ile göz kapağı eritemi mevcutsa, antibiyotikli pomad veya steroid/antibiyotikli pomad kullanılabilir. Çalışmalarda %1'lik azitromisin 2 gün boyunca günde 2 defa, sonrasında ise 28 gün boyunca sadece geceleri kullandığında posterior blefariti bulunan hastalarda gland inflamasyonunu azaltarak iyileşme sağladığı gösterilmiştir (53,54). Topikal siklosporin %0,05'lik dozda günde iki kez kullanıldığında posterior blefaritte inflamasyonu azaltmaktadır (55). Hordeolum ve şalazyon için günde 4-6 kez 5 dakika sıcak kompres yapmak faydalı olabilir. Bununla birlikte persistan şalazyon vakalarında cerrahi girişim gerekebilmektedir. Antibiyotik pomadlar da günlük olarak uyku öncesinde kullanılabilen olup göz kapağı mikroorganizma yükünü azaltıp kirpiklerin etrafındaki keratinizasyonun yumuşamasına yardımcı olabilirler (56).

1.7.2.3.2. Keratit

Punktat epiteliyal keratit için prezervansız suni gözyaşları, sekonder enfeksiyona bağlı korneal ülserler için antibakteriyel veya antifungal topikal ajanlara varana kadar çeşitli topikal tedaviler gerekebilmektedir. Bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar kronik keratit iyileşme sürecini komplike hale getirebilir ve mutlaka agresif tedavi gerektirir. Bir immunmodülatör olan %0,05'lik siklosporin korneadaki kronik inflamasyonu azaltabilir, oküler rozasea ile indüklenmiş steril keratit tedavisi için düşünülebilir.

1.7.2.3.3. Kuru göz

Prezervan içermeyen suni gözyaşı preparatları gerektiği kadar kullanılabilir. Yoğun lubrikasyon amacıyla damlalar, jeller ve pomadlar tedaviye eklenebilir. Kronik göz kuruluğu vakalarında oftalmik siklosporinlerin günde iki defa kullanılmasının gözyaşı kalitesini ve miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Topikal siklosporin ile suni gözyaşlarının etkinlik bakımından karşılaştırıldığı bir oküler rozase

çalışmasında (57), topikal siklosporin grubunda Schirmer testi değerleri, gözyaşı kırılma zamanı ve 3 aylık süreçte elde edilen OSDİ değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir, sadece suni gözyaşı kullanan grupta ise iyileşmeye rastlanmamıştır.

Topikal steroidlerin kısa süreli kullanımı inflamatuvar komplikasyonlarda azalma sağlarken, olası göz içi basınç artışı ve katarakt oluşumu nedeniyle uzun süreli kullanımlardan uzak durulmalıdır. Fırsatçı bakteriyel ve fungal enfeksiyonların görüldüğü vakalarda topikal steroidlerden uzak durulmalıdır.

1.7.2.3.4. Pediatrik Oküler Rozaseada Tedavi

İlk yapılması gereken ılık kompres ve bebek şampuanı ile göz kapağı hijyeni sağlamak için alınacak önlemlerdir. Bu önlemlerin önemi ailelere özellikle vurgulanmalıdır. Topikal eritromisin pomad da göz kapağı kenarı tedavisinde kullanılabilir. Düşük doz kortikosteroid damlaları oküler yüzey inflamasyonunu kontrol altına almak için ve steril keratit, vaskülarizasyon ve skar gelişimini önlemek için gerekli olabilir. Dirençli hastalığı bulunan çocuklarda oral tedaviye geçilmelidir. Sistemik tedavi yetişkinlerin tedavisine benzemektedir, tek önemli fark tetrasiklinlerin 7 yaşından küçük çocuklarda kontrendike olmasıdır (39). Tetrasiklin ve doksisisilin, bu yaş grubunda kemik gelişiminde duraksamaya ve dişlerde diskolorasyona neden olabilir. Alternatif olarak eritromisin (20 mg/kg/gün) kullanımı tercih edilmektedir (58). Doksisisilin (günde bir veya iki kez 100 mg) tetrasiklinden daha iyi tolere edildiği için daha büyük çocuklar için uygun bir seçenek olarak düşünülmektedir (39). Sistemik eritromisin ve doksisisilin ile uzun dönem tedavi oküler rozasea görülen çocuklarda yarar sağlamaktadır. Azitromisin de oküler semptomları iyileştirmiş ve küçük çocuklar için bir seçenek oluşturmuştur.

1.7.2. Cerrahi Tedavi

Oküler rozasea için cerrahi seçenekler arasında şiddetli göz kuruluğu için kalıcı punktum tıkaçı (**Resim-14**) veya koterizasyon ile punktum oklüzyonu ve korneada opasite veya perforasyon nedeniyle penetran keratoplasti bulunmaktadır. Korneal perforasyon için amnion zarı ile örtme veya siyanoakrilat doku yapıştırıcısı yöntemleri de kullanılabilir. Limbal kök hücre yetmezliği gelişen olgularda limbal kök hücre transplantasyonuna ihtiyaç duyulabilir. Tıbbi tedaviye cevap vermeyen şalazyonda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulabilmektedir ve alınan örnek mutlaka patolojiye gönderilmelidir. Rozaseanın inflamatuvar yapısı tekrarlayan korneal vaskülarizasyon ve greft opasitesi riskini arttırmaktadır. Ayrıca refraktif cerrahi de aktif oküler rozasealı olgular için, komplikasyonlar ve hastalığın rekürren doğasından dolayı kontrendikedir (59).



Resim-14. Kuru göz tedavisinde kullanılan punktum tıkaçı

Rozasea aktivasyon ve remisyon dönemleri bulunan ve semptomları kontrol etmek için uzun dönem tedavi gerektiren kronik bir hastalıktır. Rozasea bulguları çok çeşitlilik göstermektedir ve hastalığı tedavi etmek için birçok farklı seçenek bulunmaktadır. Bu faktörler nedeniyle tedavide kullanılacak doz ve tedavi süresi hakkında standart bir kural bulunmamaktadır. Oftalmologlar durumu en iyi şekilde değerlendirmeli ve tedaviler kişiye özgü uyarlanmalıdır. Oküler rozase, özellikle de çocuklarda, görmeyi tehdit etme potansiyeline sahiptir ve hasta konforunu geliştirmek ve uzun dönemli oküler komplikasyonları en aza indirmek için erken dönemde ve agresif şekilde tedavi edilmelidir. Hastaya henüz rozasea tanısı konulmamışsa, bir dermatolog ile konsültasyon yapılmalıdır. Uygun bir tedavi ile semptomlar kontrol altına alınabilir ve sonuç olarak hastanın hayat kalitesine katkı sağlanabilir.

2. OKÜLER LİKEN PLANUS

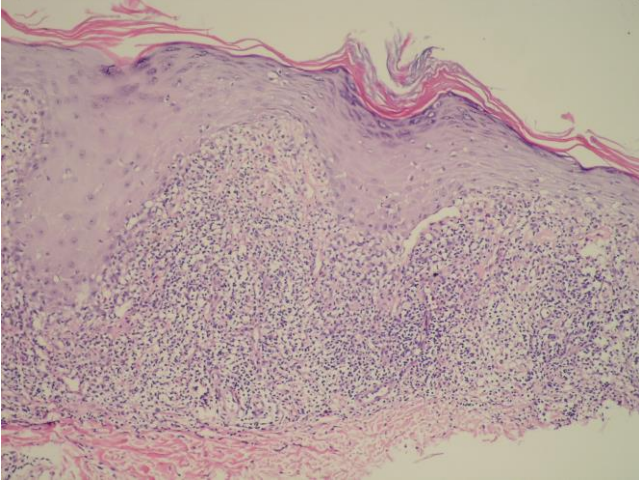
Liken planus deriyi ve müköz membranları tutan, yaygın, kaşıntılı, sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Olguların %1-2'sinde aile öyküsü olabilir. Primer lezyon patognomik küçük, eflatun renkli, yüzeyi düz poligonal papüllerdir (60) **(Resim-15,17)**.



Resim-15-17. Liken planusta patognomik eflatun papüller.

Lezyonlar sıklıkla bileklerin fleksör yüzlerini, gövdeyi, bacakları ve glans penisi tutar. Yüz nadiren tutulur ve tutulursa lezyonlar genellikle göz kapakları ve/veya dudak bölgelerinde izlenir. Kaşıntı şikâyeti ön plandadır. Olguların sadece %4'ü çocuktur. Müköz membranlara bakıldığında olguların %90'ında bukkal mukoza ve %50'sinden fazlasında gingiva tutulur (61). Liken planus T-hücre aracılı bir immün reaksiyonla karakterizedir (60) **(Resim-18)**.

Histopatolojik incelemede skuamöz epitelde hiperplazi ve bazal hücre hasarı, tunika propriada kolloid cisimcikler ve bant tarzında lenfosit ağırlıklı mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterlidir.



Resim-18. Liken planusta histopatolojik görünüm; epidermiste hiperplazi, hipergranüloz, bazal hücre hasarı ve dermo-epidermal bileşkede bant şeklinde infiltrasyon (H&E x100).

Direkt immunfloresans incelemede dermal-epidermal sınırdaki globuler IgM kümeleri ve daha az olarak IgA, IgG ve C3 birikimi izlenebilir. Oküler yüzey tutulumu çok sık olmasa da göz kapakları, konjonktiva ve kornea etkilenebilir. Konjonktival inflamasyona sekonder skatrisyel konjonktivit gelişimi, semblefaron ve alt fornikte kısalma fibrotik bir komplikasyon olarak gelişebilir. Kuru göz sendromu gelişmesi literatürde belirtilmiş olan bir komplikasyondur (62). Bazı olgularda inflamasyona sekonder kanal stenozu nedeniyle nazolakrimal kanal tıkanıklığı izlenebilir (63). Eisen ve arkadaşlarının (60) çalışmasında ise liken planuslu 184 olgunun 3'ünde konjonktival eritem ve 1'inde subepitelyal skar gelişimi

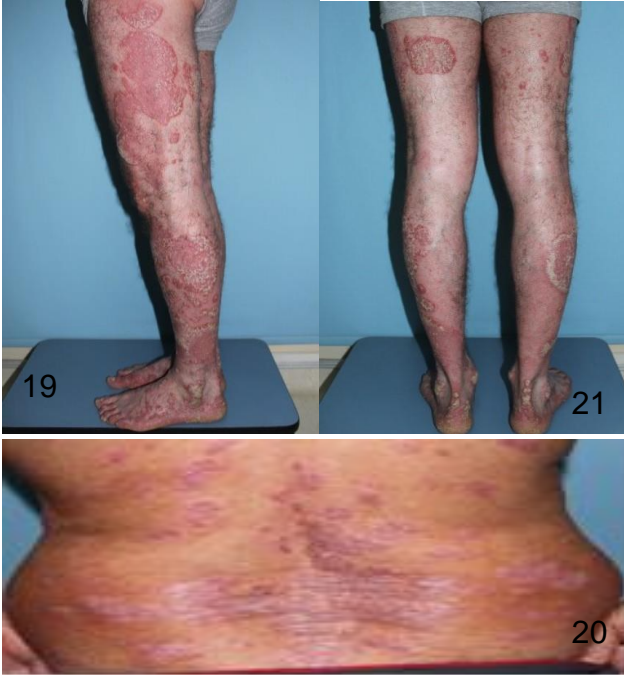
saptanmıştır. Korneal etkilenmeler, genellikle kuru göz gelişimine sekonder etkilerden oluşmaktadır fakat inflamasyona sekonder punktat epitelyopati, semblefaron ve kapak malpozisyonuna bağlı ekspozüre keratopati de bildirilmiştir. Şanlı ve arkadaşlarının çalışmasında (62), liken planuslu olgularda oküler yüzey inflamasyonunun çoğu hastada asemptomatik olması nedeniyle oküler liken planusun atlanabileceği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada liken planuslu olgularda Schirmer 1 testinin anlamlı olarak düşük izlendiği, lissamin yeşili ile oküler yüzey boyanma skorunun ise istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlendiği görülmüştür. Ayrıca liken planuslu olgularda blefaritin daha sık izlendiği de çalışmada vurgulanan noktalardandır. Oküler liken planuslu olguların birçoğunda ekstraoküler lezyonlar oküler tutulum öncesinde de mevcuttur. Liken planuslu bir hasta değerlendirilirken kronik skatrisyel konjonktivit açısından mutlaka kontrol edilmelidir. Oküler liken planus ayırıcı tanısında kuru göze neden olan hastalıklar ve kronik konjonktivit etiyojisi göz önünde bulundurulmalıdır. Konjonktival tutulumda da müköz membran pemfigoidden ayırım önemlidir ve biyopsi yardımıyla yapılabilir (64).

2.1. Tedavi

Oküler liken planus tedavisinde topikal kortikosteroid ve siklosporin hafif olgularda tercih edilebilir fakat ileri olgularda sistemik kortikosteroidler, sistemik siklosporin, sistemik sitotoksik ajanlar önerilmektedir. Özellikle liken planus tedavisinde kullanılabilen asitretin preparatının kuru göz semptomlarını arttırabileceği akılda tutulmalıdır (60). Sınırlı lezyonlar topikal steroidlerle tedavi edilebilir. Yaygın lezyonlarda sistemik steroid tedavisine yanıt iyi olmakla birlikte doz azaltımlarında nüks sıktır. İzotretinoin ve asitretin yardımı ile sistemik steroidlerin uzun dönem yan etkilerinden kaçınılmış olur. İmmünsüpresif ajanlardan mikofenolat mofetil ve siklosporin çoğu dirençli olguda genellikle etkilidir.

3. OKÜLER PSORIASIS

Psoriasis, eritemli zeminde skuamli plaklar ile karakterize, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (**Resim 19-21**). Lezyonlar genellikle gümüşü beyaz lamellar skuamlarla kaplıdır. Lezyonlar saçlı deri, ekstremitelerin ekstansör kısımları ve sakrumda yerleşme eğilimindedir. Eski lezyonlar, kalın lamellar skuamlarla kaplı olabilir (*psoriasis ostracea*). Psoriasisın iki temel özelliği tekrarlama eğilimi ve inatçı seyridir. İzomorfik yanıt (*Koebner fenomeni*) basit bir yaralanma sonrasında bile travma alanında tipik psoriasis lezyonların gelişmesidir (65).



Resim 19-21. Psoriasis skuamların eşlik ettiği eritemli plaklar

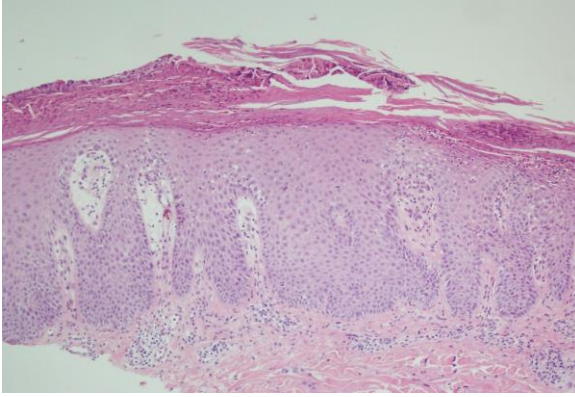
3.1. Epidemiyoloji

Hastaların sıklıkla psoriasisli akrabaları vardır. Psoriasis her iki cinsten eşit olarak görülür. Amerika'da genel popülasyonda %1-2 sıklığında bildirilmiştir. Ortalama başlangıç yaşı 27'dir, ancak yeni doğan döneminden 70 yaşa kadar her yaşta başlayabilir (65-67). Olguların yarısında, ciddi emosyonel stres ile psoriasisin şiddetlendiği gösterilmiştir.

3.2. Patogenez ve Histopatolojik Bulgular

Psoriasis, hiperproliferatif bir hastalıktır ancak inflamatuvar medyatörler tarafından düzenlenir (**Resim-22**). Psoriasisin patofizyolojisinde, T hücreler ve sitokinler önemli rol oynar. IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-23, IFN-gama ve TNF-alfa gibi tip 1 sitokinlerin aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Psoriasisde, antiinflamatuvar sitokinler olan IL-1 reseptör antagonisti ve IL-10'un ekspresyonunda azalma ve IL-10 genlerinde polimorfizm gösterilmiştir (67,68). Stres ile hastalığın şiddeti arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir (67,68).

Psoriasisin klasik histopatolojik görüntüsünde, yüzeyde parakeratoz, Munro mikroabseleri, epidermiste düzenli akantoz, granüler tabaka kaybı, püstül formasyonları, papillomatoz, retelerde uzama, papiller dermiste damarlanmada artma ve perivasküler mikst yangısal hücre infiltrasyonu izlenir.



Resim-22. Psoriasis histopatolojik görünüm; Yüzeyle parakeratoz ve polimorf nüveli lökosit debrileri, epidermiste psoriasiform hiperplazi, papillomatoz, granüler tabaka kaybı ve dermal mikst yangısal hücre infiltrasyonu (H&E x100).

3.3. Tedavi

Yaygın psoriasis için, fototerapi hala uygun maliyetli bir seçenektir. Psoriasisın lokal tedavisinde kortikosteroidler, salisilik asit, D vitamini analogları, tazoraten, ultraviyole (UV) ya da psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavileri kullanılabilir (67,68). Sistemik tedavide öncelikle konvansiyonel yöntemler olan asitretin, metotreksat ve siklosporinden faydalanılmaktadır. Konvansiyonel tedaviye yeterli yanıt alınamayan ya da bu yöntemlerin kontrendike olduğu durumlarda tedavide biyolojik ajanlar kullanılır. Biyolojik tedaviler; tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri infliximab, etanersept, adalimumab ve sertolizumab, interlökin 12-23 inhibitörü ustekinumab, interlökin-17 inhibitörleri sekukinumab, iksekizumab ve brodalumab, interlökin-23 inhibitörleri guselkumab, tildrakizumab, risankizumab ve fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan apremilasttır (67,68).

3.4. Oküler Tutulum

Oküler tutulum psoriasisde yaklaşık %10 oranında görülür; özellikle psoriatik artrit ve püstüler psoriasisde oküler tutulum daha fazladır (65). Chadran ve arkadaşları (66) Singapur'daki psoriasis hastalarının %67'sinde bir, %20'sinde birden çok oftalmik anormali olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacıların bu bulguların beklenenden yüksek olduğunu varsaymalarına rağmen, bu iddia kontrol grubu veya karşılaştırma için populasyon tabanlı veri olmadığından doğrulanamamıştır.

Oküler yüzey tutulumu daha çok erkeklerde yaygındır ve her zaman kutanöz bulgularla seyretmektedir. Oküler tutulum, psoriatik plaklar ile direkt invazyon veya psoriasis ile ilişkili otoimmün süreçler sonucunda etkilenme ile ortaya çıkabilir. Göz kapağı ve konjonktiva, psoriasisin temelde epitelyal bir hastalık olması nedeniyle bilinen primer oküler tutulum bölgeleridir. Oküler semptomlar genellikle hastalığın alevlenmesi ile ortaya çıkar. Klinisyen, psoriasis hastalarındaki oküler semptomları değerlendirirken psoriasis ve göz arasındaki ilişkiyi unutmamalıdır.

3.4.1. Göz Kapakları

Psoriasis göz kapaklarını birkaç yolla etkiler. Göz kapaklarında gözlenen blefaritin, Cram ve arkadaşları (69) tarafından psoriasis hastalarındaki en yaygın oküler bulgu olduğu öne sürülmüştür. Genel görünüm kızarmış ve şişmiş göz kapağıdır. Meibomian bez disfonksiyonunun psoriasis hastalarında görülme sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Gözyaşı filminin stabilite/salınım ve Meibomian bez fonksiyon derecesini gösteren gözyaşı filmi kırılma zamanının psoriasis hastalarında daha düşük olduğu bulunmuştur. Zengin ve arkadaşları psoriasis hastalarında Meibomian gland sekresyonlarının kalınlık indekslerinin daha yüksek, fakat salgı hacimlerinin normal olduğunu

göstermişlerdir. Psoriasis olgularında Meibomian bez disfonksiyonunun mekanizması bilinmemektedir, fakat Zengin ve arkadaşları (70) artan epitel dönüşümünün yüksek miktarda hücre üretimine yol açtığını ve hızlı dönüşüme ikincil epitelyal dökülmenin Meibomian bez kanalında mekanik bir obstruksiyona neden olabileceğini öne sürmektedirler.

Psoriatik plaklar göz kapağı üzerinde veya göz kapağı kenarında bulunabilirler. Yüzdeki tutulumun kronik UV radyasyona maruziyetten kaynaklanabileceği de öne sürülmüştür (71).

Blefarit, ılık kompres, göz kapağı kenarının masajı ve kirpik dibi şampuanı ile ovma şeklinde uygun göz kapağı hijyeninin sağlanması ile kontrol altına alınır. Psoriatik plaklar göz kapaklarının üzerindeyse, topikal kortikosteroidlerin dikkatli ve makul şekilde kullanımı uygun bir seçenek olabilir. Ektropion ve trikiyazis gibi göz kapağını ilgilendiren komplikasyonlar için, lubrikan damlalar veya pomadlar ile semptomatik tedavi sıklıkla gerekmektedir. Cerrahi tedavi sonraki seçenektir.

3.4.2. Konjonktiva

Kronik nonspesifik konjonktivit, psoriasiste konjonktivitin en yaygın formudur ve göz kapağı kenarı lezyonları ile veya bu lezyonlar olmadan da ortaya çıkabilir (71). Konjonktival lezyonlar iyi sınırlı, palpebral konjonktiva üzerinde sarımsı-kırmızı plaklar veya bulbar konjonktiva üzerinde kserotik görünümlü alanlar şeklinde tanımlanabilir (71). Konjonktivit kserozis, semblefaron, trikiyazis ve korneayı ilgilendiren daha ileri komplikasyonlara neden olabilir. Kserozis bir konjonktivit komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir, fakat psoriasis hastalarında komplikasyondan ayrı şekilde, primer süreçte de görülebilir. Psoriasis ve göz kuruluğu arasındaki ilişki kanıtlanmıştır ve L-arjinin eksikliği ve artan beta

defensin üretimi ile birlikte seyrettiği düşünülmektedir. Memeli hücrelerinde L-arjinin taşınımının %80'ini sağlayan ve derinin granüler tabakasında bulunan L-arjinin insan katyonik amino asit taşıyıcı proteinin psoriasisli olgulardaki konsantrasyonunun önemli ölçüde azalmış saptanması psoriasisde kuru göz sendromunun sık görülmesinin patogenezinden sorumlu olarak düşünülmektedir (72).

Yapılan pek çok çalışma keratokonjonktivitis sikka (KKS) ile psoriasis arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bir çalışmada KKS olmadan da, nonspesifik kronik konjonktivit psoriasisli olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (73). Aynı çalışmada Schirmer, Jones ve gözyaşı kırılma zamanı değerlerinde de psoriasisli olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşüklük izlenmiştir ve yine bu bulgular önceki çalışmalar ile uyum göstermektedir (74,75). Psoriasisli olgulardaki düşük Schirmer, Jones ve gözyaşı kırılma zamanı değerleri, Meibomian gland disfonksiyonu ya da glandların mekanik obstrüksiyonuna sekonder ya da lakrimal gland kanallarının yüksek hücre dönüşümü nedeniyle obstrüksiyonuna bağlı olabilir. Çalışmalarda, psoriasisli olgularda immunsupresif tedavi ile gözyaşı film tabakasını değerlendiren fonksiyonel testler olan Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gözlenmiş olup sistemik tedavinin bölgesel etkisi de gösterilmiştir (76).

3.4.3. Kornea

Psoriasisde korneal tutulum nadir görülür ve genellikle göz kapağı veya konjonktival komplikasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. En yaygın belirti punktat epiteliyal keratit olmakla birlikte lezyonlar stromal infiltrasyon, neovaskülarizasyon ve skar oluşumu şeklinde de gözlenebilir.

Periferik korneal erime nadiren görülen fakat ciddi bir bulgudur. Sıklıkla romatoid artrit, Sjögren sendromu,

poliarteritis nodoza, Wegener granülomatozu ve sistemik vaskulit gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olarak tanımlanmaktadır. Scheie (77) kornea erozyonu ve erimesinin psoriasis hastalarında görülebileceğini ortaya koymuştur. Boss ve arkadaşları (78) da periferik korneal erime ile psoriasis ilişkisinin biri kronik plak tipi psoriasis diğeri jeneralize eritrodermik psoriasis ile artrit olan iki hastada gözlendiğini bildirmiştir. Lezyonlar, kornea incelmeye neden olacak şekilde, çembersel periferik kornea ülseri olarak tanımlanmaktadır.

Korneadaki abseler, psoriasiste görüldüğü bildirilen bir diğer ciddi sorundur. Avisar ve Savir, (79) psoriasis hastalarında başlangıçta stromal infiltrat olarak başlayan, kortikosteroidlere hızlı yanıt veren ve negatif mikrobiyal kültürleri olan steril kornea abseleri bildirmişlerdir.

Psoriasis oküler yüzeyde çok sayıda komplikasyon yaratmaktadır ve neredeyse gözün her bölgesini etkilemektedir. Yine de bu komplikasyonlar klinik olarak göz ardı edilebilmektedir. Psoriasis oküler yüzeyde oluşturduğu komplikasyonların tanınması büyük önem taşımaktadır. Dermatologlar hastalarını oküler semptomlar bakımından sorgulamalıdır. Benzer şekilde göz hekimleri de gözdeki semptomları değerlendirirken bilinen bir psoriasis hikayesi karşısında olası tutulumlar açısından dikkatli olmalıdırlar.

Kaynaklar

1. Starr PA, McDonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. Proc R Soc Med 1969;62(1):9-11.
2. Bakar O, Demircay Z, Toker E, Cakir S. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(5):544-549.

3. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ. The prevalence of ocular signs in acne rosacea: comparing patients from ophthalmology and dermatology clinics. *Cornea* 2003;22(3):230-233.
4. Alvarenga LS, Mannis MJ. Rosacea ocular. *Surf Ocul* 2005;3(1):41-58.
5. Cohen AF, Tiemstra JD. Diagnosis and treatment of rosacea. *J Am Board Fam Pract* 2002;15(3): 214-217.
6. Oge' LK, Muncie HL, Phillips-Savoy AR. Rosacea: Diagnosis and treatment. *Am Fam Phsician* 2015; 92(3):187-196.
7. Onaran Z, Karabulut AA, Usta G, Ornek K. Central corneal thickness in patients with mild to moderate rosacea. *Can J Ophthalmol* 2012;47:504-508.
8. Wise G. Ocular rosacea. *Am J Ophthalmol* 1943;26:591-609.
9. Spoenclin J, Voegel JJ, Jick SS, Meier CR. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. *Br J Dermatol* 2012;167(3):598-605.
10. Donmez O, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: clinical features and long term follow-up of sixteen cases. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29(1):57-65.
11. Afonso AA, Sobrin L, Monroy DC, et al. Tear fluid gelatinase B activity correlates with IL-1 alfa concentration and fluorescein clearance in ocular rosacea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(11):2506-2512.
12. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, et al. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1703-1709.
13. Maatta M, Kari O, Tervahartiala T, et al. Tear fluid levels of MMP-8 are elevated in ocular rosacea - treatment effect of oral doxycycline. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(8):957-962.
14. Pisella PJ, Brignole F, Debbasch C, et al. Flow cytometric analysis of conjunctival epithelium in ocular rosacea and keratoconjunctivitis sicca. *Ophthalmology* 2000;107(10):1841-1849.
15. Schwab VD, Sulk M, Seeliger S, et al. Neurovascular and neuroimmune aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):53-62.
16. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 2007;13(8):975-980.
17. Iovieno A, Lambiase A, Micera A, et al. In vivo characterization of doxycycline effects on tear metalloproteinases in patients with chronic blepharitis. *Eur J Ophthamol* 2009;19:708-716.

18. Crawford GH, Pelle M, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(3):327-41.
19. Steinhoff M, Buddenkotte J, Aubert J, et al. Clinical, cellular and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2011;15(1):2-11.
20. Smith JR, Lanier VB, Braziel RM, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rosacea. *Br J Ophthalmol* 2007;91(2):226-229.
21. Whitfeld M, Gunasingam N, Leow LJ, et al. Staphylococcus epidermidis: a possible role in the pustules of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(1):49-52.
22. Utaş S, Ozbakir S, Turasan A, Utaş C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(3):433-435.
23. Li J, O'Reilly N, Sheha H, et al. Correlation between ocular Demodex infestation and serum immunoreactivity to Bacillus proteins in patients with facial rosacea. *Ophthalmology* 2010;117(5):870-877.
24. Lazaridou E, Fotiadou C, Ziakas NG, et al. Clinical and laboratory study of ocular rosacea in northern Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(12):1428-1431.
25. Vieira AC, Mannis MJ. Ocular rosacea: common and commonly missed. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:36-41.
26. Whitehead J. Intestinal alkaline phosphatase: The molecular link between rosacea and gastrointestinal disease. *Med Hypotheses* 2009;73(6):1019-1022.
27. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, et al. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2002;46(4):584-587.
28. Oltz M, Check J. Rosacea and its ocular manifestations. *Optometry* 2011;82(2):92-103.
29. Chamailard M, Mortemousque B, Boralevi F, et al. Cutaneous and ocular signs of childhood rosacea. *Arch Dermatol* 2008; 144:167-171.
30. Bamford JTM, Gessert CE, Renier CM, et al. Childhood stye and adult rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:951-955.
31. Keshtcar-Jafari A, Akhyani M, Ehsani AH, et al. Correlation of the severity of cutaneous rosacea with ocular rosacea. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(4):405-406.
32. Lemp MA, Hamil JR. Factors affecting tear break up in normal eyes. *Arch Ophth* 1973;89:103-105.
33. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, et al. Ocular rosacea: signs symptoms and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133(1):49-54.

34. Gudmundsen KJ, O'Donnell BF, Powell FC. Schirmer testing for dry eyes in patients with rosacea. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:211-214.
35. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and Meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea* 2015;34(5):497-499.
36. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS. Ocular rosacea: patient characteristics and follow-up. *Ophthalmology* 1997;104(11):1863-1867.
37. Starr PA, Macdonald A. Oculocutaneous aspects of rosacea. *Proc R Soc Med* 1969;62(1):9-11.
38. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Ocular response analyser measurements and central corneal thickness in ocular rosacea patients. *Int Ophthalmol* 2017;37(1):7-11.
39. Donaldson KE, Karp CL, Dunbar MT. Evaluation and treatment of children with ocular rosacea. *Cornea* 2007;26(1):42-46.
40. Van Zuuren EJ, Kramer SF, Carter BR, et al. Effective and evidence-based management strategies for rosacea: summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* 2011;165(4):760-781.
41. Thiboutot DM, Fleischer AB, Del Rosso JQ, et al. A multicenter study of topical azelaic acid 15% gel in combination with oral doxycycline as initial therapy and azelaic acid 15% gel as maintenance monotherapy. *J Drugs Dermatol* 2009;8(7):639-48.
42. Abokwidir M, Feldman SR. Rosacea management. *Skin Appendage Disord* 2016;2(1-2):26-34.
43. Pietrantonio J. Children and dry eye. *Rev Optom* 2009;146(9):65-71.
44. Pitts J, Lievens C. Put the squeeze in Meibomian gland disease. *Rev Optom* 2009;146(9):82-87.
45. Stone D, Chodosh J. Oral tetracyclines for ocular rosacea: An evidence-based review of the literature. *Cornea* 2004;23(1):106-109.
46. Quarterman M, Johnson D, Abele D, et al. Ocular rosacea: Signs, symptoms, and tear studies before and after treatment with doxycycline. *Arch Dermatol* 1997;133(1):49-54.
47. Korting HC, Schöllmann C. Current topical and systemic approaches to treatment of rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(8):876-82.
48. Kligman A. Ocular rosacea: Current concepts and therapy. *Arch Dermatol* 1997;133(1):89-90.
49. Bakar O, Demircay Z, Toker E, et al. Ocular signs, symptoms and tear function tests of papulopustular rosacea patients receiving azithromycin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(5):544-549.

50. Dennis L. Identifying and treating ocular rosacea. *Physician Assistant* 2003;27(7):33-35.
51. Creuzot C, Passemard M, Viau S, et al. Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids. *J Fr Ophthalmol* 2006;29(8):868-873.
52. Solomon J, Case C, Greiner J, et al. Warm compress induced visual degradation and Fischer-Schweitzer polygonal reflex. *Optom Vis Sci* 2007;84(7):580-587.
53. Al-Amry MA, Al-Ghadeer HA. Ocular acne rosacea in tertiary eye center in Saudi Arabia. *Int Ophthalmol* 2018;38(1):59-65.
54. Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, et al. Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292(1):156-163.
55. Perry HD, Donnenfeld ED. Topical 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(10):2099-2107.
56. Gupta AK, Chaudhry MM. Rosacea and its management: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(3):273-85.
57. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther* 2009;26(6):651-659.
58. Hong E, Fischer G. Childhood ocular rosacea: considerations for diagnosis and treatment. *Australas J Dermatol* 2009;50(4):272-275.
59. Randleman JB, Loft E, Song CD. Ocular rosacea. eMedicine from WebMD. Available at: <http://www.emedicine.com/OPH/topic115.htm>.
60. 2009. Last accessed October 26, 2009.
61. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 431–436.
62. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia OV et al. Lichen planus and cicatrizing conjunctivitis: characterization of five cases. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 239–243.
63. Şanlı B, Çetin EN, Bir F, et al. Conjunctival impression cytology, ocular surface and tear-film changes in patients with lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(4):341-345.
64. Brewer JD, Ekdawi NS, Torgerson RR, et al. Lichen planus and cicatricial conjunctivitis: disease course and therapy in 11 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2011;25(1):100-104.
65. Rozas Munoz E, Martinez-Escala ME, Juanpere N, et al. Isolated conjunctival lichen planus, a diagnostic challenge. *Arch Dermatol* 2011;147:465-467.

66. Jain VK, Sood S, Pahwa US, Ahluwalia BK. Ocular Lesions in Psoriatics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1987;53(1):33-34.
67. Chandran NS, Greaves M, Gao F, et al. Psoriasis and the eye: prevalence of eye disease in Singaporean Asian patients with psoriasis. *J Dermatol* 2007;34:805-810.
68. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137:280-284.
69. Finlay AY, Cole EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995;132:236-244.
70. Cram DL. Corneal melting in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:617.
71. Zengin N, Tol H, Balevi S, et al. Tear film and meibomian gland functions in psoriasis. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74:358-360.
72. Rehal B, Modjtahedi BS, Morse LS, et al. Ocular psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(6):1202-1212.
73. Jager K, Garreis F, Posa A, et al. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensins: implications for dry skin diseases and the dry eye. *Ann Anat* 2010;192:65-69.
74. Campanati A, Neri P, Giuliadori K, et al. Psoriasis beyond the skin surface: a pilot study on the ocular involvement. *Int Ophthalmol* 2015;35(3):331-340.
75. Erbagci I, Erbagci Z, Gungor K, Bekir N. Ocular anterior segment pathologies and tear film changes in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Med Okayama* 2003;57(6):299-303.
76. Her Y, Lim JW, Han SH. Dry eye and tear film functions in patients with psoriasis. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57(4):341-346.
77. Huynh N, Cervantes-Castaneda RA, Bhat P et al. Biologic response modifier therapy for psoriatic ocular inflammatory disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2008;16(3):89-93.
78. Scheie HG, Grayson MC. Ocular manifestations of systemic diseases. *Dis Mon* 1971:1-51.
79. Boss JM, Peachey RD, Easty DL, Thomsitt J. Peripheral corneal melting syndrome in association with psoriasis: a report of two cases. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:609-610.
80. Avisar R, Savir H. "Cold" corneal abscess in psoriasis: a case report. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1989;12:103-104.

2. BÖLÜM

OKÜLER YÜZEYİ ETKİLEYEN OTOİMMÜN BÜLLÖZ HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Banu YAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, İzmir

Otoimmün büllöz hastalıklar, deri ve müköz membranları etkileyen hastalıklardır. Otoimmün büllöz hastalıkların tümünün deri ve oküler yüzey tutulumu ile ilişkisi bulunmaktadır. Bu hastalıklarda oküler tutulumun farkına varmak ve erken teşhis, tanının ve tedavinin gecikmesi sonucu oluşacak görme kaybı potansiyeli nedeniyle önem taşımaktadır. Bu grup arasında en sık oküler yüzey tutulumu yapanlar pemfigus ve skatrisyel pemfigoiddir. En sık görülen oküler tutulum, kronik konjonktivittir ve konjonktival fibrozis ile skatrisyel konjonktivite bağlı komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar arasında semblefaron, entropion, trikiyazis, keratopati ve sonuç olarak kalıcı görme kaybı bulunmaktadır.

1. OKÜLER SKATRİSYEL PEMFİGOİD

Skatrisyel pemfigoid, otoimmün subepitelyal büller ile seyreden bir dermatolojik hastalıktır. Müköz membranlar en

sık tutulan bölgelerdir ve tutulan alanlarda skarlar izlenir (**Resim-1,2**). Oküler skatrisyel pemfigoid (OSP), konjonktiva dahil olmak üzere bütün müköz membranları etkileyebilir. Karakteristik olarak kronik konjonktivit mevcuttur. Buna intermittan akut konjonktival inflamasyon epizodları eşlik edebilir. Konjonktivada progresif skatrisyasyon ciddi ve kalıcı görme kayıplarına neden olabilir.



Resim -1,2. Skatrisyel pemfigoidde subepiteliyal büller

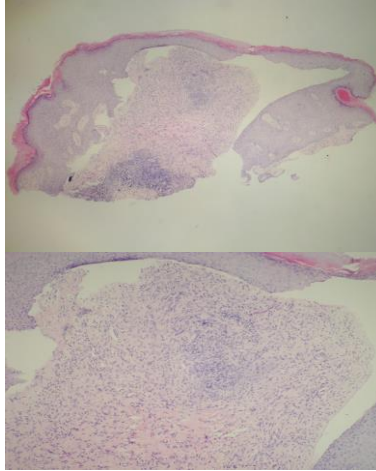
1.1. Epidemiyoloji

OSP'nin yıllık görülme sıklığının her yıl Fransa ve Almanya'daki 1 milyon insanda sırasıyla 1,3 ile 2,0 olduğu tahmin

edilmektedir (1). Hastalığın başlangıcı ise genellikle 60-65 yaş aralığındadır (1). Çeşitli çalışmalarda HLA-DQB1*0301 ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir (2).

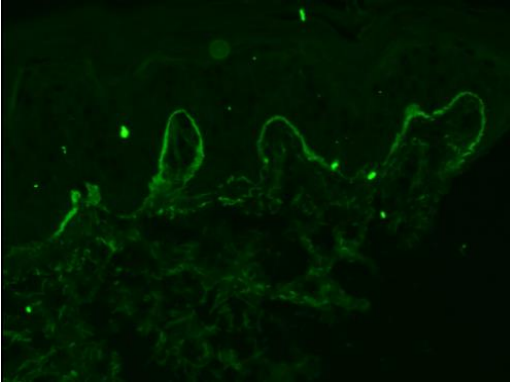
1.2. Patogenez

Skatrisyel pemfigoid oral kavite, rektum, vajina, larinks, farinks, özofagus ve konjonktiva müköz membranlarında görülebilir. Bir çalışmada, hastaların %16'sında deri, %42'sinde oral mukozada lezyonlar görülmüştür (3). Derideki skatrisyel lezyonlar ile mukozalardaki skatrisyel büllöz lezyonların ortak bir immunohistopatolojik mekanizmayı paylaştığı düşünülmektedir (**Resim-3,4**). Subepidermal alanda oluşan bir bülün rüptüre olması, bül altında fibröz dokunun lezyona invaze olmasına ve skar gelişimine neden olur. Aynı mekanizma ile birbiri ile temas eden erode olmuş konjonktival yüzeyler semblefaron oluşumuna yol açabilir.



Resim-3,4. Skatrisyel pemfigoidde histopatolojik görünüm; subepidermal ayrılma ve dermal yoğun inflamasyon (H&E x40, x100)

OSP, konjonktival bazal membran üzerinde immüno globulin birikimi ile ilişkilidir ve en sık izlenen immunoreaktanlar IgG veya IgA'dır (4). Temel tanımlayıcı faktör immüno globulinlerin 'lineer' birikimidir (4) **(Resim-5)**. Patogenezinde antikolar ve komplemanların bağlandığı bazı antijenler tanımlanmıştır. OSP benzeri bulguların gözleendiği olgularda yapılan çalışmalar 168 kDa antijen, laminin 5, alfa 6-integrin, büllöz pemfigoid antijen (BPA) ve beta 4-integrine karşı serum antikoları olduğunu göstermiştir (4). Kumari ve arkadaşları (5), OSP hastalarının çoğunda test edilen serumların, insan beta 4-integrine bağlandığını göstermiştir.



Resim-5. Skatrisyel pemfigodde indirekt immunfloresan görüntüsü; Lineer Ig ve kompleman birikimi (x20)

1.3.Klinik Bulgular

En çok etkilenen mukozal yüzeyler oral kavite ve konjonktivadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde hastalık aktivitesi konjonktiva ile sınırlanmıştır (3). Oral tutulum, özellikle gingiva, bukkal mukoza ve damakta izlenir **(Resim 6,7)**. Diğer mukoza yüzeylerinin kronik inflamasyonu fibrozis ve adhezyona neden olur.



Resim-6,7. Skatrisyel pemfigoidde oral mukoza tutulumu

Tanı klinik şüphe ve konjonktival biyopsinin histopatolojik değerlendirilmesine ve immunfloresans incelemeye dayanmaktadır.

Klinik olarak hastalık başlangıç evresinde unilateral veya bilateral olabilir fakat sonunda her iki gözü de etkiler. Unilateral tutulum gözlenen hastalarda, diğer gözde de genellikle iki yıl içinde tutulum görülür (6). Skatrisyel pemfigoid hastalarının yaklaşık %60-80'inde hastalık oküler tutulum göstermektedir (7,8). OSP'de temel bulgu kronik skatrisyan konjonktivittir ve bunun sonucu olarak konjonktiva forniksinde kısılma, semblefaron, entropiyon ve trikiyazis gelişebilir. Meibomian bez disfonksiyonu ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı izlenebilir. Eşlik eden kuru göz ve buna bağlı korneal hasar izlenebilir. Şiddetli ve tedavi edilmeyen oküler inflamasyon görme kaybına neden olabilir. Hastalar başlangıçta sulanma, yanma, yabancı cisim hissi ve görmede azalmadan şikâyet ederler. Kronik konjonktivit en yaygın başvuru nedenidir.

Subepitelyal fibrozis oküler sekellerin temel nedenidir. Fibrozisin progrese olması ile semblefaron oluşumu görülür (**Resim-8,10**).



Resim-8. Oküler skatrisyel pemfigoidde inferior kadrandan başlayan subepitelial fibrozis gelişimi



Resim-9,10. Oküler skatrisyel pemfigoidde semblefaron

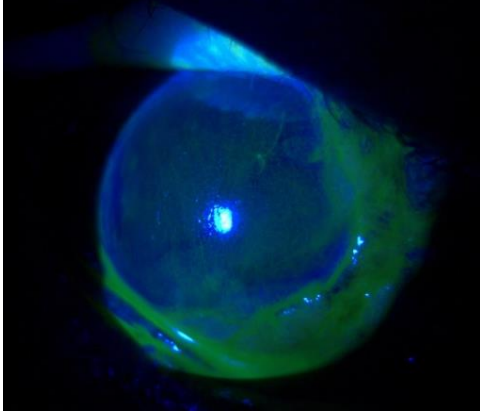
İlk tutulum inferior fornikstedir. Erken evrelerde, alt göz kapağı aşağı çekilmiş haldeyken hastanın yukarı yönde bakması ile gizli kalan subepitelial fibrozis saptanabilir. Konjunktiva büyük ölçüde fibrotik olduğunda, konjunktivayı tamamen oblitere edecek şekilde ankiloblefaron oluşur (**Resim-11,12**).



Resim-11,12. Oküler skatrisyel pemfigoidde ankiloblefaron

Fibrozis ayrıca ana lakrimal gland ve aksesuar lakrimal gland kanallarında obstruksiyona yol açar ve ileri seviye göz kuruluğu meydana gelebilir. Ayrıca konjonktivada mukus üreten goblet hücrelerinin tahrip olması, goblet hücreleri tarafından salgılanan musin tabakasının eksikliğine yol açarak gözyaşı filminin hızla parçalanmasına ve gözyaşı kırılma zamanında kısalmaya neden olur. **(Resim-13)** Konjonktival fibrozis ilerledikçe entropion, trikiyazis ve lagoftalmus gibi kapak anormalilerine yol açabilir **(Resim-14)** ki bu kapak anormalileri korneal ekspozüre yaratarak korneal

hasar meydana getirebilirler. Kornea epitelinde bül oluşumu ile primer kornea tutulumu da meydana gelebilir. Bu büllerin rüptüre olması korneada erozyona yol açar. Kornea erozyonunun daha yaygın nedeni stabil olmayan gözyaşı filmi, trikiyazis ve lagoftalmusun kornea hasarına neden olmasıdır. Korneal hasarlanma sonucunda korneada pannus, skar hatta perforasyon meydana gelebilir (**Resim-15,18**).



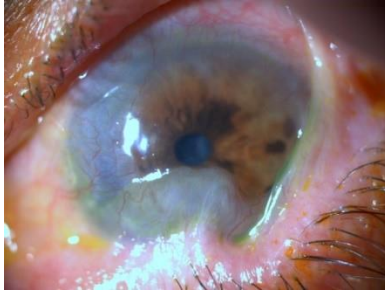
Resim-13. Oküler skatrisyel pemfigoidde kurugöz gelişimi; kornea epitelinin floresein ile punktata boyanması



Resim-14. Oküler skatrisyel pemfigoidde forniks kısalması ve trikiyazis gelişimi



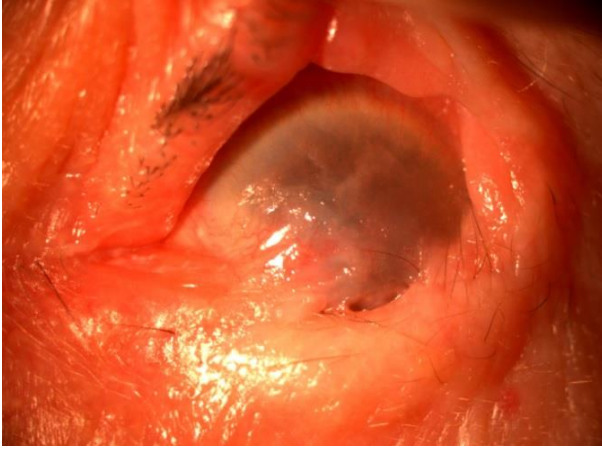
Resim-15. Oküler skatrisyel pemfigoidde periferik korneal vaskülarizasyon



Resim-16. Oküler skatrisyel pemfigoidde periferik korneal vaskülarizasyon ve inferior kadranda sembleferon gelişimi



Resim-17. Oküler skatrisyel pemfigoidde korneal vaskülarizasyon, opasite ve santral korneal ülser gelişimi



Resim-18. Oküler skatrisyel pemfigoidde ileri evre; kuru, vaskülarize, keratinize oküler yüzey, ankiloblefaron gelişimi

1.4. Tanı

Konjonktival biyopsiler tanı için rutin olarak yapılan tetkiklerdir. Histopatolojik incelemede izlenen subepitelyal ayrılma ile oluşan bül rüptürü sonrası lenfositler, dendritik hücreler ve plazma hücrelerini içeren fibrovasküler doku ile replase edilir. İmmunfloresan incelemede bazal membran boyunca lineer immunglobulin (IgG, IgA, IgM, C3) birikimi tanısaldır. Oküler skatrisyel pemfigoid, primer mukoza hasarı ile giden bir sendrom olup, oküler yüzey epitelinde hiperplazi ve hipertrofiye yol açabilir (9).

1.5. Komplikasyonlar

Göz kuruluğu, kapakta skatrisyasyona bağlı anomaliler ve sekonder enfeksiyon kliniği daha kötü hale getirebilir. Bu üçlü inflamasyonu tetikleyebilir ve hastalığın progresyonuna neden olabilir. Gözyaşı filminin aköz bileşeni prezervansız suni gözyaşı ile replase edilmelidir. Fibrozis punktal tutulum

yaratmadıysa, punktal tıkaçlar doğal gözyaşının korunmasını sağlayabilir. Tıkaçların işe yaramadığı hastalarda punktal koter uygulaması rahatlama sağlayabilir. Mondino (10) tarafından yürütülen bir çalışmada, gözlerin %86'sında trikiyazis olduğu gözlenmiştir. Epilasyon bu gibi durumlar için bir tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Yine de kirpiklerin tekrar uzaması bu tedaviyi kısa dönem etkili kılmaktadır. Kriyoepilasyon uygulaması ile daha büyük bir başarı elde edilebilmektedir, ancak karşılaşılan yaygın komplikasyonlar arasında göz kapağında ödem oluşumu ve depigmentasyon yer almaktadır. Konjonktiva ve göz kapağı kenarında gelişebilecek blefarokonjonktivit ek oküler yüzey inflamasyonu ve hasarı yaratabilir. Günlük düzenli göz kapağı kenarı hijyeninin sağlanması, blefarokonjonktivit tedavisinde topikal antibiyotik uygulaması ve Meibomian bez disfonksiyonu için uzun dönem doksisisiklin kullanımı konjonktival inflamasyon ve keratit riskini azaltmaya yardımcı olur.

1.6. Tedavi

1.6.1. Tıbbi Tedavi

Tedavinin amacı inflamasyonu baskılamak ve skatrizasyonu önleyerek gelişebilecek komplikasyonların önüne geçmektir. Skatrisyel pemfigoid tedavisi oldukça zorlayıcıdır. Hastalığın nadir görülmesi ve kliniğinin varyasyon göstermesi nedeniyle tedaviyi değerlendiren az sayıda kontrollü çalışmaya ait yayın bulunmaktadır. Tedavi türüne karar verme aşaması çoğu kez ilgili klinisyenin deneyimine bağlı olmaktadır. Mukozanın ciddi tutulum gösterdiği olgularda, dapson, kortikosteroidler, azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosamid ve siklosporin, ilk adım sistemik ilaçlar olarak düşünülmektedir. Dirençli vakalarda rituksimab öne çıkmaktadır (11).

Hastalık aktivitesini kontrol etmede topikal ilaçların hiçbiri etkili değildir. Topikal steroid ya da topikal siklosporin semptomlarda rahatlamaya yol açabilir, fakat progresyonu önlemede etkisizdir. Yüksek doz oral steroid skar gelişimini kontrol edebilir ancak progresyonun engellenmesi ve hastalığın remisyon altına alınması için gerekli yeterli immunsupresyonu sağlayamamaktadır. Dahası uzun dönem kortikosteroid tedavisinin kaçınılmaz komplikasyonları, bu tedaviyi ideal olmaktan uzaklaştırmaktadır. Prospektif, non-randomize, kontrollü bir çalışmada immunsupresif ilaçların OSP progresyon riskini azalttığı gösterilmiştir (12). Sistemik immunsupresif tedavinin aktif ve progresif hastalığın görüldüğü kişilere önerildiğinin altının çizilmesi gerekmektedir. Remisyondaki hastalara immunsupresif tedavi önerilmemektedir; tedavi sadece skar gelişimini durdurabilir ama oluşan skarın gerilemesinde faydasızdır. Hafif olgularda başlangıçta diaminodifenilsulfon (Dapson) tercih edilmektedir ancak istenen yanıtın alınamaması, yan etki gelişimi veya intolerans gelişmesi halinde, hasta azatioprin, metotreksat veya mikofenolat mofetil eklenmesi veya kullanılanların yerini bu ilaçların almasıyla tedavi edilmektedir (7,12). İnflamasyon hala kontrol edilemiyor veya oküler yüzeyde şiddetli inflamasyon gözleniyorsa, sistemik prednizon ile birlikte siklofosfamid kullanılır (≤ 3 ay olacak şekilde) (7). İnflamasyon tamamen kontrol altına alınabilirse, tedaviye bir yıl daha devam edilir. Ajan yavaş yavaş azaltılır ve hastalık aktivitesinin rekürrensine karşın hasta yakın takibe alınır. Hastaların üçte birinde hastalık nüksettiğinden, takip süreci hayat boyu sağlanmalıdır (7). Orta dereceden şiddetliye seyreden OSP'de, vaka sunumları, oral kortikosteroid ve siklofosfamid kombinasyonundan oluşan sistemik tedavinin ilaçsız remisyon dönemini elde etmekte ve korumakta en etkin tedavi olduğunu bildirmektedir (7,12). Dirençli

olgularda ise intravenöz immunglobulin (IVIg) ve rituksimab kombinasyonu ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir (13).

1.6.2. Cerrahi Tedavi

1.6.2.1. Göz Kapağı

Trikiyazise neden olan anormal kirpik folikülerinin yok edilmesi, oküler yüzey epiteline zarar gelmesini önlemek açısından önemlidir. Daha az nüks gözlendiği için mekanik epilasyona nazaran elektroliz daha çok tercih edilmektedir. Kriyoterapi daha çok travma yaratmasına karşın trikiyazis için daha kalıcı bir çözüm sunmaktadır.

Schirmer değeri 2 mm veya daha az olan olgularda inferior ve superior punktumlara oklüzyon önerilmektedir. Oklüzyon punktum tıkaçı (geçici) veya punktal koter (kalıcı) yardımcıyla gerçekleştirilebilmektedir.

1.6.2.2. Konjonktiva

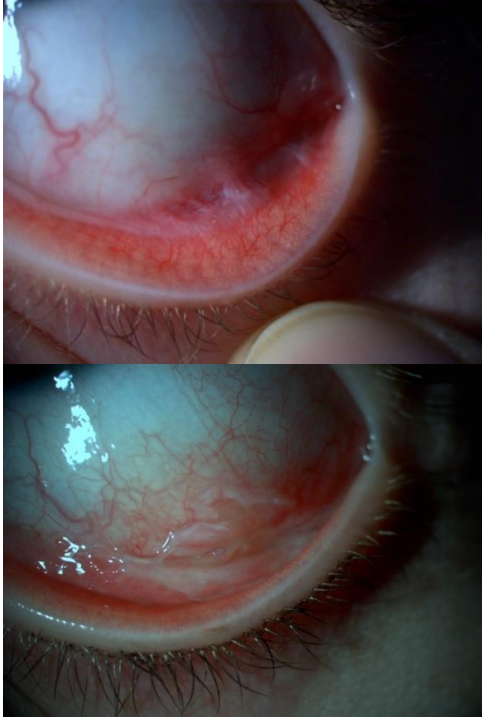
Müköz membran greftleme şiddetli entropion, keratinizasyon, forniks rekonstrüksiyonu ve trikiyazis tedavisi için kullanılmaktadır. Heiligenhaus ve arkadaşları (14) şiddetli göz kuruluğu ile ileri derecede OSP kliniği bulunan ve immunsupresif tedaviye yanıt vermeyen konjonktival inflamasyon varlığında bu tekniğin kötü sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar preoperatif immunsupresif tedavi ile perioperatif sistemik prednizon destekli bir şekilde inflamasyonun tam olarak kontrol altına alınmasını tavsiye etmektedirler.

1.6.2.3. Kornea

1.6.2.3.1. Amniyotik Membran Transplantasyonu

Sistemik ilaç tedavisi ile immünsüpresyon, OSP ile ilişkili inflamasyonların tedavisinde kullanılan temel yöntemdir. Fakat kornea yüzeyini önemli ölçüde değiştiren faktörlere etki etmemektedir. Bu faktörler arasında inflamasyonu

alevlendiren trikiyazis, kapak anormalileri ve ekspozure keratopati bulunmaktadır. Uzayan inflamasyon limbal kök hücrelerde tahribata yol açabilir ve keratoplastinin başarısız olmasına neden olabilir. Konjonktiva, amniyotik membran transplanti kullanılarak kısmen rekonstrükte edilebilir (**Resim-19,20**). Amniyotik membranın içerdığı birçok büyüme faktörü, antianjiyojenik ve antiinflamatuvar proteinler nedeniyle ve transplantasyon sonrası stromal apoptozu azalttığı bildirilmiştir (15).



Resim-19,20. Oküler skatrisyel pemfigoidli bir olguda, amniyotik membran ile forniks rekonstrüksiyonu

1.6.2.3.2.Limbal Kök Hücre Transplantasyonu

Otolog limbal kök hücre transplantasyonunun kullanımı alkali hasar ve kontakt lense bağlı keratopati görülen hastalardan, Stevens-Johnson sendromu gibi immün aracılı hastalıklara sekonder limbal kök hücre yetmezliğine kadar uzanmaktadır (16). Shimazaki ve arkadaşları (17) 3 OSP hastasında limbal kök hücrelerini insan amniyotik membran greftine transfer ederek başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Limbal kök hücre transplantasyonunun OSP ile ilişkili oküler yüzey patolojilerinin tedavisinde yararlı bir seçenek olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, hastalığın otoimmün yapısı nedeniyle limbal kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilen, inflamatuvar olmayan oküler patolojilere göre daha düşük başarı oranına sahip olduğuna inanılmaktadır.

1.6.2.3.3. Lamellar Keratoplasti/ Penetran Keratoplasti

OSP'nin geç evresinde immün aracılı hasardan kaynaklanan korneal etkilenme görülen hastalarda gelişen korneal erime ya da korneal perforasyon tedavisinde optik veya tektonik amaçlı keratoplasti ya da lameller keratoplasti son çare olarak uygulanabilir. İmmüsupresif tedavi ile başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilen hastalarda istenen sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. Yine de preoperatif ve postoperatif inflamasyonun agresif bir şekilde kontrol edilmesi bile greft başarısını garantilememektedir.

1.6.2.3.4. Keratoprotez

Keratoprotez (KPro) penetran keratoplasti ile başarı sağlanması imkânsız olan progresif OSP hastalarında rehabilitasyon sağlamak için tercih edilebilir. Dohlman ve Terada, (18) görme keskinliğinin el hareketi düzeyinde olduğu veya daha da azaldığı OSP hastalarında uzun dönemde elde edilen başarılı görme sonuçlarını yayınlamışlardır.

1. PEMFIGUS VULGARIS

Pemfigus vulgaris, pemfigus grubu otoimmün hastalıklar arasında en sık görülen varyant olup, deri ve müköz membranları etkileyen intraepidermal büller ile seyretmektedir. Pemfigus vulgaris, keratinosit desmozomlarının bir komponenti olan desmoglein 3'e (Dsg 3) karşı gelişen otoantikorlar nedeniyle oluşmaktadır. Bu otoantikorların desmozomlara bağlanması keratinositler arası adezyonun yok olmasına (akantoliz) neden olur. Bu durum suprabazal akantoliz ile epidermis bazal tabakasının hemen üzerinde intraepidermal bül oluşumu ile klinik verir.

2.1. Epidemiyoloji

Pemfigus vulgaris otomün büllöz hastalıklar arasında en sık görülen form olup tüm pemfigusların %80'ini oluşturmaktadır (19). Herhangi bir yaş grubundaki hastaları etkileyebilir, fakat çoğunlukla 40-50 yaş arasında ortaya çıkar. Kadınlarda nispeten daha fazla görülmektedir (20). Pemfigusun görülme sıklığına dair veriler oldukça kısıtlıdır fakat yılda bir milyonda 0,76 ile 5 arasında olduğu tahmin edilmektedir (19).

2.2. Etiyoloji

Pemfigus etiyojisi günümüzde halen tam olarak açıklanamamış olsa da hastalığın ortaya çıkışında genetik yatkınlığın rolü bilinmektedir. Yapılan genetik çalışmalar, pemfigus ile MHC klas II antijenleri arasında ilişkiyi göstermiştir. Özellikle HLA-DR 4 ve HLA-DQ1 ilişkili bulunan antijenlerdir (21). Ancak pemfigus gelişimi multifaktöriyel bir süreçtir. Çevresel faktörlerin, genetik predispozisyonu olan hastalarda hastalığın ortaya çıkması için 'başlatıcı' faktör olduğu ve tetikleyici bazı faktörler varlığında hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Bazı tetikleyici faktörler sessiz seyreden pemfigusun klinik bulgular vermesine neden olabilir.

Tetikleyici faktörün ortadan kalkması bazı durumlarda pemfigusta remisyona yol açabilir. Birçok ilaç, viral hastalıklar, fiziksel ajanlar, kontakt alerjenler ve yiyecekler pemfigus gelişimini tetikleyebilir. Viral enfeksiyonlardan özellikle herpes virüs ailesi pemfigus patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Olası mekanizma virüslerdeki antijenin Dsg 1 ve 3 ile benzerlik göstermesi, buna bağlı olarak humoral ve hücrel proinflamatuvar immün yanıtta ve otoantikör yapımında oluşan upregülasyonun pemfigus gelişimine yol açması şeklindedir (22). Fiziksel ajanlardan, UV ya da iyonizan radyasyonun predispoze olgularda pemfigus gelişimine yol açtığı bilinmektedir. Özellikle UV radyasyon pemfigusu tetikleyen temel fiziksel ajan olup sağlıklı olgularda geçici pemfigusa neden olabildiği gibi, pemfigus hastalarında hastalığın progresyonundan da sorumludur. UV radyasyonun yeni hücre yüzey antijeni oluşturduğu ya da var olan antijen yapısını değiştirerek immün yanıtı uyardığı düşünülmektedir (23). Kontakt alerjenler de pemfigus vulgarisi tetikleyebilir.

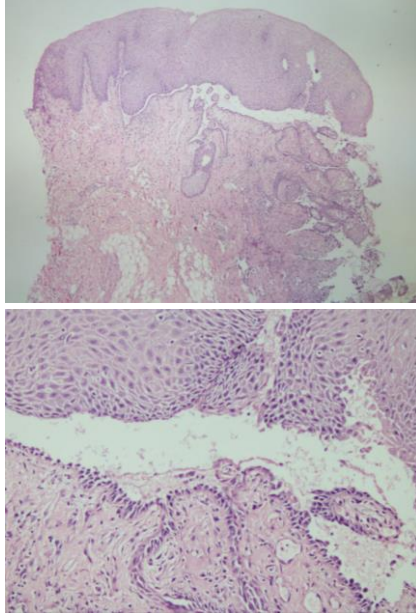
Penisilamin, özellikle Wilson hastalığı tedavisinde ve romatoid artritte kullanılan bir ajan olup içerdiği thiol nedeniyle pemfigusa neden olduğu bildirilen ilk ajandır. Çeşitli yayınlarda bildirildiği üzere, penisilamin kullanan hastaların %7'sinde en az 6 ay sonra pemfigus gelişmektedir (24,25). Sefalosporin, asetil salisilik asit, anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri (enalapril), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, interferon ve aşıların da pemfigus gelişiminde rolü bulunabilmektedir (22,24).

Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit ile pemfigus ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (26). Ayrıca pemfigus vulgaris, diğer otoimmün dermatolojik hastalıklar ile (skatrisyel

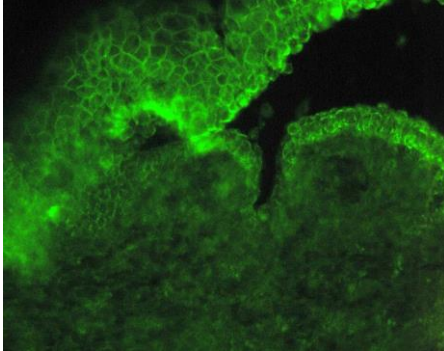
pemfigoid, psöriasis vulgaris, eritema multiforme) de ilişkilendirilmiştir (27).

2.3. Patogenez ve Histopatolojik Tanı

Pemfigusun sebebi hücreler arası adhezyonların kaybına, intrasellüler sıvı birikimine ve bül oluşumuna neden olan IgG sınıfı otoantikörlerin varlığıdır. Pemfigus vulgaris, histopatolojik incelemede suprabazal akantoliz ile karakterlidir (**Resim-21,22**). Hücresel inflamasyona genellikle rastlanmamaktadır. Bül rüptürü sonrası erozyon gelişiminde histopatolojik tanıda zorluklar yaşanabilir. Direkt immunfloresan inceleme için lezyon ve lezyon çevresini içeren biyopsinin değerlendirilmesi önemlidir. Biyopsi materyalinin direkt immunfloresan incelemesinde, epidermiste intersellüler alanda bal peteği ya da balık ağı tarzında IgG ve C3 birikimi gözlenir (28). Direkt immunofloresans inceleme ile intersellüler alanda IgG birikimi hastaların tama yakınında görülür. İndirekt immunofloresan yöntemi ise, sistemik dolaşımdaki desmozomal antijenlere karşı oluşan antikörlerin saptanmasında uygulanabilir ve pemfiguslu hastalarda bu antijenler %75 oranında saptanır (29) (**Resim-23**).



Resim-21,22. Pemfigusta histopatolojik görünüm; suprabazal akantoliz (H&E x40, x200).



Resim-23. Pemfigusta indirekt floresan görüntüsü; bal peteği tarzında IgG ve C3 birikimi (x100).

2.4. Klinik Bulgular

Pemfigus vulgaris, ince duvarlı, nispeten gevşek, kolay rüptüre olabilen büllerle (**Resim-24,25**) ve bunların rüptüre olması sonucu gelişen erozyonlarla (**Resim-26**) karakterizedir. Müköz membran lezyonları, en sıklıkla bukkal ve dudak mukozası, damak ve dili etkileyen ağırlı erozyonlar olarak izlenir (**Resim-27**). Tipik lezyon, epiderminin yüzeyel tabakalarını bazal tabakadan ayıran büldür.

Tedavi edilmemiş pemfiguslu olgularda yaygın deri tutulumu olabilir ve 1- 3 yıl içerisinde fırsatçı enfeksiyonlar ya da anormal sıvı kaybına bağlı ölüm görülebilir. Fakat immunsupresiflerin ve kortikosteroidlerin kullanımı ile mortalite %90'lardan %10'lara düşmüştür (18,22). Mortalite nedeni genellikle immunsupresif tedaviye sekonder fırsatçı enfeksiyonlar ve *Staphylococcus aureus* sepsisi olmaktadır (22).



Resim-24,25. Pemfigus vulgariste kolay rüptüre olabilen büller.



Resim-26. Büllerin rüptüre olması ile ortaya çıkan erozyonlar.



Resim-27. Pemfigus vulgariste oral mukozada erozyonlar.

2.4. Oküler Yüzey Tutulumu

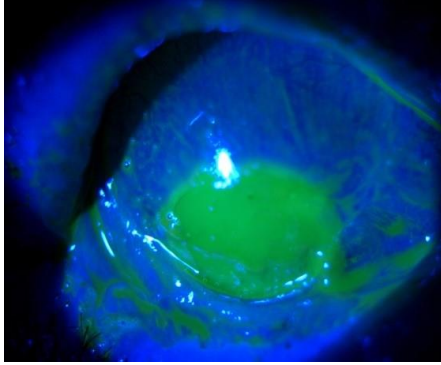
Pemfigus vulgarisin oküler belirtileri, müköz membran veya deri tutulumundan önce gözlenebilir. En sık görülen semptomlar sulanma, konjonktival hiperemi, fotofobi ve oküler irritasyondur. Temel klinik bulgu skatrizan olmayan bilateral konjonktivittir. Oküler tutulum konjonktiva ve göz kapakları ile sınırlıdır ve görme keskinliğini etkilemez (30,31). Göz kapağı kenarında ülser gelişimi ve bulber veya palpebral konjonktiva erozyonu daha nadir görülür (32,33).

Pemfigus vulgariste oküler tutulumun çok yaygın olarak görülmediğinin düşünülmesinin nedeni oral ve deri tutulumunun daha baskın olmasıdır. Fakat oküler yüzey tutulumu da dikkat edilmesi gereken noktalardandır. Yapılan çalışmalar oküler yüzey tutulumunun öngörülemediğini ve deri tutulumunun ciddiyeti ile korelasyon göstermediğini belirtmektedir (18,31). Oküler tutulum unilateral ya da bilateral olabilir ve genellikle kronik blefarit ya da konjonktivit kliniği verir (34,35). Konjonktival bül oluşumu nadir görülmekle birlikte, kapak kenarında erozyonlar ve büller izlenebilir (36) **(Resim-28)**. Göz kapaklarında persistan inflamasyon ve erozyon, kapak anatomisini ve Meibomian glandları etkileyerek gözyaşı kalitesinin etkilenmesine, ikincil kuru göze ve görmede azalmaya neden olabilir (37).



Resim-28. Pemfigus vulgariste konjonktivada bül ve hiperemi.

Akhyani ve arkadaşlarının çalışmasında (38), pemfigus vulgariste oküler tutulum hastaların %16,5'inde izlenmiş olup 103 hastanın dahil edildiği çalışmada konjonktivit ve palpebral konjonktivada erozyon en çok izlenen bulgular olmuştur. Daoud ve arkadaşlarının kohort çalışmasında ise (39), pemfigus vulgarisli 167 olguda oküler tutulum %7 oranında izlenmiştir. Bu çalışmada ise en sık görülen bulgular yine bilateral konjonktivit ve kapak kenarı ülserasyonudur. Bu çalışmada oküler tutulum tamamen, sekelsiz iyileşmiştir. Fakat literatürde korneal perforasyon, keratolizis, forniks kısalması gibi kalıcı komplikasyonlar bildirilmektedir (40) **(Resim-29)**.



Resim-29. Pemfigus vulgariste kornea epitelinin tamama yakın kaybı nedeniyle fluorescein ile boya tutulumu.

2.6. Tedavi

2.6.1. Genel Önlemler

Tetikleyici faktörlerin uzaklaştırılması önem arz etmektedir. Blefarokonjonktivit olgularında, göz kapağı kenarı hijyeni sağlanmalı, kapak kenarı masajı, sıcak pansuman ve kapak kenarı temizliğine dikkat edilmelidir. Skatrisyel konjonktivitli olgularda nekrotik debrislerin uzaklaştırılması, inflamatuvar membranların debridmanı

topikal anestezi eşliğinde yapılmalı ve semblefaron gelişimi ile forniks kısalmasının önüne geçilmeye çalışılmalıdır (41). Bandaj kontakt lensler kısa süreli olarak korneanın trikiyazisin yol açacağı ikincil etkilerden korunması, korneal skarlaşmanın önüne geçebilmek amacıyla kullanılabilir. Fakat yumuşak kontakt lensler goblet hücre kaybını tetikleyebileceği ve bakteriyel enfeksiyona zemin oluşturabileceği için, kontakt lens kullanımı uzun süreli olmamalıdır. Trikiyazis ve göz kapağı malpozisyonları korneal hasara neden olabilir ve tedavisi gerekmektedir.

2.6.2. Sistemik Tedavi

Oftalmolog, immunolog ve dermatologlardan oluşan multidisipliner yaklaşım şarttır. İmmünsupresif ajanlarla kombine kortikosteroidler pemfigus tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar (42). Sistemik kortikosteroidler, pemfigus vulgaris tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Optimum dozaj kuralları kesin şekilde oluşturulmamıştır. Yine de genellikle klinik deneyim, oral prednizolonun düşük dozları ile ılımlı pemfigusun, yüksek dozları ile de daha şiddetli veya tedaviye yanıt vermeyen pemfigusun tedavisini önermektedir (42). Tedavide günümüzde en çok tercih edilen kombinasyon kortikosteroidlerin immünsupresifler ile kombinasyonudur. Azatiopürin, mikofenolat mofetil, metotreksat, dapson ve siklosporin genellikle kullanılan ilaçlardır. Siklofosamid, rituksimab ve IVlg ise genelde geleneksel immünsupresif tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tercih edilmektedir (43). Pemfigus tedavisinde son zamanlarda anti-TNF ajanlar da kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmalar, pemfigus vulgariste bül içi sıvıda TNF-alfa aşırı ekspresyonu, intraepidermal ayırım bölgesindeki epidermal keratinositlerden salgılanan TNF-alfa seviyesindeki artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (44,45).

2.6.3.Oküler Yüzey Tedavisi

Topikal tedavi, oküler yüzey etkilenmesinde sistemik tedaviye ek olarak kullanılır. Mukozal lezyonlar genellikle sistemik tedaviye yanıt vermektedir. Göz kapağı erozyonları ve konjonktival büllerin varlığında topikal kortikosteroidler (prednizolon asetat %1, deksametazon %0,1) ve subkonjonktival triamsinolon enjeksiyonu sistemik tedaviye ek olarak uygulanmaktadır (46). Topikal siklosporin (0,05%) steroid etkinliğini topikal olarak arttırdığı belirtilen bir ajandır (47). Kuru göz mutlaka tedavi edilmeli, prezervansız suni gözyaşı preparatları, gerekli hallerde punktum oklüzyonu uygulanmalıdır. Oküler yüzey enfeksiyonlarının tedavisinde topikal antibiyotikler, yine mümkünse prezervan içermeyen preparatlar tercih edilmelidir.

2.6.3.1.Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi kararı verilirken, uygulanacak bir cerrahinin inflamasyona neden olabileceği ve hastalığı progrese edebileceği unutulmamalıdır. Skar oluşumu ile sonuçlanmış ileri evre hastalıkta preoperatif dönemde en az 6 ay sistemik immunsupresif kullanılması ile reaktivasyon riskinin en aza indirilmesi önerilmektedir.

Kirpik ablasyon yöntemleri ve göz kapağı malpozisyonunu düzeltici cerrahi girişimler söz konusu olabilir. Epilasyon kısa süreli rahatlama sağlarken kirpik ablasyon prosedürleri kirpik foliküllerinin eliminasyonu ile kalıcı çözüm sağlayabilir. Bu yöntemler arasında termoablasyon, kriyoterapi ve elektroliz bulunmaktadır.

Kapak malpozisyonu, entropion, ektropion ve lagoftalmus, etkilenen gözde persistan konjonktival inflamasyon ve keratinizasyon varlığında tedavi edilmelidir. Semblefaron eksizyonu otolog konjonktival greft ya da müköz membran greftleri ile yapılabilir.

Korneada yüzeysel epitelyopatii, keratit ve hatta korneal perforasyon ile sonuçlanabilir. Yoğun antibiyotik tedavisi kornea epitel defektlerine sekonder enfeksiyonlarda mutlaka kullanılmalıdır. Hastalık aktif iken diğer cerrahiler gibi korneal cerrahiler de uygulanmamalıdır.

İki mm altındaki perforasyonlar siyanoakrilat doku yapıştırıcıları ile tedavi edilebilirken perforasyon alanı daha geniş ise tektonik keratoplasti uygulanmaktadır. Görme keskinliği preoperatif oküler yüzeyin tutulumu ile ilişkili olup Penetran keratoplasti uygulanan gözlerde görme keskinliğinde prognoz düşük olmaktadır. Bunun nedeni yüksek endotel reddi, korneal melting ve enfeksiyon olabilir. Bu olgularda K-pro tercih edilebilir. Fakat bu yöntemin de glokom, endoftalmi, kısa kullanım ömrü gibi yan etkileri bulunmaktadır.

1. PARANEOPLASTİK PEMFIGUS

Paraneoplastik pemfigus, lenfoproliferatif bozukluklarla ilişkili otoimmün bir büllöz hastalıktır. En sık ilişkilendirilen tümörler non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemidir (48). Diğer ilişkili hematolojik hastalıklar arasında Waldenström makroglobulinemisi ve Hodgkin lenfoma bulunmaktadır (49). Paraneoplastik pemfigus her iki cinsiyette de eşit oranda görülür ve ortalama başlangıç yaşı 51'dir (50). Neoplaziler ve paraneoplastik pemfigus arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır. Üzerinde durulan mekanizma tümör antijenlerinin epidermal antijenlerle çapraz reaksiyona girmesi şeklindedir (50). Konjonktiva, özofagus, nasofarenks ve genital mukoza tutulabilir. Özellikle konjonktival tutulum sıktır. Avuç içi ve ayak tabanının da dahil olduğu keratotik papüller, paraneoplastik pemfigusu pemfigus vulgaristen ayıran özelliklerdir (50).

3.1.Oküler Yüzey Tutulumu

Paraneoplastik pemfigusun oküler tutulumu %70 oranında görülmektedir (51). Oküler semptomlar iritasyon, ağrı, kızarıklık ve sekresyon artışı şeklindedir. Hastalarda OSP'ye benzer şekilde, semblefaron oluşumu ve bilateral kronik skatrizan konjonktivit gözlenebilir. Bir olguda bilateral korneal melting bildirilmiştir (52).

3.2.Tedavi

Paraneoplastik pemfigusun tedavisi genellikle oldukça zorludur. Yüksek mortalite oranları ve nadir görülen bir patoloji olması nedeniyle tedavi seçenekleri olgu sunumlarından, derlenerek oluşturulmaya çalışılmaktadır. Literatürde yer alan terapötik ajanlar kortikosteroid, mikofenolat mofetil, azatioprin, IVlg ve rituksimabdır (53). Özellikle rituksimabın folliküler non-Hodgkin lenfoma bulunan hastalarda daha çok umut vaat ettiği de bilinmektedir (54).

3.2.1.Oküler Yüzey Tedavisi

Sistemik immünsüpresif terapi ve altta yatan etiyojinin tedavisine ek olarak, topikal kortikosteroidli damlalar, %10 N-asetilsistein, prezervan içermeyen suni gözyaşı damlalarının kullanılması uygundur (55). Amniyotik membran grefti gibi cerrahi girişimler ileri aşamada inflamasyonun giderilmesi için tercih edilebilir.

Kaynaklar

1. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet. 2013; 381:320-332.
2. Holubar K, Honigsmann H, Wolff K. Cicatricial pemphigoid. Immunofluorescence investigations. Holubar K, Honigsmann H, Wolff K. Arch Dermatol 1973;108(1):50-52.
3. Duke-Elder S. Diseases of the outer eye. Conjunctiva. System of Ophthalmology. Vol 8 Part. I St. Louis, CV Mosby 1965;506.

4. Rashid KA, Gurcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006;126:2631-2636.
5. Kumari, S, Bhol, KC, Simmons RK, et al. Identification of ocular cicatricial pemphigoid antibody binding sites in human beta4 integrin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(2):379-385.
6. Williams GP, Nightingale P, Southworth S, et al. Conjunctival neutrophils predict progressive scarring in ocular mucous membrane pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016 1;57(13):5457-5469.
7. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84:527-663.
8. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA, et al. Role of electron microscopy in the diagnosis of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology*. 2006 Sep;113(9):1651-1656.
9. Bean SF, Furey N, West CE, et al. Ocular cicatricial pemphigoid (immunologic studies). *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;81(5),806–812.
10. Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiforme. *Ophthalmology* 1990;97(7):939-952.
11. Shetty S, Ahmed AR. Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(3):499-506.
12. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982;89(4):340-353.
13. Hansen MS, Klefter ON, Julian HO, et al. Management of patients with ocular manifestations in vesiculobullous disorders affecting the mouth. *Oral Dis* 2017;23(7):849-853.
14. Heiligenhaus A, Shore, JW, Rubin PA, Foster CS. Long-term results of mucous membrane grafting in ocular cicatricial pemphigoid. Implications for patient selection and surgical considerations. *Ophthalmology* 1993;100(9):1283–1288.
15. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, et al. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res* 2000;20(3):173-177.
16. Barut Selver Ö, Yağcı A, Eğrilmez S, et al. Limbal stem cell deficiency and treatment with stem cell transplantation. *Turk J Ophthalmol* 2017;47(5):285-291.
17. Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002;109(7):1285-1290.
18. Dohlman CH, Terada H. Keratoprosthesis in pemphigoid and Stevens–Johnson syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:1021-1025.

19. Laforest C, Huilgol SC, Casson R, et al. Autoimmune bullous diseases: Ocular manifestations and management. *Drugs* 2005;65:1767–1779.
20. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011;29:432–436.
21. Mortazavi H, Amirzargar AA, Esmaili N, et al. Association of human leukocyte antigen class I antigens in Iranian patients with pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 2013;40:244–248.
22. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, et al. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:374–381.
23. Reis VM, Toledo RP, Lopez A, et al. UVB-induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (Fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:571–576.
24. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, et al. Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013;31:382–390.
25. Kaplan RP, Callen JP. Pemphigus associated diseases and induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1983;1:42–71.
26. Gholizadeh N, Taghavi Zenouz A, Eslami H. Pemphigus vulgaris associated with rheumatoid arthritis in a patient not taking penicillamine. *J Dent Res Clin Dent Prospects* 2012;6:33–35.
27. Sami N, Bhol KC, Beutner EH, et al. Simultaneous presence of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris: Molecular characterization of both autoantibodies. *Clin Immunol* 2001;100:219–227.
28. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009;145(5):529-535.
29. Merchant S, Weinstein M. Pemphigus vulgaris: The eyes have it. *Pediatrics* 2003;112:183–185.
30. Smith RJ, Manche EE, Mondino BJ. Ocular cicatricial pemphigoid and ocular manifestations of pemphigus vulgaris. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37(2):63-75.
31. Palleschi GM, Giomi B, Fabbri P. Ocular involvement in pemphigus. *Am J Ophthalmol* 2007 Jul;144(1):149-152.
32. Uludag HA, Uysal Y, Kucukevcilioglu M, et al. An uncommon ocular manifestation of pemphigus vulgaris: conjunctival mass. *Ocular immunology and inflammation* 2013;21(5):400-402.
33. Avisar I, Yassur I, Kremer I. Multiple conjunctival papillomas of eyelid margins in pemphigus vulgaris. *Case Rep Ophthalmol Med* 2011;2011:174912.

34. Lifshitz T, Levy J, Cagnano E, Halevy S. Severe conjunctival and eyelid involvement in pemphigus vulgaris. *Int Ophthalmol* 2004;25:73–74.
35. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, et al. Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: Cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol* 2016;34(2):205-213.
36. Camisa C, Meisler DM. Immunobullous diseases with ocular involvement. *Dermatol Clin* 1992;10:555–570.
37. Kiyat P, Palamar M, Gerceker Turk B, Yagci A. Dry Eye and Quantitative and Qualitative Changes of Meibomian Glands in Patients With Pemphigus. *Cornea*. 2020;39(9):1108-1111.
38. Akhyani M, Keshtkar-Jafari A, Chams-Davatchi C, et al. Ocular involvement in pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 2014;41:618–621
39. Daoud YJ, Cervantes R, Foster S, Ahmed AR. Ocular pemphigus. *J Dermatol* 2005;53:585–590.
40. Baykal HE, Pleyer U, Sonnichsen K, et al. Severe eye involvement in pemphigus vulgaris. *Ophthalmologie* 1995;92:854-857.
41. Tam PM, Cheng LL, Young AL, Lam PT. Paraneoplastic pemphigus: An uncommon cause of chronic cicatrizing conjunctivitis. *BMJ Case Rep* 2009;2009:bcr12.2008.1306.
42. Harman KE, Albert S, Black MM, et al. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149(5):926-937.
43. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:903-908.
44. D'Auria L, Bonifati C, Mussi A, et al. Cytokines in the sera of patients with pemphigus vulgaris: interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels are significantly increased as compared to healthy subjects and correlate with disease activity. *Eur Cytokine Netw* 1997;8(4):383-387.
45. Feliciani C, Toto P, Amerio P, et al. In vitro and in vivo expression of interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha mRNA in pemphigus vulgaris: interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha are involved in acantholysis. *J Invest Dermatol* 2000;114(1):71-77.
46. Hall VC, Liesegang TJ, Kostick DA, Lookingbill DP. Ocular mucous membrane pemphigoid and ocular pemphigus vulgaris treated topically with tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003;139:1083–1084.

47. Fiore JM, Perry HD, Donnenfeld ED, Berger SA. Pemphigus vulgaris: Bilateral plica semilunaris involvement. *Cornea* 2011;30:357–359.
48. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990 20;323(25):1729-1735.
49. Joly P, Richard C, Gilbert D, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(4):619-626.
50. Robinson ND, Hashimoto T, Amagai M, Chan LS. The new pemphigus variants. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5 Pt 1):649-671.
51. Meyers SJ, Varley GA, Meisler DM, et al. Conjunctival involvement in paraneoplastic pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1992;114:621–624.
52. Beele H, Claerhout I, Kestelyn P, et al. Bilateral corneal melting in a patient with paraneoplastic pemphigus. *Dermatology* 2001; 202:147-150.
53. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin* 2011;29(4):607-612.
54. Aoi J, Makino K, Sakai K, et al. Case of paraneoplastic pemphigus with follicular lymphoma treated with rituximab. *J Dermatol* 2013;40(4):285-286.
55. Ahuero AE, Jakobiec FA, Bhat P, et al. Paraneoplastic conjunctival cicatrization: two different pathogenic types. *Ophthalmology* 2010; 117:659-664.

3. BÖLÜM

İLAÇ ERÜPSİYONLARI İLE SEYREDEN BÜLLÖZ DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

Uzm Dr Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç Dr Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof Dr İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Uzm Dr Ayda ACAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Doç Dr Banu YAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, İzmir

1. STEVENS JOHNSON SENDROMU/ TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ

Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) derinin ve en az iki müköz membranın etkilendiği akut büllöz bir tablodur (1). En sık görülen bulgu deride ayrılma olup ayrılma alanı vücut yüzey alanının %10'undan daha azını kaplıyorsa SJS, ayrılma, vücut yüzey alanının %10-30 arasını kapsıyorsa SJS-TEN, %30'dan fazlasını kaplıyorsa TEN olarak tanımlanır (2) (**Resim-1,2**). Histopatolojik incelemede epidermiste tam kata ulaşan yaygın nekroz ve subepidermal ayrılma izlenir.



Resim-1. SJS ve TEN'de deride ayrılma.



Resim-2. SJS ve TEN'de deride bül oluşumu.

1.1. Epidemiyoloji

SJS/TEN etiyojisi immun sistem bağımlı olup ilaç ya da daha nadiren sistemik viral veya *Mycoplasma pneumonia*

enfeksiyonu ile tetiklenir. İlişkili ilaçlar genellikle sülfonamid grubu antibiyotiklerdir. Mockenhaupt ve arkadaşları (3), yürüttükleri EuroSCAR projesinde sülfonamidler, karbamazepin, allopurinol, fenobarbital ve fenitoin ile SJS/TEN arasında güçlü bir ilişki olduğunu doğrulamışlardır. Patel ve arkadaşları (4) antimikrobiyal, antiepileptik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların, Hindistan'da en yaygın SJS sebebi olduğunu bildirmişlerdir. Görülme sıklığı SJS'de yılda milyonda 1,2-6, TEN'de yılda milyonda 0,4-1,2 arasındadır (4). SJS'de mortalite %1-5 iken TEN'de %25-35 arasındadır (5).

1.2. Etiyoloji ve Patogenez

SJS/TEN gelişiminde rol alan patogenetik mekanizmalar tam olarak anlaşılammış olmasına rağmen, temel sorumluların immunolojik ve genetik faktörler olduğu üzerinde durulmaktadır.

Ueta ve Kinoshita (6) çalışmalarında SJS'da görülen şiddetli oküler yüzey inflamasyonu ve buna bağlı komplikasyonların immun sistem anomalileri ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Chung ve arkadaşları (7) SJS-TEN olgularında, sekretuar granülizini, sitotoksik T lenfositleri ve natural killer hücre aracılı sitotoksisiteyi kapsayan bir mekanizma aracılığı ile keratinosit hasarında anahtar rolü olan bir molekül olarak tanımlamışlardır.

Hastalık gelişiminde rol alan genetik faktörler değerlendirildiğinde HLA-A ve HLA-B lokusları üzerindeki bazı allellerin bazı Asya ve Avrupa popülasyonlarında SJS/TEN riskini arttırdığı gösterilmiştir. Örneğin HLA-B12'nin sık görüldüğü Fransız kökenli bir popülasyonda SJS gelişiminde nonsteroid anti enflamatuvar ilaçların (NSAIDler) primer etiyolojik neden olduğu ortaya konmuştur (8). Hintli, Brezilyalı ve Koreli hasta örnekleri kullanılarak gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada ise HLA-

B44:03'ün ilaç ile tetiklenen SJS/TEN için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (9).

1.3.Klinik

Hastalık deride ayrılma bulgularından önce hafif ateş ve gribal enfeksiyon belirtileri gösterir. Bu belirtilerden birkaç gün sonra yüzde ve gövdede hızlıca ilerleyen deri bulguları oluşur. İlk lezyonlar maküler iken sonraki lezyonlar deskuamasyon ve atipik hedef lezyonlar şeklindedir ve bu lezyonları bül oluşumu takip eder. Büllerin rüptüre olması ile deride ayrılma meydana gelir. İki veya daha fazla mukoza tutulumu deri tutulumuna eşlik eder. En sık oral mukoza ve konjonktiva tutulumu gözlenir (**Resim-3,5**).



Resim-3. SJS'de akut dönemde konjonktiva ve oral mukoza tutulumu.



Resim-4. SJS'de akut dönemde oral mukoza tutulumu.



Resim-5. SJS'de akut dönemde deri tutulumu.

Gastrointestinal sistem tutulumu yutma güçlüğü ve rektal ülserler ile kendini gösterirken, üriner sistem tutulumu ağrılı miksiyon, solunum sistemi tutulumu ise öksürük ve nefes darlığı ile kendini gösterebilir.

SJS/TEN'in akut evresi gribal semptomların başlaması ile başlar ve iki hafta boyunca devam eder. Bu evrede deri problemleri ve sistemik diğer komplikasyonlar ön plana çıktığından göz hastalıklarına ait bulgular ihmal edilebilir. Bu evrede gözlenen en sık oküler tutulum, bilateral konjonktivit (10). Yatırılarak tedaviye alınan olguların %25'inde konjonktival ve/veya korneal ülser gelişir (10). Akut evredeki SJS/TEN'de keratinosit apoptozuna, inflamasyona ve oküler yüzey epitelinin kaybına bağlı oküler yüzey hasarı gelişir. Bulgular varyasyon gösterebilir ve genellikle kendini sınırlayan konjonktival hiperemiden, göz kapağı kenarı da dahil olmak üzere tüm oküler yüzey epitelinin etkilenmesine neden olacak kadar ağır oküler yüzey tutulumu izlenebilir. Diğer deri ve mukoza tutulumlarının oküler yüzeyde hasar gelişimi için ne kadar risk teşkil ettiğini inceleyen yayınlar olsa da bu hastalarda ölüm riskini tahmin etmede kullanılan Yanık Yoğun Bakım Ünitesi'nde hesaplanan SCORTEN (TEN değerlendirmesi) değeri ve oküler komplikasyonların gelişimi arasında doğrudan bir ilişkili görülmemektedir (11,12).

Hastalar genellikle akut evredeki sistemik komplikasyonları ve hayati riski atlattıktan sonra, yani taburculuk sonrası göz hekimine başvururlar. Taburcu edilen hastalarda sistemik bulgular regrese olmuş, deri lezyonları gerilemiştir, ancak hastaların temel şikayeti göz kapağı kenarı anormalileri ile skatrizan konjonktivite bağlı ekspozure keratopatinin yarattığı şikayetlerdir (**Resim-6,7**).

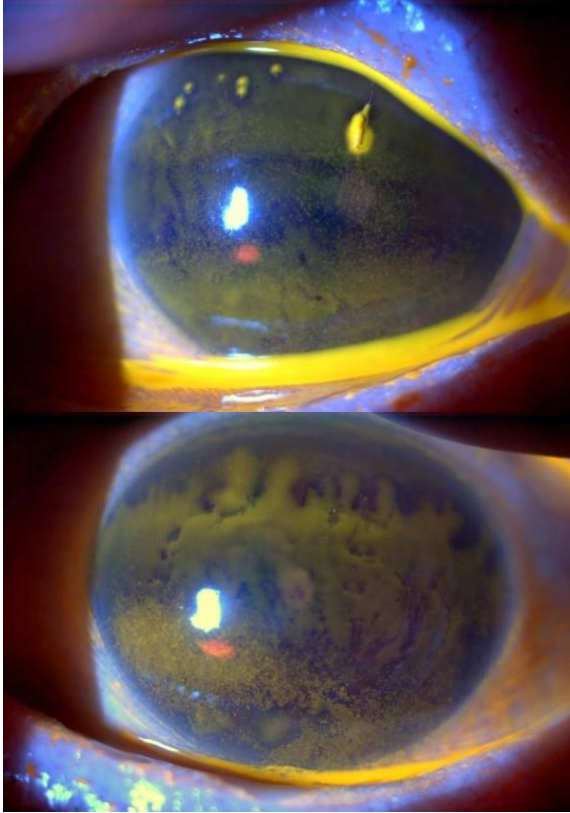


Resim-6. SJS'de kapak kenarında epitel kaybı ve yoğun konjonktiva hiperemisi.

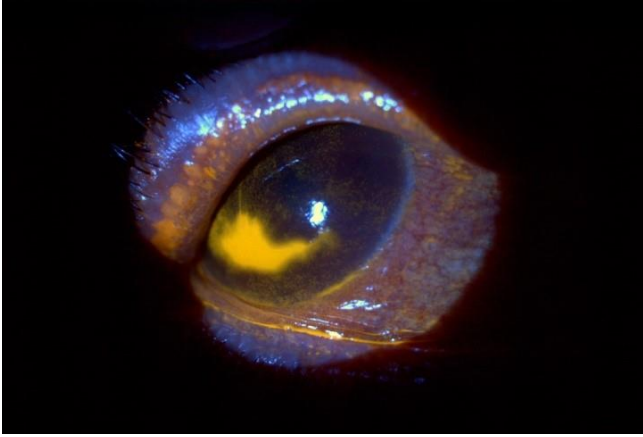


Resim-7. SJS'de kapak kenarında keratinasyon.

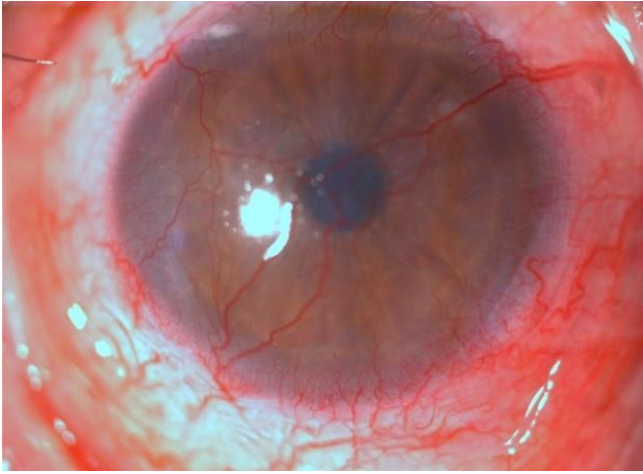
Bu aşama SJS'nin subakut evresi olarak değerlendirilmektedir. Göz kapağı kenarının etkilenmesi, skatrisyel komplikasyonlar ve oküler yüzeyin kalıcı inflamasyonuna sekonder gelişen korneal ülserasyon, SJS/TEN hastalarının %35'inde gözlenir (13). Hastalığın kronik evresi persistan ve uzamış oküler yüzey inflamasyonu ve buna bağlı komplikasyonları içermektedir. Göz kapağı kenarı inflamasyonu Meibomian bezlerde etkilenme ve hasar ile sonuçlanabilir. Konjonktivadaki skatrisyel değişimler pek çok komplikasyonun gelişimine neden olabilir. Bulbus ve forniks yüzeylerinin, konjonktival ülserlere veya akut konjonktival membran oluşumuna bağlı yapışıklığı ve persistan inflamasyon, kalıcı semblefaron ve ankiloblefaronu neden olup göz kapağının uygun şekilde kapanıp açılmasını engeller, hatta göz hareketlerini kısıtlayabilir. Tarsal konjonktivada skarlaşma, göz kapağında malpozisyon, ektropion, entropion, trikiazis, Meibomian bezde obstrüksiyon, punktum oklüzyonu ve göz kapağı kenarında keratinizasyon gibi bulgulara neden olabilir. Tüm bu kapak komplikasyonları kornea epitelinde mekanik hasara ve enfeksiyon ve stromada skarlaşmaya yol açabilir. Özellikle SJS'daki oküler yüzey hasarından büyük ölçüde sorumlu olan keratinize göz kapağı kenarı kaynaklı tekrarlayan sürtünme, doğrudan kronik kornea inflamasyonu, neovaskülarizasyon, skarlaşma ve limbal kök hücre yetmezliğine neden olur (13,14) Skatrisyan değişimler lakrimal glandlarda fonksiyon kaybına neden olarak, kronik kuru göz sendromu gelişmesine ve buna bağlı tekrarlayan göz kırpma nedeniyle oküler yüzeyde korneal elde mikrotravma oluşmasına ve korneal hasara neden olur (13,14) **(Resim-8,11)**.



Resim-8,9. SJS'de kuru göz ve eşlik eden filaman gelişimi.

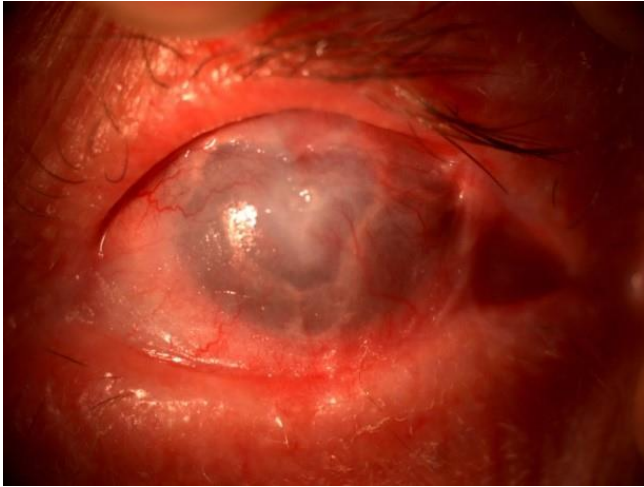


Resim-10. SJS'de korneal ekspozure'a bağlı kornea ülseri.



Resim-11. SJS'de santral korneaya dek uzanan korneal vaskülarizasyon.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da SJS'lu olgularda meibografi ile yapılan görüntülemelerde ciddi seviyede Meibomian gland kaybı izlendiği belirtilmiştir, Meibomian glandlardaki bu ciddi hasar kronik kurugözün temel nedenlerinden biri olarak düşünülebilir (15). Uzun dönemde korneadaki limbal kök hücrelerin hasar görmesi bu hastalarda görme kaybının en yaygın nedenidir. Hastalığın son evresi ise korneal veya limbal hücre transplantasyonunu sınırlayan kuru, keratinize oküler yüzey ile karakterizedir (16) (**Resim-12**).



Resim-12. Son evre kuru, keratinize, vaskülarize oküler yüzey.

SJS/TEN subakut ve kronik evresinde görülen oküler komplikasyonların görülme sıklığı yayınlarda çeşitlilik göstermektedir. Lopez-Garcia ve arkadaşları (17) TEN hastalarının %31,8'inde korneal etkilenme, trikiazis ve göz kapağı malpozisyonu, %27,2'sinde semblefaron ve yarısından fazlasında Meibomian bez disfonksiyonu ve gözyaşı filmi lipid tabakasında anomali gözlendiğini belirtmişlerdir. Di Pascuale ve arkadaşları (14) SJS/TEN hastalarının %71'inde semblefaron ve trikiazis oluşumu,

%52,2'sinde kuru göz ve neredeyse tümünde Meibomian bez disfonksiyonu ve gözyaşı filmi lipid tabakasında anomali bildirmişlerdir.

1.4.Tedavi

1.4.1.Sistemik Tedavi

SJS/TEN, acil önemi olan bir hastalık olup destekleyici yoğun bakım büyük öneme sahiptir. Hasta, yanık birimi, yoğun bakım uzmanları, anestezi uzmanları, oftalmolog, dermatolog ve diğer sağlık personelinin oluşturduğu bir ekip tarafından acil olarak tedavi edilmelidir. SJS/TEN tedavisinde ilk adım neden olması muhtemel ilaçların kullanımının kesilmesi ve iyi bir yoğun bakım desteğidir.

SJS/TEN olgularında immünsupresif tedavi oldukça tartışmalıdır. Akut evrede sistemik steroidlerin kullanımına karşı olan ve kullanımı destekleyen birçok çalışma bulunmaktadır (18,19). Enfeksiyon tehdidi, sepsisin maskelenme riski, reepitalizasyonda gecikme ve yüksek mortalite oranı glukokortikoidlerle sistemik tedaviye karşı gelişen argümanlardır. Araki ve arkadaşlarının (20) Japonya'dan 5 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri bir çalışmada SJS/TEN başlangıcından itibaren 4 gün içinde, intravenöz metilprednizolon pulse tedavisi uygulanıp 3-4 gün devam edildiği takdirde oküler komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabileceği bildirilmiştir. TEN'de gözlenen keratinosit ölümü için öne sürülen bir mekanizma da TNF-alfa değerlerinin yükselmesi nedeniyle meydana gelen apoptozdur (21). Bu nedenle SJS tedavisinde diğer TNF-alfa inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır.

Ahluwalia ve arkadaşları (22) tek başına IVIg kullanılan, IVIg ve sistemik kortikosteroidlerin birlikte kullanıldığı, sadece sistemik kortikosteroid kullanılan veya sadece destekleyici bakım yapılan şekilde 4 gruba ayırdıkları 10 pediatrik olgunun retrospektif sonuçlarını bildirmiştir.

Sistemik kortikosteroidlerin tek başına veya IVlg ile kombine halde kullanıldığı tedavinin, tek başına IVlg kullanılan tedaviye göre tercih edilebilir olduğu sonucuna varmışlardır.

1.4.2.Oküler Yüzey Tedavisi

Her ne kadar akut evrede oküler sistem dışındaki bulgular ön plana çıksa da tanı konulduğunda bir oftalmolog müdahalesi oküler yüzeyin korunması, semblefaron oluşumunun önlenmesi ve oküler yüzey inflamasyonunun azalması açısından oldukça önemlidir. Subakut ve kronik evrelerde tedavi persistan inflamasyonun zayıflatılması, oküler komplikasyonların temel nedeni olan göz kapağı kenarı problemlerinin ve kapak anormalilerinin düzeltilmesine yöneliktir. İleri olgularda ise hedef ancak görsel rehabilitasyon olabilmektedir.

1.4.2.1.Akut Evre

SJS/TEN'de akut evre, semptomların görülmesinden sonraki ilk 2-6 hafta olarak tanımlansa da akut evrenin, semptomların görülmesi ile başlayıp deri ve mukoza bulgularının regresyonu yani yanık yoğun bakım ünitesinden taburcu olmaya kadar geçen zaman dilimi olarak tanımlanması daha uygundur (23).

Akut SJS/TEN düşünülen her hastaya yoğun bakım ünitesinde iken göz hekimi konsültasyonu yapılmalıdır. Bu aşamada tanının biyopsi ile doğrulanmasını beklemeden oküler yüzey inflamasyonunu gidermek adına yoğun topikal tedavi başlanmalıdır. Agresif tedavi hastalığın progresyonunu yavaşlatmak ve uzun dönem komplikasyonları azaltmak için büyük öneme sahiptir. Derideki bulguların hafif olması oküler yüzey tutulumunun da hafif olacağı şeklinde bir beklenti yaratmamalıdır (24).

Yanık yoğun bakım ünitesinde göz kapağı derisi, göz kapağı kenarı, konjonktiva ve korneanın detaylı muayenesi

gerçekleştirilmeli ve oküler yüzey tutulumu değerlendirilmelidir. Uygun lubrikasyon, topikal kortikosteroid ve amniyotik membran transplantasyonu önerilen tedavilerdir. Muayene sırasında özellikle semblefaron gelişimine neden olabilecek küçük konjonktival erozyonlara dikkat edilmelidir. İlk göz muayenesini takiben rekonsultasyon sıklığı oküler yüzey tutulum derecesine bağlıdır. Klinik, hastalığın ilk birkaç gününde değişebileceği için, hastalar 24-48 saat içinde tekrar değerlendirilmelidir. Göz kapağı kenarı tutulumu, konjonktival ülser, korneal ülser bulunan hastalar akut evre boyunca günlük muayeneye tabi tutulmalıdır. Lubrikasyon, adhezyonların mekanik olarak ayrılması, bandaj kontakt lenslerin kullanımı gibi destekleyici tedaviler yarar sağlayabilir. Pek çok hastada bu destekleyici tedaviye rağmen oküler komplikasyonlar gelişmeye devam eder. Oküler yüzeyde gelişebilecek sekonder enfeksiyonları engellemek için topikal antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Ek olarak, oküler yüzey bulguları mekanik müdahaleyi gerektirecek kadar şiddetliyse, acil amniyotik membran transplantasyonu uygulanmalıdır.

Topikal kortikosteroidlerin kullanımı çok tartışmalı bir konudur. Sotozono ve arkadaşları (25), 94 hastayı içeren çalışmalarında, SJS/TEN olgularında akut evrede ilk hafta boyunca topikal kortikosteroid kullanmışlardır. Hastalığın başladığı ilk hafta boyunca topikal kortikosteroid tedavisi gören 33 hastada, topikal kortikosteroid tedavisi görmeyen 31 hastaya oranla görme üzerine daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

1.4.2.1.1.Amniyotik Membran Transplantasyonu

Amniyotik membranın şiddetli oküler yüzey hastalıklarında kullanımına 1995 yılında Kim ve Tseng öncülük etmişlerdir (26). O tarihten beri, amniyotik membran transplantasyonu kimyasal ve termal yaralanmalar, persistan kornea epitel defektleri, oküler yüzey rekonstrüksiyonu dahil olmak pek çok hastalıkta kullanılmaktadır (27).

SJS/TEN'de amniyotik membranın antimikrobiyal ve immunomodülatör özellikleri olduğu ve epitelizasyonu desteklediği bilinmektedir. Amniyotik membranın antiinflamatuvar özelliği lökosit apoptozunu tetikleme ve lenfosit ve makrofajlardan inflamatuvar sitokin salınımının inhibisyonu ile sağlanmaktadır. Amniyotik membranın kendisinin de antiinflamatuvar mediatörleri (IL-1 ve IL-2 reseptör antagonistleri gibi) ve matriks metalloproteinaz inhibitörlerini sekrete ettiği bilinmektedir (28,29). Epitelizasyona keratinosit growth faktör ve epidermal growth faktör gibi büyüme faktörlerini stimüle ederek de katkıda bulunur (29,30).

İdeal olarak, amniyotik membran transplantasyonu semptomların başlangıcından itibaren 5 gün içinde gerçekleştirilmelidir. Operasyon sonrası topikal steroidler günde 10-12 kez, topikal antibiyotikler ise günde altı kez kullanılır. Prezervansız suni gözyaşı preparatlarının gün boyunca sıklıkla kullanılması uygundur. Ameliyat sonrası enfeksiyon bulguları ve amniyotik membranın oküler yüzeye tutunmasının kontrol edilmesi önem arz etmektedir. Muayeneler 4. günden itibaren daha rahat yapılabilir ve ardından her hafta gerçekleşir. Amniyotik membran 2-3 hafta içinde parçalanır, ardında epitelize bir yüzey bırakır.

Oküler yüzey rekonstrüksiyonunda amniyotik membran transplantasyonu çok yaygın kullanılmasına rağmen, az sayıda komplikasyon geliştiği bildirilmiştir. Gelişebilecek komplikasyonlar mikrobiyal enfeksiyon, amniyotik membran altında hemoraji ve membranın yerinden ayrılması olarak özetlenebilir. Enfeksiyonlar nadiren görülmesine karşılık, akut SJS/TEN olgularında membran yerleştirildikten sonra, kornea ve ön kamara muayenesi zorlaşmaktadır. Bu nedenle, akut SJS/TEN hastalarının tümü için transplantasyon sonrası topikal antibiyotik profilaksisi önerilmektedir.

1.4.2.2.Subakut ve Kronik Evre

Oküler yüzeydeki kuruluk derecesi subakut ve kronik evredeki SJS hastalarının oküler komplikasyon oranının azaltılmasında oldukça önemli bir yere sahiptir.

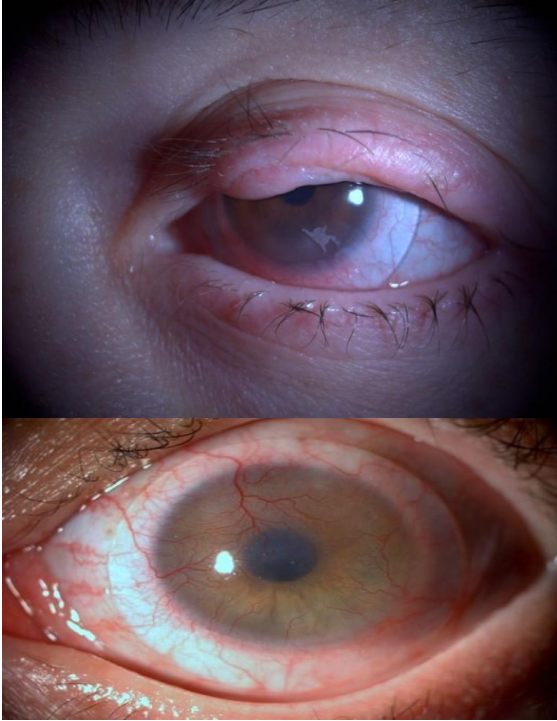
SJS/TEN hastaları yoğun bakım ünitesinden çıktıktan sonra ilk ay içerisinde bir oftalmolog tarafından muayene edilmeli ve bu muayene ilk yıl her 2-4 ayda bir, ardından hastanın durumuna göre her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

SJS/TEN subakut ya da kronik evresindeki hastalarda inflamasyon, prezervan içermeyen topikal kortikosteroidlerden fayda görebilir, fakat enfeksiyon ve/veya keratolizis riski mevcuttur. SJS/TEN'de uzun dönem kronik inflamasyon tedavisinde topikal veya sistemik kortikosteroidlerin kullanımı mümkün değildir. Persistan inflamasyon varlığında siklosporin, siklofosamid, metotreksat ve infliksimab tedavisi düşünülebilir (13).

Görmeyi tehdit eden SJS/TEN komplikasyonları genellikle göz kapakları ya da göz kapağı kenarı etkilendiğinde ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda kronik meibomit gelişir, bu nedenle uygun göz kapağı hijyeninin önemi hafife alınmamalıdır.

SJS olgularında oküler yüzey rehabilitasyonu oldukça zorlayıcıdır. Geleneksel yumuşak ve sert gaz geçirgen lensler kullanışlı değildir. Skleral kontakt lensler ise korneaya ek olarak sklera üzerine de yerleşmektedirler ve korneanın ön yüzeyi ile lensin arka yüzeyi arasında belirgin bir boşluk oluşmasını sağlarlar (**Resim-13,14**). Lens, göze yerleştirilmesinden önce bir sıvı ile doldurulur. Ara yüzeyde sıvının sürekli var olması ile oküler yüzeye kontakt lens hasarı engellenir. Ayrıca göz kapakları ile oküler yüzey arasında sürtünmeye ait hasarın da önüne geçilmiş olur. Lens sayesinde göz kapağı kenarı keratinizasyonu kornea yüzeyinde daha az hasar oluşturur. Ayrıca, skleral lensler

trikiazis, distikiazis, göz kapağı kenarlarında düzensizlik, meibomit, göz kuruluğu ve bazen korneada perforasyona neden olan persistan epitel hasarı gibi olumsuz etkileri hafifletir (31). Skleral lenslerin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Pahalıdır ve uygun yerleştirilme için semblefaron bulunmaması gerekmektedir (32).



Resim-13,14. SJS'de skleral kontakt lens.

Lagoftalmus, ektropion, entropion ve trikiazis gözyaşında artmış evaporasyona ve oküler yüzeyde hasara neden olabilir. İnflamasyon ve skar oluşumu kısır döngüye neden

olarak persistan korneal epitel defektleri, enfeksiyon ve perforasyon ile sonuçlanabilir. Lagofthalmus, skarların eksizyonu veya tarsorafi ile tedavi edilebilir. Entropion ve ektropion ise lateral tarsal strip, anterior ve posterior lamella repozisyonu gibi çeşitli cerrahi yöntemler ile tedavi edilebilir. Özellikle skatrisyel entropionun cerrahi tedavisinde tarsal kenar rotasyonu ve posterior lamella ilerletilmesi ile başarılı sonuçlar alındığı ve nüks izlenmediği bildirilmiştir (33). Trikiasis mekanik epilasyon ile tedavi edilebilir, fakat sıklıkla tekrar oluşur. Yanlış yönlendirilen kirpiklerin uzun dönem tedavisi için genellikle kriyoterapi ve yüksek frekans ile epilasyon gerekmektedir.

Lakrimal kanallarda ve lakrimal glandda inflamasyona sekonder skar gelişimi, aköz gözyaşının azalmasına neden olur. SJS/TEN konjonktivadaki goblet hücrelerinin yoğunluğunun azalmasına yol açar. Gözyaşı film tabakasının lipid bileşeni de Meibomian bez ağızlarındaki skuamöz metaplaziye ve Meibomian bez atrofisine sekonder azalır (34,35). Prezervansız suni gözyaşı damlalarının kullanımı bazı SJS/TEN hastalarında semptomların kontrolünde rol oynayabilir. Ek olarak günde 2 defa %0,05 siklosporin damla kullanımı semptomlarda iyileşme sağlamıştır (36). SJS/TEN hastalarında lakrimal punktumda, genellikle akut evre boyunca göz kapağı kenarındaki inflamasyon nedeniyle skarlaşma görülür. Bununla beraber lakrimal punktumu patent olan olgularda, punktuma koter uygulanması ile oküler yüzey iyileştirilebilir (37). Topikal otolog serum uygulamasının, klinik belirti ve semptomlarda iyileşme sağladığı da öne sürülmektedir (38).

Bir lubrikasyon kaynağı olarak greft şeklinde tükrük bezlerinin, şiddetli kuru göz tedavisinde kullanılması, Filatov Y Chevalijev'in gözyaşını tükrük salgısı ile değiştirmek amacıyla 1951 yılında parotis bezinden

konjonktival fornikse Stenon kanalının transplante edilmesi yöntemini tanımlamasından beri denenmektedir. Fakat aşırı sulanma ve parotidit ile ilişkili komplikasyonlar, transplantasyon kullanımını sınırlamaktadır (39). Murubedel-Castillo (40) 1986'da parotis bezinden daha az invaziv bir prosedür olan submandibuler tükürük bezinin transplantasyonunu tanımlamıştır. Yine Murubedel-Castillo (41) 1988'de şiddetli göz kuruluğunu tedavi etmek için bu kez minör tükürük bezi transplantasyonunu bir seçenek olarak tanımlamıştır. Minör ağız içi tükürük bezleri dudak, yanak ve damak mukozasında fazla sayıda bulunmaktadır ve asıl tükürük salgısının yarısını üretmektedirler. Bezler, üzerlerini örten mukoza ile birlikte kompleks bir greft olarak göz kuruluğu tanıli hastaların göz kapaklarında arka lamellaya transplante edilmiştir. Soares ve Franca (42) 2004'te şiddetli göz kuruluğu görülen 21 SJS vakasının 12'sinde (%57,1) başarılı sonuçlar alındığını bildirmiştir. Vakaların %97,2'sinde greft canlılığı ve alıcı dokuya uyum sağlanmıştır. Göz kuruluğunun şiddeti SJS hastalarında limbal ve korneal greftler için hastalığın seyrini belirleyen önemli bir faktör olduğundan, oküler yüzey lubrikasyonunu arttırmanın müköz membran ve tükürük bezi transplantasyonu kullanılarak gerçekleştirilmesinin oküler yüzeyi rekonstrüksiyonlarında iyileşmeye yol açacağını varsaymak mantıklıdır. Transplante edilen salgı bezlerinin uzun dönem canlılığını sağlamak ve bu operasyonların oküler yüzeyindeki etkilerini değerlendirmek için prospektif kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Persistan epitel defektleri için standart tedaviler arasında prezervansız suni gözyaşı preparatları ile yoğun lubrikasyon tedavisi, prezervan içeren topikal ilaçların kullanımının sonlandırılması, bandaj yumuşak kontakt lensler ya da skleral lensler, amniyotik membran transplantasyonu ve otolog serum yer almaktadır. Kültürde

Üretilmiş otolog ağız içi mukoza epitelini transplantasyonu (COMET), inatçı vakalarda epitelin yeniden oluşumunu sağlar.

Göz kapağında keratinizasyon, SJS/TEN kaynaklı son evre korneal körlüğünde temel sorumlu olarak görülmektedir. Göz kapağı kenarında akut evrede görülen ülserler, tarsal konjonktiva üzerinde aşırı çoğalan keratinize epitele neden olur. Gz kırıpması sırasında keratinize göz kapağı kenarı kaynaklı sürtünme, korneada tekrarlayan mikrotravmaya neden olmakta ve oluşan epitel yopati, persistan epitel defekti, enfeksiyon, stromal erime ve perforasyona yol amaktadırdır. Devamlı göz kırıpması ile ilişkili travmadan kaynaklanan kronik inflamasyon limbal kök hücre yetmezliği ve ardından korneal vaskülarizasyon ve konjonktivalizasyona neden olmaktadır. Bu nedenle göz kapağı kenarında keratinizasyona erken müdahale edilmesi, oküler yüzeyi stabilize etmek ve korneal körlüğü engellemek bakımından büyük öneme sahiptir. Trikiyazis ve gözyaşı eksikliğinin, iyi bilinen ve gözden kaçmayan komplikasyonlar olduğu, fakat göz kapağı kenarındaki keratinizasyonun sıklıkla göz ardı edilen ve tanınamayan bir komplikasyon olduğunu vurgulamak gerekir (43,44). Göz kapağı kenarı keratinizasyonuna bağlı gelişen korneal hasarı önlemenin ilk yolu keratinizasyonun akut evredeki sebebi olan göz kapağı kenarı ülserlerinin amniyotik membran ile kapatılmasıdır. Ancak gelişmiş keratinizasyon durumunda skleral lensler tercih edilebilir. Skleral lensler SJS/TEN'de önemli faydalar sağlamasına rağmen, semblefaronu olan hastalarda lens kullanımı mümkün olmayabilir. Ayrıca uzun dönem lens kullanımı zaten kronik göz kuruluğu problemi olan bu olgularda komplikasyon riskini arttırabilir. Alternatif olarak cerrahi düşünülebilir. Keratinize tarsal konjonktivanın otolog labial veya bukkal mukoza ile değiştirilerek otolog müköz

membran greftleme yapılması, tedavi için cerrahi bir seçenek oluşturmaktadır. McCord ve arkadaşlarının (45) SJS'lı olguda müköz membran greftleme üzerine yaptığı bir çalışmada, 8'inde SJS görülen 17 hastada bukkal müköz membran grefti başarıya ulaşmıştır. Kheirkhah ve arkadaşları (46) şiddetli semblefaron oluşumu görülen, 5'i SJS hastası olan 32 göz üzerinde oral mukozal greftler ile mitomisin C uygulaması ve amniyotik membran transplantasyonu kombinasyonu kullanımını bildirmiştir. Hastalık tedaviye oldukça dirençli olmasına rağmen, gözlerin %84,4'ünde derin forniks onarımı, %6,2'sinde semblefaron oluşumunda regresyon gözlenmiştir. SJS hastalarında kronik görme kaybının patogenezi göz kapağı kenarında keratinizasyon olduğundan, komplikasyonlar keratinize palpebral konjonktiva şeridinin çıkarılması ve ağız içi veya bukkal mukoza ile değiştirilmesi yoluyla önlenabilir. Postoperatif dönemde intravenöz antibiyotikler ve kortikosteroidler 3 gün boyunca kullanılır. Postoperatif ilk günde, göz kapakları greft kayması veya altta bulunan herhangi bir hematoma varlığına karşı muayene edilir. Topikal antibiyotikler, topikal kortikosteroidler ve prezervansız lubrikanlar postoperatif olarak kullanılmaktadır. Iyer ve arkadaşları (47) 54 gözden oluşan çalışmada, göz kapağı kenarı boyunca bulunan keratinize konjonktiva şeridini eksize etmiş ve yerine fibrin yapıştırıcı kullanarak dudaktan alınan müköz membran eklemişlerdir. Altı aylık takip sürecinde vakaların %92,6'sında hasta konforu, konjonktival hiperemi, oküler yüzey boyanma patterni, Schirmer değerleri ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği değerlerinde iyileşme veya stabilizasyon gözlenmiştir. Fu ve arkadaşları (48) SJS/TEN'li 11 gözde ağız içi mukozal membran grefti uygulamasının etkinliğini araştırmışlardır. Postoperatif 11 hastanın 10'unda (%90,9) semptomatik iyileşme, 11 hastanın 7'sinde (%63,6) görme keskinliğinde düzelme gözlenmiştir.

1.4.2.2.1.Görme Rehabilitasyonu

Görme keskinliğini arttırmaya yönelik bir müdahaleye başlamadan önce görme keskinliğinin azalmasına neden olan temel patoloji olan göz kapağı kenarı anomalilerinin düzeltilmesi önem taşımaktadır. SJS/TEN hastası için kesinlikle gerekli olduğu düşünülmeyişi takdirde, inflamasyonu tetikleyip mevcut görmenin de kaybına neden olabilecek herhangi bir cerrahi müdahaleden kaçınılmalıdır. Bununla beraber bilateral korneal skar durumunda görsel rehabilitasyon gerekir. Rehabilitasyonda oküler yüzeyin kuruluk derecesi oldukça önemlidir. Shimazaki ve arkadaşları (49) preoperatif gözyaşı fonksiyonunun SJS hastalarında cerrahi sonuçları önemli derecede etkilediğini göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre preoperatif Schirmer testi değeri >10 mm olan olguların başarılı bir oküler yüzey rekonstrüksiyon cerrahisi geçirme şansları daha yüksektir.

Limbal kök hücre nakli bir seçenek oluşturabilse de genellikle oküler pemfigoid ve SJS görülen hastalarda limbal kök hücre transplantasyonu başarı oranı, kimyasal veya termal oküler yüzey yanık tedavisi gören hastalara göre daha düşüktür. Bunun nedeni SJS'li hastaların patogeneğinde yatan inatçı inflamasyon, immunsupresif kullanımı, şiddetli göz kuruluğu ve göz kapağı anomalileri olarak düşünülmektedir. Ayrıca allogreft limbal kök hücre nakline göre otolog limbal kök hücre naklinde doku reddi ihtimali daha düşük iken ve bu yöntem kimyasal yaralanma gibi tek gözü etkileyen patolojilerde kullanılabilirken, SJS gibi bilateral tutulum gözlenen olgularda maalesef otolog limbal kök hücre nakli şansı bulunamaktadır (50,51), bu durum da başarı şansını düşüren etkenlerdendir.

Nakamura ve arkadaşları (52) 2002 yılında otolog oral mukoza epitelini kullanarak oküler yüzey rekonstrüksiyonu gerçekleştirmiştir. Bu gelişme ile birlikte SJS de dahil olmak üzere şiddetli oküler yüzey hastalıklarının

tedavisinde COMET yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. İki çalışma grubu, SJS tedavisinde COMET'in uzun dönem sonuçlarını bildirmişlerdir (53,54). Her iki çalışmada da ameliyat öncesi görme keskinliği 0,01'den düşük olan hastalarda görmenin iyileştiği yönünde sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir. Sotozono ve arkadaşları (55) SJS'de şiddetli semblefaron ve/veya keratinizasyon görülen vakalarda görsel iyileşmelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişler ve COMET uygulanan hastalarda operasyon sonrası 6 ay içinde oküler yüzey stabilizasyonu sağlandığını belirtmişlerdir.

1.4.2.3. İleri Evre

Görsel rehabilitasyon öncesinde, persistan korneal ülserler, korneada stromal erime, mikrobiyal keratit ve korneal perforasyon problemlerini çözebilmek adına çeşitli prosedürler uygulanabilir. Ufak çapta perforasyonların veya minimal keratolizisin görüldüğü gözler için, siyanoakrilat yapıştırıcı ile bandaj kontakt lens uygulaması daha ileri doku kaybını engelleyebilir. Çapı 2 mm'den büyük korneal perforasyonların gözlendiği şiddetli incelmede tektonik amaçlı keratoplasti uygulaması gerekirken, incelmanın gözlendiği şiddetli kornea enfeksiyonlarında terapötik keratoplasti zorunludur. Şiddetli kuru göze sahip ileri evre olgularda korneal körlük keratoplasti, limbal kök hücre transplantasyonu veya COMET uygulaması ile rehabilite edilemez. Bu vakalar için Kpro daha uygun olabilmektedir (56,57). Fakat SJS/TEN hastalarında ameliyat sonrası komplikasyon risklerinin, Kpro uygulanan diğer endikasyonlara göre daha yüksek olduğu düşünülmektedir (58). Kpro hasarlı veya opak korneanın yapay bir implant ile değiştirilmesidir. İdeal bir Kpro optik aksa saydamlık kazandırmalı ve hastanın hayatı boyunca dayanıklı kalmalıdır. Ayrıca korneanın ilaç penetrasyonu gibi bazı özelliklerini taşımalı ve göz içi basıncının ölçülmesine izin

vermelidir (58). Kpro'nun farklı tasarımlarda birçok çeşidi bulunmaktadır. Birçok modelde genellikle gözenekli yapıda olan non-biyolojik malzeme kullanılır (Boston KPro'da polimetilmetakrilat –PMMA veya titanyum, Pintucci'de dakron, AlphaCor KPros'ta hidrojel). KPro'nun biyolojik malzemeli olanları otolog diş kökü ve alveolar kemik içerikli olan Osteo-Odonto-Kpro (OOKP) olarak tanımlanır (59). Günümüzde en sık kullanılan Kpro Boston Kpro ve OOKP'dir.

SJS/TEN kronik hastalıklardan olup uzun dönemde zorlu komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerine ek olarak hastaların uygun psikolojik danışmanlık almaya ihtiyaçları vardır. Hastalara duygusal durumla başa çıkma stratejileri hakkında bilgiler verilmelidir. Bu tip bir bakım, hastanın tedavisini tamamlar ve zorlu koşulların yönetimine bütünsel bir yaklaşım sağlar.

Kaynaklar

1. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006;55(1):9-16.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129:24 92–96.
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128(1):35-44.
4. Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79(3):389-398.
5. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):181-200.
6. Ueta M, Kinoshita S. Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog Retin Eye Res* 2012;31(6):551-575.

7. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14(12):1343-1350.
8. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123(9):1171-1173.
9. Yang F, Xuan J, Chen J, et al. HLA-B*59:01: a marker for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis caused by methazolamide in Han Chinese. *Pharmacogenomics J* 2016;16(1):83-87.
10. Howard GM. The Stevens-Johnson syndrome. Ocular prognosis and treatment. *Am J Ophthalmol* 1963;55:893-900.
11. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, et al. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:157-162.
12. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007;62:527-531.
13. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens-Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1048-1053.
14. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT, et al. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology* 2005;112:904-912.
15. Karaca I, Barut Selver O, Palamar M, et al. Ocular surface changes and meibomian gland dysfunction evaluation in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Eur Eye Res*. Ahead of Print: EER-39974. DOI: 10.14744/eer.2021.39974
16. Jain R, Sharma N, Basu S, et al. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol* 2016;61(4):369-399.
17. Lopez-Garcia JS, Rivas Jara L, Garcia-Lozano CI, et al. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2011;118:265-271.
18. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993;177(6):1675-1680.
19. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic

- epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58(1):33-40.
20. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1004-1011.
 21. Klausner. JD, Freedman VH, Kaplan G. Thalidomide as an anti-TNF-alpha inhibitor: implications for clinical use. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;81(3):219-223.
 22. Ahluwalia J, Wan J, Lee DH, et al. Mycoplasma-associated Stevens-Johnson syndrome in children: retrospective review of patients managed with or without intravenous immunoglobulin, systemic corticosteroids, or a combination of therapies. *Pediatr Dermatol* 2014;31(6):664-669.
 23. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-1676.
 24. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, et al. Ophthalmic manifestations of Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol* 2010;150:505-510.
 25. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al. Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Ophthalmology* 2009;116:685-690.
 26. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995;14:473-484.
 27. Forbes J, Fetterolf DE. Dehydrated amniotic membrane allografts for the treatment of chronic wounds: a case series. *J Wound Care* 2012;21(6):290, 292, 294-6.
 28. Hao Y, Ma DH, Hwang DG, et al. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea* 2000;19:348-352.
 29. Kim JS, Kim JC, Na BK, et al. Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn. *Exp Eye Res* 2000;70:329-337.
 30. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, et al. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. *Cell Tissue Res* 2012;349:447-458.
 31. Pullum K, Buckley R. Therapeutic and ocular surface indications for scleral contact lenses. *Ocul Surf* 2007;5(1):40-48.

32. Rathi VM, Mandathara PS, Vaddavalli PK, et al. Fluid filled scleral contact lens in pediatric patients: challenges and outcome. *Cont Lens Anterior Eye* 2012;35(4):189-192.
33. Yagci A, Palamar M. Long-term results of tarsal margin rotation and extended posterior lamellae advancement for end stage trachoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012;28(1):11-13.
34. Saeed HN, Chodosh J. Ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(6):522-529.
35. Wall V, Yen MT, Yang MC, et al. Management of the late ocular sequelae of Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf* 2003;1:192-201.
36. Prabhasawat P, Tesavibul N, Karnchanachetanee C, Kasemson S. Efficacy of cyclosporine 0.05% eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013;29:372-377.
37. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S. Ocular Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome: A Comprehensive Approach. *Cornea* 2020;39 Suppl 1:S3-S6.
38. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71:47-54.
39. Filatov VP CVUIJOO-. Filatov VP, Chevaljev VE. Untitled letter. *J Ophthalmol (Odessa)* 1951;55:893-894.
40. Murube-del-Castillo J. Transplantation of salivary gland to the lacrimal basin. *Scand J Rheumatol Suppl* 1986;61:264-267.
41. Murube-del-Castillo. J. Labial salivary gland transplantation in severe dry eye. *Oper Tech Oculoplast Orbital Reconstr Surg* 1998;1:104-110.
42. Soares EJ, Franca VP. Transplantation of labial salivary glands for severe dry eye treatment. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(4):481-489.
43. Soong HK, Martin NF, Wagoner MD, et al. Topical retinoid therapy for squamous metaplasia of various ocular surface disorders. A multicenter, placebo-controlled doublemasked study. *Ophthalmology* 1988;95:1442-1446.
44. Tseng SC, Maumenee AE, Stark WJ, et al. Topical retinoid treatment for various dry eye disorders. *Ophthalmology* 1985;92:717-727.
45. McCord CD, Jr Chen WP. Tarsal polishing and mucous membrane grafting for cicatricial entropion, trichiasis and epidermalization. *Ophthalmic Surg*1983;14(12):1021-1025.
46. Kheirkhah A, Ghaffari R, Kaghazkanani R, et al. A combined approach of amniotic membrane and oral mucosa transplantation for fornix reconstruction in severe symblepharon. *Cornea* 2013;32(2):155-160.

47. Iyer G, Pillai VS, Srinivasan B, et al. Mucous membrane grafting for lid margin keratinization in Stevens-Johnson syndrome: results. *Cornea* 2010;29(2):146-151.
48. Fu Y, Liu J, Tseng SC. Oral mucosal graft to correct lid margin pathologic features in cicatricial ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):600-608.
49. Shimazaki J, Shimmura S, Fujishima H, Tsubota K. Association of preoperative 1 tear function with surgical outcome in severe Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology* 2000;107(8):1518-1523.
50. Ozek D, Karaca EE, Kemer OE. Simple limbal epithelial transplantation method in the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency due to chemical burn. *Eur Eye Res.* 2021; 1(1): 31-36
51. Unlu HB, Utine CA, Durak İ. Simple limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency after chemical eye injury. *Eur Eye Res* 2021;1(1):47-52.
52. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, et al. Transplantation of cultivated autologous oral mucosal epithelial cells in patients with severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(10):1280-1284.
53. Satake Y, Higa K, Tsubota K, Shimazaki J. Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2011;118(8):1524-1530.
54. Nakamura T, Takeda K, Inatomi T, et al. Long-term results of autologous cultivated oral mucosal epithelial transplantation in the scar phase of severe ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2011;95(7):942-946.
55. Sotozono C, Inatomi T, Nakamura T, et al. Visual improvement after cultivated oral mucosal epithelial transplantation. *Ophthalmology* 2013;120(1):193-200.
56. Tugal-Tutkun I, Akova YA, Foster CS. Penetrating keratoplasty in cicatrizing conjunctival diseases. *Ophthalmology* 1995;102(4):576-585.
57. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002;109(6):1159-1166.
58. Liu C, Tighe B. The properties of the ideal keratoprosthesis. *Anales Del Instituto Barraquer (Barc.)* 1999; 28:155–156.
59. Liu C, Okera S, Tandon R, et al. Visual rehabilitation in end-stage inflammatory ocular surface disease with the osteo-odonto-keratoprosthesis: results from the UK. *Br J Ophthalmol* 2008;92(9):1211-1217.

4. BÖLÜM

GENETİK GEÇİŞLİ DERMATOZLARDA OKÜLER YÜZEY TUTULUMU

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Banu YAMAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı, İzmir

1. GENETİK GEÇİŞLİ BÜLLÖZ HASTALIKLAR

1.1.EPIDERMOLİZİS BÜLLÖZA

Epidermolizis büllöza, epidermis veya bazal membrandaki yapısal proteinlerin mutasyonu nedeniyle oluşan kalıtsal bir büllöz hastalıktır (1) **(Resim-1,3)**. Yapısal proteinlerdeki mutasyonlara bağlı olarak, epidermal yüzeyler travmaya bağlı büll oluşumuna daha yatkındır **(Resim-4,7)**. Büll oluşumunun şiddeti etkilenen yapısal proteine bağlıdır.

Epidermolizis büllözünün birçok alt tipinde sistemik tutulum görülebilir. Özofageal ve larengeal komplikasyonlar daha çok distrofik alt tipte görülür, fakat sınır alt tipte de mevcuttur (1,2). Oküler lezyonlar distrofik epidermolizis büllözada şiddetli iken, sınır hastalıkta daha hafif tutulum bildirilmiştir (1,2). Klinik bulgular şüphe uyandırır, kesin tanı

genetik mutasyon haritasına, elektron mikroskopik incelemelere veya immünfloresan haritalamaya dayanır (Resim-8,9).



Resim 1-3. Epidermolizis büllözada deri tutulumu.



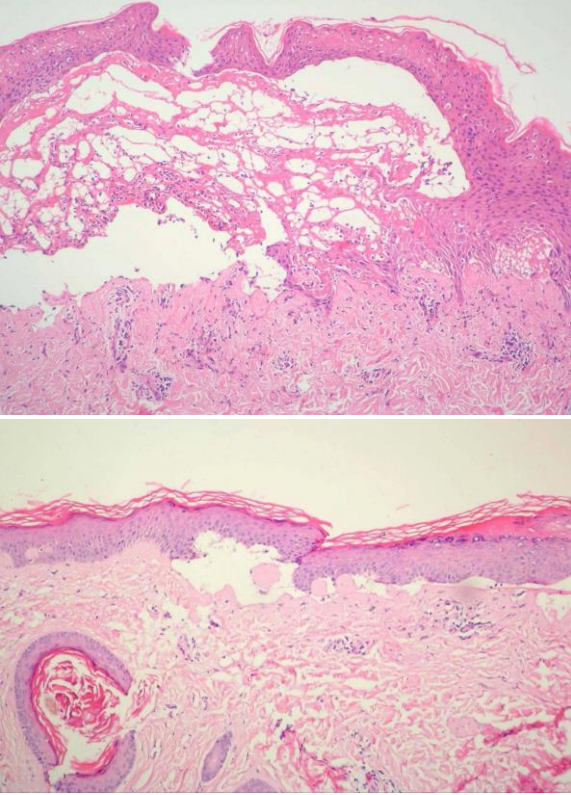
Resim 4-7. Epidermolizis büllözada travma ile büll/erozyon oluşumuna yatkınlık.

1.1.1.Oküler Yüzey Tutulumu

Ulusal Epidermolizis Büllöza Kayıtları'ndaki 3280 hastada, en sık görülen oküler yüzeye ait bulgu korneal büll ve erozyondur. Distrofik epidermolizis büllöza hastalarının %74'ünde, sınır epidermolizis büllözada hastalarının %48'inde kornea tutulumu izlenmiştir (3). Akut bulgular olarak konjonktival hiperemi, göz kapağında büll oluşumu, büllöz keratopati ve korneal erozyon gelişebilmektedir. Kornea yüzeyinde persistan erozyonlara sekonder korneal skar, pannus gelişimi, semblefaron veya ankiloblefaron ise kronik bulgulardan bazılarıdır. Oküler bulguların görülme yaşı oldukça çeşitlilik göstermekle birlikte 1 aylık kadar erken bir dönemde de ortaya çıkabilmektedir (4).

Kornea tutulumu limbal kök hücre yetmezliğine de neden olabilir (5).

Epidermolizis büllözada histopatolojik incelemede saptanan bül, alt tiplere göre epidermisin farklı tabaka ve seviyelerinde izlenebilir. Tanıda izlenen subepidermal ayrılma yanısıra immunfloresan inceleme bulguları ayırıcı tanı ve alt tiplendirmede yardımcı bulgulardır.



Resim-8,9. Epidermolizis büllözada histopatolojik görünüm; subepidermal bül oluşumu (H&E x100, x100).

1.1.1.1.Tedavi

Oküler yüzeyde gelişen kuruluk lubrikasyon amacıyla prezervansız suni gözyaşı preparatları ile tedavi edilmektedir. Deride travmatik hasara yol açacağı için, çocuklarda göz damlalarını uygularken göz kapaklarının hasarlanmamasına özen gösterilmelidir. Korneal büllere sekonder ülser tedavisinde topikal antibiyotik ve terapötik yumuşak kontakt lensler kullanılabilir. Göz kapağındaki büllerin rüptürüne bağlı gelişen ekposure keratopati, ektropion ve semblefaron da lubrikanlar ve antibiyotiklerle tedavi edilebilir, fakat sıkı takip gerektirmektedir. Limbal kök hücre transplantasyonu, kornea transplantasyonu veya amniyotik membran greft uygulaması gerektiren şiddetli tutulumlar izlenebilir. Ektropion cerrahi tedavi gerektirebilir. Deri ve müköz membranda travmatik hasar oluşmaması için anestezi ve cerrahi dikkatli bir şekilde planlanmalıdır.

1.2. KİNDLER SENDROMU

Kindler sendromu nadir, otozomal resessif bir hücre adhezyon bozukluğudur. Kindler sendromu kindlin-1 proteinini kodlayan FERMT1 (KIND1) genindeki bir mutasyondan ileri gelir. Kindlin-1, aktini ekstrasellüler matrikse bağlamak ile görevlidir (6).

Hastalarda fotosensitivitenin başlama yaşı yaklaşık olarak 2'dir (7). Poikiloderma 2 yaş civarında görülür ve güneş gören veya güneşten korunan alanların her ikisinde de gözlenebilir (**Resim-10,11**). Bül oluşumu ve fotosensitivite yaş ile birlikte iyileşir fakat poikiloderma kalıcıdır (7). Diğer bulgular arasında palmoplantar hiperkeratoz, tırnak distrofisi, özofageal stenoz yer almaktadır (6,7). KIND1 mutasyonu için genetik testler mevcuttur. Kindler sendromu görülen hastalar travmadan kaçınmalı ve güneşten korunmalıdır. Kütanöz ve mukozal skuamöz hücreli karsinom gelişebildiği bildirildiğinden, dermatolog ve diş hekimlerince düzenli taramalar yapılmalıdır (6,7).



Resim-10,11. Kindler sendromunda deri tutulumu.

1.2.1. Oküler Yüzey Tutulumu

Kindler sendromunda kornea tutulumu, primer olarak kindlin bozukluğuna bağlı kornea epitel bütünlüğünün bozulması ve göz kapağının malpozisyonuna sekonder korneal ekspozüre nedeni ile oluşur. Kalınlaşmış korneal sinirler, blefarit, keratokonjonktivit ve konjonktival ya da korneal skarlar da gözlenebilir (8). Kindler sendromunda göz kapağı malpozisyonu ve semblefaron izlenebilir (9). Semblefaronun amniyotik membran transplantasyonu ile tedavisi düşünülebilir. Skatrisyel ektropion korneal hasar yaratıyorsa cerrahi tedavi planlanabilir.

2. KORNİFİKASYON BOZUKLUKLARI İLE SEYREDEN DERMATOZLAR

2.1. İKTİYOZLAR

İktiyoz (*ichthyosis*) kelimesi Yunanca'dan köken alan balık anlamındaki *ichthys* teriminden türetilmiştir. İktiyoz tek bir hastalık değil, epidermal hücre diferansiyasyonundaki düzenleyici mekanizmanın azaldığı ve pullanma şeklinde klinik görüntünün gözlemlendiği bir grup hastalıktır (**Resim-12,13**). Keratinosit diferansiyasyonundaki anomalilere bağlı olarak derinin soyulması, pullanması ve deride kuruluk ile karakterize heterojen bir grup hastalıktan oluşmaktadır. 2009 yılında iktiyoz konusunda uluslararası bir panel düzenlenmiş olup, yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur. İktiyozları non-sendromik

(fenotipik bulguların sadece deride görüldüğü) ve sendromik (fenotipik ekspresyonun deri ve diğer organlarda görüldüğü) iki genel gruba ayrılmıştır (10).



Resim-12,13. İktiyozda deride kuruluk, pullanma, soyulma.

2.1.1. Non-Sendromik İktiyozlar

2.1.1.1. Lamellar İktiyoz

Lamellar iktiyoz konjenital iktiyozlardan biridir ve prevalansı yaklaşık olarak bir milyonda 5-10 gibi tahmin edilmektedir (11). Normal epidermal gelişim için gereken enzimleri kodlayan genlerde mutasyon olmaktadır. Lamellar iktiyoz doğumda görülebilir ve sıklıkla tüm deri yüzeyini tutar. İktiyoz geniş (5-15 mm), gri, dörtgen şeklinde, ortalarından deriye yapışık skuamalar ile karakterizedir (**Resim-14,16**). Ektropion mutlaka görülür (**Resim-17,18**). Skatrisyel alopesi ve eklabium eşlik edebilir. Tedavide, deriyi yumuşatan pomadlar, oral ve topikal retinoidler kullanılmaktadır. Retinoik asit metabolizmasını bloke eden liarozolün hastalığın şiddetini genel olarak azalttığı ortaya konulmuştur (12).



Resim-14,16. Lamellar iktiyozda deri tutulumu.



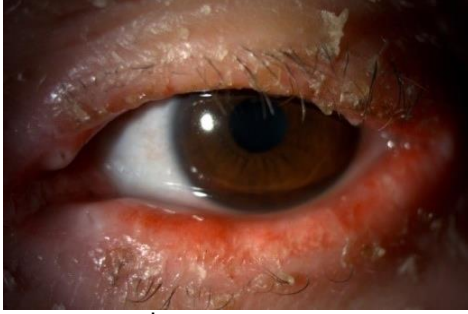
Resim-17,18. Lamellar iktiyozda yüz tutulumu ve bilateral özellikle lateral bölgede daha belirgin ektropion.

2.1.1.1.1. Oküler Yüzey Bulguları

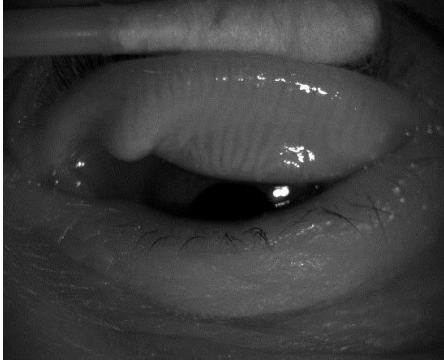
Lamellar iktiyoz tanısı konulmuş tüm hastalar oftalmolojik muayeneden geçmelidir. Lamellar iktiyozda en yaygın oküler tutulum göz kapağı tutulumu olup, göz kapağı anomalileri arasında en sık trikiyazis, kronik blefarit, kronik konjonktivit, madarozis ve skatrisyel ektropion yer almaktadır (13) (**Resim-19.21**). Meiboiman glandlarda ciddi atrofik değişimler izlenmektedir (**Resim-22,25**). Ektropion gibi kapak malpozisyonuna neden olan skatrisyel değişiklikler oküler yüzey ve kapak ilişkisini bozarak ekspozüre keratopatiye neden olur. Ekspozüre keratopati hastaların %40'ında görülmekte ve görme için önemli bir tehdit oluşturmaktadır (14). Özellikle şiddetli vakalarda lamellar iktiyozda görülen skatrisyel ektropion nedeniyle korneal ekspozüre ve sonuç olarak korneal perforasyon bildirilmiştir (14).



Resim-19,20. İktiyozda kapak tutulumu; ektropion, kapak kenarında konjonktiva epitel kaybı, blefarit.



Resim-21. İktiyozda üst kapakta trikiyazis.



Resim-22. Normal Meibomian glandlar.



Resim-23,24. İktiyozda üst kapakta Meibomian glandların kaybı.



Resim-25. İktiyozda alt kapakta Meibomian glandların kaybı.

Gelişen ektropion lagoftalmusa neden olabilir. Lagoftalmus ise gözyaşı evaporasyonunu arttırmakta ve evaporatif tipte kuru göze yol açabilmektedir. Yapılan bir çalışmada (15) ektropion dışında, lagoftalmus, kronik konjonktivit ve gözyaşı film anormalliklerinin de korneal hasarın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiş ve lamellar iktiyozlu olguların gözyaşı kırılma zamanı gibi kuru göz parametrelerinin düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada lamellar iktiyozlu olgularda korneal topografi değerlendirilmiş ve keratokonus %16,66 oranında saptanmıştır ki bu oran genel popülasyondaki keratokonus prevalansından oldukça yüksektir.

Ekspozüre keratopatide, kornea yüzeyini korumak için prezervansız suni gözyaşı preparatları ile yoğun lubrikasyon önerilmektedir. Bandaj kontakt lensler, gereğinde amniyotik membran grefti oküler yüzey problemlerini gidermede yardımcı olabilir. Skatrisyel ektropion tedavisi için cerrahi düşünülebilir. Jeneralize deri tutulumlarına bağlı olarak skatrisyel ektropionun düzeltilmesinde kullanılabilecek greft seçenekleri sınırlıdır. Göz kapağı, postauriküler deri, yapay olarak geliştirilen greftler ve maternal deri greftleri otogreft olarak kullanılabilir. Uygun greft bulunamazsa, skatrisyel

ektropionların onarımı ve göz kapağının rekonstrüksiyonu için oral müköz membran greftleri kullanılabilir (16).

2.1.1.2. Kollodion Bebek

Kollodion bebek tanımı, kollodion membran olarak bilinen parlak, gergin ve elastik olmayan deri tabakası ile doğan bebekler için kullanılmaktadır (17). Membranın gerginliği ektropion, ektrolabium, kirpik kaybı ve alopesiye yol açabilir (18). Kollodion bebekler dehidratasyon, elektrolit dengesizliği gibi riskler taşırlar. Kollodion bebeğin tedavisi temel olarak hipotermi ve dehidratasyonun engellenmesini içerir.

2.1.1.2.1. Oküler Yüzey Bulguları

Ektropion ve konjonktival kemozis, kollodion bebeklerde genellikle görülen oküler yüzey bulgularıdır (18). Ektropion görülen hastalar, korneal ekspozure durumunda olası bir cerrahi gerektirebilirler.

2.1.1.3. Harlequin Tipi İktiyoz

Harlequin tipi iktiyoz, en ciddi seyreden iktiyozdur. Hastalar kalın, zırh benzeri bir kabuk ile doğarlar. Bu katı kabuk ektropion, ektrolabium, antevort burun delikleri ve anormal kulakların gözlenmesine neden olur (19). Mortalite %50'ler civarındadır (19).

Tedavi monitorizasyon, yumuşatıcı kremler ve komplikasyonların engellenmesinden ibarettir. Dermatoloji, oftalmoloji, kulak-burun-boğaz, plastik cerrahi ve konuşma terapisini içeren multidisipliner bir yaklaşım bu hastaların takibi için şarttır.

2.1.1.3.1. Oküler Yüzey Bulguları

Harlequin iktiyoz hastalarında genellikle dört göz kapağında da şiddetli ektropion gözlenir. Bu durum şiddetli ekspozure keratopatiye yol açmaktadır (20). Topikal lubrikanların

yoğun kullanımı exposure keratopatiyi engellemek için önem taşımaktadır. Fakat keratopati izlendiği zaman topikal antibiyotikler de tedaviye eklenmelidir. Doğum sırasında deri, zırh benzeri kalın bir kabuk ile kaplandığı için bu olgular deri greftine uygun değildir. Şiddetli ektropion mevcut ise cerrahi tedavi düşünülmelidir ve bu hastalar ektropion tedavisi ve göz kapağı rekonstrüksiyonu için deri gevşetme operasyonları ve otolog deri greftine ihtiyaç duyabilir (21). Fakat diğer iktiyozlarda da olduğu gibi otolog deri grefti, deri tutulumu ciddi olduğu için her zaman uygulanamayabilir.

2.1.2. Sendromik İktiyozlar

2.1.2.1.X'e Bağlı Resessif İktiyoz

X'e bağlı resessif iktiyoz sadece erkeklerde görülür. Doğumdan sonraki ilk haftalarda jeneralize kabuk benzeri lezyonlar ile seyrederek ve etkilenen erkeklerin %20'sinde testis kanseri olma riski mevcuttur (22).

2.1.2.1.1. Oküler Yüzey Bulguları

Oküler tutulum genellikle posterior korneal stromada asemptomatik opasitelerle sınırlıdır. Kornea opasiteleri kolesterol sülfat birikiminden oluşmaktadır, fakat patofizyolojisi bilinmemektedir. Opasiteler genellikle görme keskinliğini etkilememektedirler ve tedavi gerektirmezler (22).

2.1.2.2. İktiyosis Follikülaris-Alopesi-Fotofobi

İktiyosis follikülaris –alopesi – fotofobi, X'e bağlı resessif bir hastalıktır. Kafa derisi, kirpik ve kaşlarda konjenital, yaygın, nonskatrisyel ve progresif olmayan alopesi gözlenir (23). İnfant dönemden itibaren jeneralize folliküler iktiyoz gelişir. Gelişimsel gecikme ve mental retardasyon genellikle görülmektedir. Tedavi semptomatiktir.

2.1.2.2.1. Oküler Yüzey Bulguları

Fotofobi, temel bulgudur ve erken bebeklik veya geç çocukluk evresinde mevcut olabilir. Fotofobi ve sulanma, kornea tutulumuna sekonder izlenmektedir. Kaşlar ve kirpikler doğuştan itibaren olmayabilir. Korneal ülserler ve vaskülarizasyon gözlenebilir; korneal skarlar gelişebilir. Anormal gözyaşı filmi veya kornea epiteli adhezyonunda primer anomali, korneal patolojilerin gelişimi için olası sebeplerdir (23). Hastaların tümü oftalmik bakıdan geçmelidir. Korneal ülserler için topikal antibiyotikler gerekmekte olup oküler yüzeyin yoğun lubrikasyonu tedavinin ana komponentidir. Topikal steroid kullanımı ülserin epitelize olmasını engelleyebileceğinden ve vaskülarizasyonun regresyonunda herhangi bir katkısı bulunmadığı düşünüldüğü için tedavide önerilmemektedir (23).

2.1.2.3. Keratit-İktiyoz-Sağırılık Sendromu

Keratit-iktiyoz-sağırılık sendromu, iç kulak epiteli, kornea epiteli, epidermis gibi ektodermal dokularda eksprese edilen bir gap junction proteini olan konneksin 26'yı kodlayan GJB genindeki bir mutasyondan kaynaklanan, nadir görülen bir sendromdur (24). Hastalık iktiyoziform kabuk benzeri lezyon oluşumu ile seyretmektedir. Hastalar bakteriyel ve fungal deri enfeksiyonları bakımından risk altındadır. Skuamöz hücreli karsinom ise hastaların %10-30'u arasında gözlenir (25). Topikal keratolitik ve topikal retinoidler kutanöz bulguları azaltabilir. Oral retinoidlerin, topikal retinoidlerle kontrol altına alınamayan hiperkeratozun tedavisinde kullanıldığı ve skuamöz hücreli karsinom gelişimini kontrol altına aldığı bildirilmiştir. (25)

2.1.2.3.1. Oküler Yüzey Bulguları

Hastaların %95'inde çoğunlukla vaskülarizasyona neden olan keratit (%79) olmak üzere çeşitli göz bulgularına

rastlanmaktadır (26). Diğer oküler yüzey tutulum bulguları arasında kaş ve kirpiklerin kaybı, Meibomian bez disfonksiyonu, keratinize göz kapağı kenarı, limbal kök hücre yetmezliği, rekürren kornea erozyonları, kuru göz sendromu yer almaktadır. Topikal kortikosteroid ve siklosporinlerle topikal immun süpresif tedavinin oküler yüzey tutulumunu iyileştirdiği yapılan yayınlarda bildirilmiştir (27). Korneal skar ve vaskülarizasyon kornea transplantasyonu ile tedavi edilebilir fakat transplantasyon sonrası rekürrens riski ile yüksektir. Limbal kök hücre transplantasyonu, amniyotik membran transplantasyonu tutulumu tedavisi için uygulanan diğer yöntemlerdir (27,28). Korneal transplantasyon sonrası tekrarlayan nükslerde Kpro seçeneği düşünülmelidir.

1. GENETİK GEÇİŞLİ FOTOSENSİTİVİTE İLE İLİŞKİLİ DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

1.1. KSERODERMA PİGMENTOSUM

Kseroderma pigmentosum, fotosensitivite ve kutanöz malignitelerin yanı sıra nörolojik anormalliklerin de gözlendiği otozomal resessif bir hastalıktır.

3.1.1. Epidemiyoloji

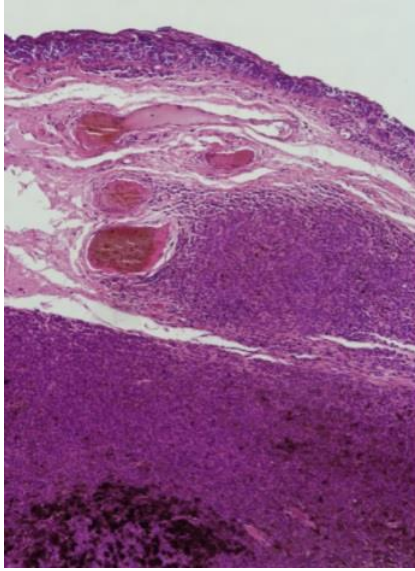
Hastalık görülen coğrafyaya göre farklı prevalanslar gösterir. Batı Avrupa'daki prevalansı 2,3 milyon canlı doğumda 1 iken (29), Japonya'da prevalans 22,000'de 1 olarak tahmin edilmektedir (30).

3.1.2. Patogenez

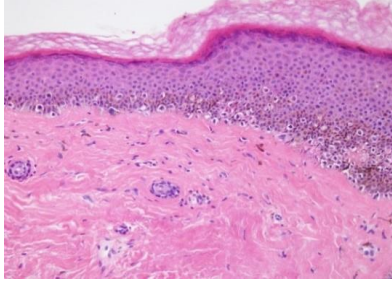
DNA tamir yolağındaki bu mutasyonlar, apoptoz, normal yaşlanma ve tümör engellenmesi ile ilgili anormalilere neden olmaktadır. Hastaların UV maruziyeti sonrası DNA tamir mekanizmasındaki bozukluk nedeni ile primidin-primidin dimerleri ve primidin-siklobütan dimerleri oluşmakta ve gelişen klinikten sorumlu yapılar olmaktadır (31).

3.1.3. Klinik

Kseroderma pigmentosumlu hastalardaki karakteristik klinik özellik fotohasar, skarlaşma ve neoplaziye yol açan fotosensitivitedir. Çocuklarda doğumdan sonraki ilk yıllarda hastalık kutanöz semptomlarla seyreder. Hastalarının %60'ında minimal güneş maruziyeti ile deride yanıklar olduğu bildirilmiştir. Geri kalan %40'ında ise minimal güneş maruziyeti yanıklara yol açmaz fakat erken yaşta çil benzeri pigmentasyon gelişir (32). Hastaların, yirmi yaş altında 10000 kattan daha fazla melanom dışı deri kanserine, 2000 kattan daha fazla ise melanoma yakalanma riski vardır (32).

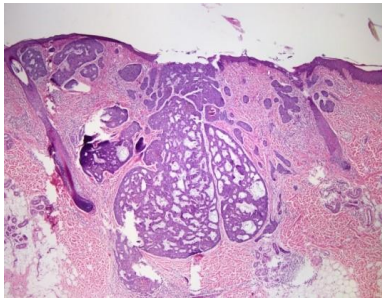


Resim-26. Kseroderma pigmentosumda melanoma ait histopatolojik görünüm (H&E x40).



Resim-27. Kseroderma pigmentosumda atipik melanositik hiperplazi (H&E 100).

Hayatın erken evrelerinde agresif UV koruması uygulanmazsa, ilk on yılda kutanöz malign transformasyon ortaya çıkabilir. İlginç şekilde minimal güneş maruziyeti ile yanık oluşmayan hastalarda, yanık oluşumu görülen hastalara göre daha yüksek oranda deri kanseri ortaya çıkmaktadır. Bu fark hayatlarının ilk yıllarında minimal güneş maruziyeti ile yanık gözlenen hastalarda daha ciddi güneş koruması ve önlem alınmasına bağlı olabilir (32). Hastalarda oral bazal hücreli karsinom, beyin tümörleri, akciğer kanseri ve lösemi gibi diğer malignitelerin görülme riski de daha yüksektir (32) (**Resim-28**).



Resim-28. Kseroderma pigmentosumda bazal hücreli karsinoma ait histopatolojik görünüm (H&E x20).

Hastaların yaklaşık %25'inde progresif nörolojik regresyon gözlenir (33). Nörolojik semptomlar arasında mental regresyon, sağırılık, konuşma anomalileri, ataksi ve yürüme kaybı sayılabilir.

Tanı için genetik testler mevcuttur. Yoğun UV koruma hastaların tümü için oldukça önem taşımaktadır. Vücutun tüm yüzeyleri, güneş korumalı şapkalar, uzun kollu elbiseler, uzun pantolonlar ve eldivenlerle UV maruziyetinden korunmalıdır. Yapay ışık da UV yaydığı için, yapay ışıklardan korunma da önem taşımaktadır. Hayatın erken evrelerinden itibaren düzenli deri muayeneleri ve nörolojik taramalar yapılmalıdır. Kutanöz malignitelerin tedavisi tümörün türü, konumu ve yaygınlığına bağlıdır. Tedaviler 5-florourasil ve imikimod gibi topikal uygulamalardan cerrahi ve radyoterapiye kadar uzanmaktadır (34). Nörolojik semptomlar için bir tedavi bulunmamaktadır, fizik tedavi ve konuşma terapisi önerilebilir.

3.1.4.Oküler Yüzey Tutulumu

Oküler yüzey tutulumu sık izlenmektedir. Kapaklar, kornea ve konjonktiva temel olarak etkilenen bölümlerdir. Şikayetler en sık sulanma, fotofobi ve blefarospazmı içerir (35) (**Resim- 29**).



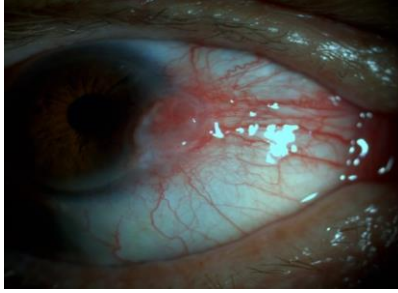
Resim-29. Fotofobi ve sekonder gelişen blefarospazmı.

Göz kapakları oküler yüzeyde en sık etkilenen kısımdır. Göz kapaklarında hiperpigmentasyon, atrofi, ektropion, kronik blefarit ve malign dejenerasyon görülebilir. Ektropion korneal ekspozura neden olarak, korneal skar, neovaskülarizasyon, hatta perforasyona yol açabilir. Göz kapağı maligniteleri arasında en sık skuamoz hücreli karsinom izlenmekle birlikte, bazal hücreli karsinom ve malign melanom da görülebilir (36).

Konjonktiva öncelikle kronik konjonktivit izlenimi verecek şekilde hiperemik olabilir. Pigmentli lezyonlar, atrofi, kserozis, pterijyum, pinguekula izlenebilir. Semblefaron ve ankiloblefaron ve konjonktival maligniteler görülebilir. Maligniteler özellikle interpalpebral aralıkta ve limbusta gelişme eğilimindedir (37). En sık skuamoz hücreli karsinom izlenmekle birlikte, bazal hücreli karsinom, malign melanom ya da konjonktival keratoakantom da görülebilir (**Resim-30,31**).



Resim-30. Kseroderma pigmentosumda interpalpebral aralıkta nazal yerleşimli hafif pigmentasyon içeren heterozyg bir kitle oluşumu.

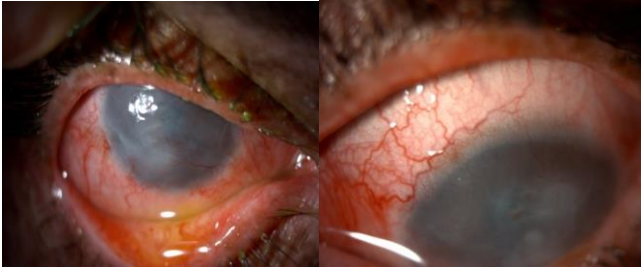


Resim-31. Kseroderma pigmentosumda interpalpebral aralıktaki nazal yerleşimli, jelatinöz görünümlü, besleyici damarlar içeren skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu kitle oluşumu.

Korneal tutulum yaklaşık %12-40 oranında görülmekte; büllöz keratopati, neovaskülarizasyon, limbal kök hücre yetmezliği ve band keratopati en yaygın görülen bulgulardır (38) (**Resim-32,34**). Korneal opasite, kapakların etkilenmesine sekonder ekspozüre keratopati nedeniyle oluşabileceği gibi, primer olarak kronik UV hasarının endoteldeki kümülatif etkisine bağlı olarak endotel dekompanasyonu nedeniyle izlenebilir (38). Bir hayvan modelinde korneal neovaskülarizasyonun kronik UV maruziyetine sekonder primidin dimeri oluşması ve DNA hasarı gelişmesi nedeniyle olduğu ortaya konulmuştur (39).



Resim-32. Kseroderma pigmentosumda korneal opasite, ülserasyon ve keratit gelişimi.



Resim-33,34. Kseroderma pigmentosumda limbal kök hücre yetmezliğine bağlı korneal opasite gelişimi.

Kseroderma pigmentosumlu olgularda kuru göz de sık karşılaşılan bir bulgudur (40). Kuru göz nedeni olarak, entropion, ektropion ve kapak kenarı keratinizasyonunun Meibomian gland disfonksiyonuna yol açarak gözyaşı filminin lipid tabakasını etkilemesi gösterilmektedir. Normalde gözyaşı kırılma zamanı 45 yaş altı sağlıklı insanlarda 45 yaş üstüne göre daha uzun iken, kseroderma pigmentosumlu olgularda gözyaşı kırılma zamanı genç/çocuk hastalarda da ileri yaş olgulardaki gibi kısa olarak izlenmektedir (40).

İnsanlarda göze UV maruziyeti, oksidatif stresi arttırmakta ve inflamatuvar mediatörlerin salınımına, anjigogenez ve fibrozise neden olmaktadır. DNA tamir mekanizmasının hasarlı olduğu olgularda ise inflamatuvar yanıtlar çok daha abartılı olmakta ve oluşan inflamatuvar reaksiyona sekonder meydana gelen hasar UV radyasyonun daha fazla hasar meydana getirmesine neden olarak bir kısır döngüye yol açar (41). Bu durum, oküler yüzey hasarının UV'ye direkt maruz kalmayan alanlarda da görülmesi ile kanıtlanmaktadır.

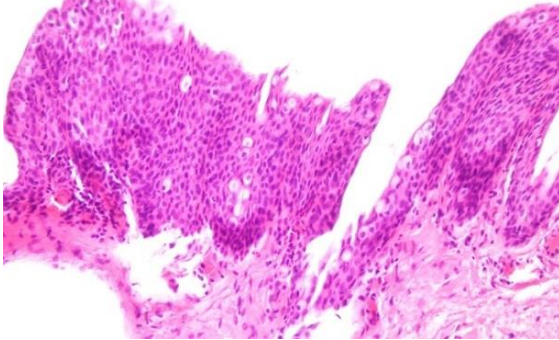
Olgularda limbal yetmezlik de izlenebilir. UV radyasyonun limbal kök hücreler üzerine hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Özellikle direkt güneş ışığından çok yansıyan ışınların ön segmentte hasar meydana getirdiği ve süperfisiyal limbal kök hücrelerde hasar meydana

getirebileceği düşünülmektedir (Coroneo hipotezi) (41). Brooks ve arkadaşlarının (42) kseroderma pigmentosum tanılı 87 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, en yaygın görülen anomaliler konjonktivit (%51), korneal neovaskülarizasyon (%44), göz kuruluğu (%38) olmuştur. Hastaların en sık yakınmaları kuru göz semptomları, fotofobi, sulanma ve blefarospazmdandır. Kapak anomalileri, sık görülmüş ve olguların %25'inde ektropion izlenmiştir. Oküler yüzey maligniteleri özellikle de skuamoz hücreli karsinom, hastaların %10'unda gözlenmiştir. Malignitelerin en sık lokalizasyonu kapaklar olarak saptanmıştır. Gözyaşı kalite ve miktarını değerlendiren testlerde; hastaların Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı ve Oxford skorlarında anlamlı değişiklikler saptanmış ve kuru göz sık izlenmiştir. Endotel hücre sayımı da yapılan olgularda, endotel hücrelerinin UV maruziyeti ile doğumdan sonra giderek azaldığı ve korneal kalınlığının endotel dekompanseasyonu nedeni ile doğumdan itibaren giderek arttığı bildirilmiştir. Bu çalışma kseroderma pigmentosumlu hastalarda yapılan en geniş hasta popülasyonuna sahip çalışma olması nedeni ile önemlidir.

Hastalar oküler yüzey maligniteleri açısından daha fazla risk altındadırlar. Tümörler arasında en sık tutulum yeri kapak ve sonrasında konjonktivadır (43). Minimal güneş ışığı maruziyetine rağmen yanık öyküsü olan hastalarda konjonktival melanozis ve ektropion gelişimi daha nadir gözlenir, aynı şekilde yanık oluşmamış hastalara göre oküler yüzey neoplazmi oluşma yatkınlığı daha düşüktür. Bu durum yanık nedeniyle güneşten korunma önlemlerinin daha katı biçimde uygulanması nedeniyle ortaya çıkıyor olabilir. Konjonktival tümörler genellikle skuamoz hücreli karsinom olarak ortaya çıkar (**Resim-35**). Oküler yüzey skuamoz hücreli neoplazileri genellikle ileri yaşlarda görülmesine rağmen, kseroderma pigmentosum hastalarında bu durum daha erken ve normalden daha agresif şekilde ortaya çıkmaktadır (44) (**Resim-36**).



Resim-35. Kseroderma pigmentosumlu bir olguda konjonktival malignite.

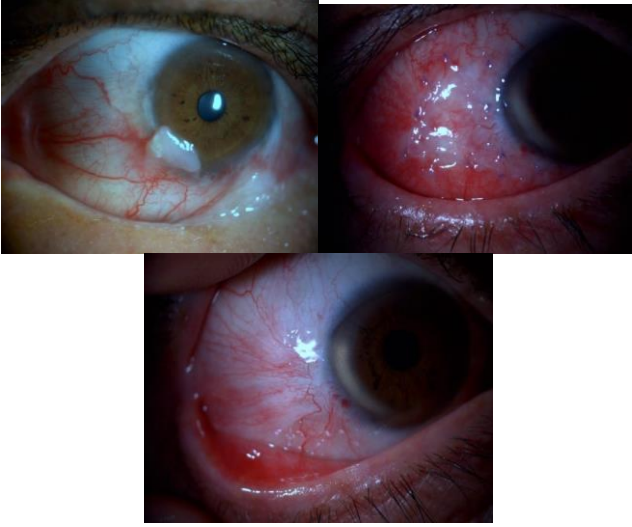


Resim-36. Kseroderma pigmentosumlu bir olgunun konjonktivasına ait histopatolojik görünüm; epitelde tam kat atipi (H&E x200).

Kseroderma pigmentosum hastaları, tanı için mutlaka bir göz hekimine danışmalı ve belirli zaman aralıklarında takip edilmelidir. Tüm hastaların UV koruması için güneş gözlüğü takması tavsiye edilmektedir. Kronik göz kuruluğu ve neovaskülarizasyonun başarıyı engellemesine rağmen kornea transplantasyonu gerektiren şiddetli kornea skarları görülen hastalarda keratoplasti denenebilir. Jalali ve arkadaşları (45)

keratoplasti ile olumlu sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir. Chaurasia ve arkadaşlarının (38) çalışmasında ise korneal ödemi olan ve endotel dekompanasyonu düşünülen bir göze desme soymalı endotelial keratoplasti uygulanmış ve başarılı sonuç elde edilmiştir. Diğer göze ise derin anterior lamellar keratoplasti denenmiş fakat greft yetmezliği görülmüştür. Derin anterior lamellar keratoplasti uygulanan olguda greft yetmezliğinin kronik UV maruziyetine sekonder endotelde kümülatif hasar gelişmesi ve endotelin dekompanse olması olduğu düşünülmüştür. Bu da erken dönemden itibaren UV koruması ile endotel dekompanasyonunu engellenmesi konusunun önemini göstermektedir. Oküler yüzey tümörü görülen hastalar, lezyonun yeri, yayılımına göre tedavi edilirken ektropion gelişiminde cerrahi tercih edilebilir.

Konjonktival tümörlerde cerrahi eksizyona ek olarak adjuvant kriyoterapi, radyasyon ya da topikal kemoterapi gerekebilir. Ekzizyon geniş bir alanı kapsıyorsa rekonstrüksiyon zorlayıcı olabilir. Rekonstrüksiyon amacıyla amniyotik membran, müköz membran greft, konjonktival otogreftler kullanılabilir. Özellikle amniyotik membran transplantasyonu tümör eksizyonuna sekonder rekonstrüksiyonda büyüme faktörlerini stimüle ederek ve antiinflamatuvar özellik göstererek avantaj sağlamaktadır (46) **(Resim-37,39)**. Palamar ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada da geniş konjonktival melanoma sahip olgularda amniyotik membran ile rekonstrüksiyonun güvenli ve etkili olduğu izlenmiş ve özellikle geniş tümörlerin tamamının çıkarılmasına olanak sağladığı vurgulanmıştır (47).



Resim-37,39. Kseroderma pigmentosumlu bir olguda gelişen konjonktival skuamöz hücreli karsinomun amniyotik membran transplantasyonu ile tedavisi.

Korneal tümörler keratoplasti ile eksize edilebilir ya da topikal kemoterapi uygulanabilir. Eğer tümöral lezyon orbitayı etkilemişse yoğun radyasyon tedavisi gerekebilir. Bu hastalarda UV radyasyona karşı sensitivite olmasına rağmen tedavi kserodermalı olmayan hastalardaki dozaja benzer dozda uygulanır (48).

1.2. KONJENİTAL DİSKERATOZ

Konjenital diskeratoz kromozomal telomeraz enzimini kodlayan genlerde mutasyon sonucu oluşan bir fotosensitivite bozukluğudur (49). Telomerler çok kısaltıldığı zaman, hücresel yaşlanma ve/veya apoptoz tetiklenebilir. Telomeraz enzimi, telomer boyunun korunmasına yardımcı olur.

3.2.1.Klinik

Karakteristik kutanöz bulgular arasında tırnak distrofisi ve retiküler hiperpigmentasyon bulunmaktadır (49) (**Resim-40,42**). Hastaların %80-90'ında kemik iliği yetersizliği görülmekte ve temel ölüm nedeni olmaktadır (50). Tedavide kemik iliği yetmezliği, malignite taraması yapılır. Kemik iliği yetmezliği tedavisinde tek uzun dönem tedavi hematopoetik kök hücre transplantıdır (50).



Resim-40,42. Konjenital diskeratozda deri bulguları, retiküler hiperpigmentasyon.

3.2.2.Oküler Yüzey Bulguları

En yaygın bulgular blefarit, entropion, trikiazis ve nazolakrimal kanal tıkanıklığıdır (51). Trikiazis kirpiklerin

anormal konumlanması sonucu oküler yüzeyde abrazyona ve korneal hasar ile görmede kayıba neden olur. Konjenital diskeratozda ön segment bulgularının çoğu göz kapağı derisi ve oküler yüzeydeki epitel anormallikleri ile ilişkilidir. Şiddetli oküler yüzey hastalıkları epitel anormalliklerden kaynaklanabilir ve kronik bulgulardan dolayı gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada, konjenital diskeratozlu hastalar arasında, lakrimal drenaj sisteminde anomaliler %29, skatrisyel entropion %7, madarozis %3,5 oranında gözleendiği bildirilmiştir (51). Limbal kök hücre yetmezliği de bildirilmiştir. Bu durum telomerin korunamamasına ve kök hücre fonksiyon bozukluğuna neden olan konjenital diskeratoz gelişim patogenezi ile tutarlıdır (52,53). Temel bir göz muayenesi ve periyodik göz muayeneleri konjenital diskeratoz hastaları için önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:931–950.
2. Intong LRA, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostic criteria and classification. *Clin. Dermatol* 2012; 30:70–77.
3. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, et al. Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *Am J Ophthalmol* 2004;138:254–262.
4. Silverberg M, Fan-Paul N, Kane S, Medow N. Junctional epidermolysis bullosa in the neonate: a case report. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999;36:219–220.
5. Thanos M, Pauklin M, Steuhl K-P, Meller D. Ocular surface reconstruction with cultivated limbal epithelium in a patient with unilateral stem cell deficiency caused by Epidermolysis bullosa dystrophica hallopeau-Siemens. *Cornea* 2010; 29:462–464.
6. Siegel DH, Ashton GHS, Penagos HG, et al. Loss of Kindlin-1, a Human Homolog of the Caenorhabditis elegans Actin-Extracellular-Matrix Linker Protein UNC-112, Causes Kindler Syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 73:174–187.

7. Penagos H, Jaen M, Sancho MT, et al. Kindler syndrome in native americans from panama: Report of 26 cases. *Arch Dermatol* 2004;140:939–944.
8. Chéour M, Mazlout H, Ben Jalel W, et al. Corneal lesions in Kindler syndrome: a case report. *J Fr Ophtalmol* 2012; 35:46.e1–5.
9. Lelli GJ. Kindler syndrome causing severe cicatricial ectropion. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2010;26:368–369.
10. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:607–641.
11. Hernández-Martín A, García-Doval I, Aranegui B, et al. Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: A population-based study using the capture recapture method in Spain. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:240–244.
12. Vahlquist A, Blockhuys S, Steijlen P, et al. Oral liarozole in the treatment of patients with moderate/severe lamellar ichthyosis: results of a randomized, double-blind, multinational, placebo-controlled phase II/III trial. *Br J Dermatol* 2013; 170:173-181.
13. Jordan DR, Bawazeer AM, Pelletier CR. Severe congenital ectropion secondary to lamellar ichthyosis. *Can J Ophthalmol* 1998;33:30–31.
14. Turgut B, Aydemir O, Kaya M, et al. Spontaneous corneal perforation in a patient with lamellar ichthyosis and dry eye. *Clin Ophthalmol* 2009; 3:611–613.
15. Palamar M, Onay H, Ertam I, et al. Genotype and anterior segment phenotype in a cohort of turkish patients with lameller ichthyosis. *Ophthalmic genet* 2015; 36(3):229-233.
16. Nayak S, Rath S, Kar BR. Mucous membrane graft for cicatricial ectropion in lamellar ichthyosis: an approach revisited. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2011;27:155–156.
17. Prado R, Ellis LZ, Gamble R, et al. Collodion baby: An update with a focus on practical management. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:1362–1374.
18. Bhardwaj U, Phougat A, Dey M, et al. A rare case of collodion baby with ophthalmic involvement. *Nepal J Ophthalmol* 2012; 4:184–186.
19. Rajpopat S, Moss C, Mellerio J, et al. Harlequin ichthyosis: A review of clinical and molecular findings in 45 Cases. *Arch Dermatol* 2011;147(6):681-686.
20. Chua CN, Ainsworth J. Ocular management of harlequin syndrome. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:454–455.
21. Hazuku T, Yamada K, Imaizumi M, et al. Unusual protrusion of conjunctiva in two neonates with harlequin ichthyosis. *Case Rep Ophthalmol* 2011; 2:73–77.

22. Haritoglou C, Ugele B, Kenyon KR, Kampik A. Corneal manifestations of X-linked ichthyosis in two brothers. *Cornea* 2000; 19:861–863.
23. Mégarbané H, Mégarbané A. Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:29.
24. Montgomery JR, White TW, Martin BL, et al. A novel connexin 26 gene mutation associated with features of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:377–382.
25. Coggshall K, Farsani T, Ruben B, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome: A review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:127–134.
26. Caceres-Rios H, Tamayo-Sanchez L, Duran-Mckinster C, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness (KID syndrome): review of the literature and proposal of a new terminology. *Pediatr Dermatol* 1996;13:105–113.
27. Djallilian AR, Kim JY, Saeed HN, et al. Histopathology and treatment of corneal disease in keratitis, ichthyosis, and deafness (KID) syndrome. *Eye (Lond)* 2010; 24:738–740.
28. Messmer EM, Kenyon KR, Rittinger O, et al. Ocular manifestations of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome. *Ophthalmology* 2005;112:1–6.
29. Kleijer WJ, Laugel V, Berneburg M, et al. Incidence of DNA repair deficiency disorders in western Europe: Xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *DNA Repair (Amst)* 2008;7:744–750.
30. Hirai Y, Kodama Y, Moriwaki S, et al. Heterozygous individuals bearing a founder mutation in the XPA DNA repair gene comprise nearly 1% of the Japanese population. *Mutat Res* 2006; 601:171–178.
31. Dollfus H, Porto F, Caussade P, et al. Ocular manifestations in the inherited DNA repair disorders. *Surv Ophthalmol* 2003;48:107-122.
32. Bradford PT, Goldstein AM, Tamura D, et al. Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair. *J Med Genet* 2011; 48:168–176.
33. Christen-Zaech S, Imoto K, Khan SG, et al. Unexpected occurrence of xeroderma pigmentosum in an uncle and nephew. *Arch Dermatol* 2009;145(11):1285-1291.
34. Schaffer JV, Orlow SJ. Radiation therapy for high-risk squamous cell carcinomas in patients with xeroderma pigmentosum: Report of two cases and review of the literature. *Dermatology* 2011; 223:97–103.

35. Kraemer KH, Lee MM, Scotto J. DNA repair protects against cutaneous and internal neoplasia: evidence from xeroderma pigmentosum. *Carcinogenesis* 1984;5:511-514.
36. El-Hefnawi H, Mortada A. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum. *Br J Dermatol* 1965;77:261-276.
37. Ramkumar HL, Brooks BP, Cao X, et al. Ophthalmologic manifestations and histopathology of xeroderma pigmentosum: two clinicopathological cases and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2011;56(4):348-361.
38. Chaurasia S, Mulay K, Ramappa M, et al. Corneal changes in xeroderma pigmentosum: a clinicopathologic report. *G Am J Ophthalmol* 2014;157(2):495-500.
39. Applegate LA, Ley RD. DNA damage is involved in the induction of opacification and neovascularization of the cornea by ultraviolet radiation. *Exp Eye Res* 1991;52:493-497.
40. Goyal JL, Rao VA, Srinivasan R, Agrawal K. Oculocutaneous manifestations in xeroderma pigmentosum. *Br J Ophthalmol* 1994;78:295-297.
41. Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens* 2011; 37:214–224.
42. Brooks BP, Thompson AH, Bishop RJ, et al. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum: long-term follow-up highlights the role of DNA repair in protection from sun damage. *Ophthalmology* 2013;120(7):1324-1336.
43. Alfawaz AM, Al-Hussain HM. Ocular manifestations of xeroderma pigmentosum at a tertiary eye care center in Saudi Arabia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011; 27:401–404.
44. Gupta N, Sachdev R, Tandon R. Ocular surface squamous neoplasia in xeroderma pigmentosum: clinical spectrum and outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249:1217–1221.
45. Jalali S, Boghani S, Vemuganti GK, et al. Penetrating keratoplasty in xeroderma pigmentosum. Case reports and review of the literature. *Cornea* 1994;13(6): 527–533.
46. Palamar M, Kaya E, Egrilmez S, et al. Amniotic membrane transplantation in surgical management of ocular surface squamous neoplasias: long-term results. *Eye (Lond)* 2014;28(9): 1131-1135.
47. Palamar M, Yaman B, Akalın T, Yağcı A. Amniotic membrane transplantation in surgical treatment of conjunctival melanoma: long-term results. *Turk J Ophthalmol* 2018;48(1):15-18.
48. Kalamkar C, Radke N, Mukherjee A, Radke S. Xeroderma pigmentosum with bilateral ocular surface squamous

- neoplasia and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2016 10;2016:bcr2016215364.
49. Dokal I. Dyskeratosis congenita. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:480-486.
 50. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in dyskeratosis congenita. *Blood* 2009; 113:6549–6557.
 51. Tsilou ET, Giri N, Weinstein S, et al. Ocular and orbital manifestations of the inherited bone marrow failure syndromes: Fanconi anemia and dyskeratosis congenita. *Ophthalmology* 2010; 117:615–622.
 52. Aslan D, Ozdek S, Camurdan O, et al. Dyskeratosis congenita with corneal limbal insufficiency. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53:95–97.
 53. Aslan D, Akata RF. Dyskeratosis congenita and limbal stem cell deficiency. *Exp Eye Res* 2010;90:472–473.

5. BÖLÜM

KUTANÖZ BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Ayda ACAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

1. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik lupus eritematozus (SLE) otoimmün bir hastalıktır ve kutanöz, oküler, santral sinir sistemi ve böbrekler gibi birçok organ ve sistemi etkileyebilme potansiyeline sahiptir. SLE bulguları deri ile sınırlı olabilir ya da hayatı tehdit edebilecek kadar ciddi multipl organ sistem tutulumları izlenebilir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre daha yüksektir ve sıklıkla genç-orta yaşta kadınları etkiler (1). Lupus eritematozus; sistemik hastalık olarak veya saf kutanöz formda ortaya çıkabilir (1).

1.1. Dermatolojik Bulgular

SLE hastalarının üçte ikisinde deri bulguları görülmektedir. Lupusun deri bulguları akut, subakut veya kronik kutanöz lupus eritematozus olarak kategorize edilebilir (2). Diskoid (kronik) lupus eritematozus genellikle genç kadınlarda görülür. Lezyonlar soluk kırmızı nodüller ve üzerinde yapışık pullanma oluşturan endüre plaklar şeklinde ortaya çıkar.

Takiben bu lezyonlarda atrofi, skarlar ve pigment değişikleri gelişir (2). Subkutanöz formunda hastalar çoğunlukla 15-40 yaş arası beyaz kadınlardır. Lezyonlar skuamla kaplıdır ve anüler lezyonlar ya da psoriasiform plaklar şeklinde ortaya çıkar. Akut kütanöz SLE lezyonları arasında kısa süreli fotosensitif döküntü, malar eritem (yüzde kelebek şeklinde) ve inflamatuvar diskoid lezyonlar bulunmaktadır. SLE hastalarında görülen karakteristik kelebek şeklinde fasiyal eritem, akut kütanöz lupusun ana belirtisidir (1,2). Tüm kütanöz lupus türleri periorbital alanı ve oküler yüzeyi etkileyebilir (**Resim-1,3**).



Resim-1,3. Lupus hastalarında deri tutulumu.

1.2. Oküler Yüzey Tutulumu

Sistemik lupus eritematozus hastalarında oküler tutulum ile hastalığın ilişkisi değişkenlik göstermektedir. Semptomlar arasında genel olarak göz kuruluğu ve ağrı yer almaktadır (3,4). Hastalığın kornea üzerindeki etkisi temel olarak kuru göz gelişimine bağlıdır ve kuru göz ise lakrimal gland inflamasyonuna sekonder gelişir. Sonrasında hasta konforunda azalma, görme keskinliğinde düşüş ve oküler yüzeyde hasara neden olabilecek gözyaşı film tabakasının instabilitesi ile seyreder (3,4).

Lupusta meydana gelen korneal inflamasyon, keratit ile sonuçlanabilir. SLE'de üç keratit tipine rastlanır: Benign periferik keratit, periferik ülseratif keratit ve sklerozan keratit (5). Benign periferik keratit genellikle progresyon göstermezken periferik ülseratif keratit sistemik vasküitle birlikte seyredebilir. Periferik ülseratif keratit görme kaybı ve korneada perforasyon gibi ciddi sonuçlara yol açabilir. Benzer şekilde, sklerozan keratit skar gelişimi, neovaskülarizasyon ve lipid depozitlerinin birikimine neden olabilir (5). Diskoid lezyonlar konjonktiva ve göz kapaklarında ortaya çıkabilir. Göz kapaklarında ortaya çıktıklarında kronik blefariti andırırlar. Bu durum da dermatologların oküler bulguları tararken dikkatli olmalarını gerektirmektedir (6,7).

1.3. Tedavi

Bazı genel önlemler tüm lupuslu hastalar için önemlidir. Güneş ışığı maruziyeti önlenmeli ve yüksek koruma faktörlü güneş koruyucular her gün kullanılmalıdır. Tüm hastalar güneşten kaçınma ve güneş koruyucu kullanımı konusunda eğitilmelidir. En güvenli sistemik ajan sınıfı antimalaryallerdir, retinoidler ise ikinci sırada tercih edilirler (6,7). Sistemik immünsüpresif ajanlar, lupusun sistemik

bulgularını önlemek için gerekir. Oral prednizon genellikle hastalığın akut alevlenmeleri için saklanır (6,7).

2. SKLERODERMA

Skleroderma, etiyolojisi bilinmeyen kronik otoimmün kökenli bir hastalıktır. Akciğer, böbrek, özefagus da dahil olmak üzere birçok sistemi tutabilmektedir. İmmun aktivasyonun vaskülopatiyeye neden olduğu, vaskülopatinin de fibrozisle sonuçlandığı düşünülmektedir (8). En sık 30 ile 50 yaşları arasındaki kadınlarda görülür. Sistemik tutulum göstermeyen lokalize skleroderma, morfea ve lineer sklerodermayı kapsamaktadır (8) **(Resim-4,6)**.



Resim-4,6. Lokalize morfea

2.1. Dermatolojik Tutulum

Sistemik sklerozun başlıca belirtisi ellere olan etkileridir. Raynaud fenomeni genellikle klinik hastalığın ortaya çıkışından önce görülmektedir. Başlangıçta saptanan ödemi sklerodaktili takip eder. Zaman içinde skarlar oluşur, sonrasında ağrılı ülserler ve kalsinozis izlenir. Hastalık ilerledikçe skleroz baskın hale gelir. Deri düz, sarımsı, sert bir hal alır ve alttaki yapıları çekerek büzülür. En erken değişiklikler sessizce yüzde ve ellerde oluşur, böylece yüz 'ifadesiz' ve mimiksiz görünmeye başlar (8,9).

2.2. Oküler Yüzey Tutulumu

Sistemik sklerozun fibrotik ve vasküler etkileri göz kapakları ve konjonktivada görülebilmektedir. Göz kapağında tahtaya benzer değişimler, korneada skarlaşma ve enfeksiyona yol açacak şekilde lagoftalmus gözlenebilir (10). Telenjiektaziye de oküler yüzeyde sadece göz kapaklarında rastlanır ve yüzün diğer kısımlarındaki telenjiektazi ile birlikte görülür (10). Konjonktiva bulguları arasında konjonktival vaskülarizasyon, konjonktival damarlarda dilatasyon, vasküler konjesyon bulunmaktadır (11). Sistemik sklerozun en sık bulgusunun keratokonjonktivitis sikka (sekonder Sjögren sendromu) olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (10,11). Sistemik sklerozun kornea biyomekaniği üzerindeki etkilerini değerlendiren bir vaka sunumunda sklerodermalı bir olguda keratokonus saptanmış ve bu durumun nedeninin skleroderma patogenezinde yer alan fibrotik değişikliklerin korneal kollajen dizilimi üzerine etkisi olduğu düşünülmüştür (12). Korneal fibrotik değişikliklerin santral korneal kalınlığında artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (13,14). Çocuklarda lokalize skleroderma üzerine gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada hastaların %3,2'sinde ve 'en coup de sabre' hastalarının %14'ünde hastalığın oküler tutulum yaptığı ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada en yaygın gözlenen oküler bulgular göz

kapakları, lakrimal gland ve kirpiklerde fonksiyonel sorunlara yol açan fibrotik anormalliklerdir (15).

Yeni yapılan bir çalışmada ise önceki çalışmalarda vurgulanan aköz gözyaşı eksikliğine ek olarak, sklerodermalı olgularda Meibomian gland kaybı, köpüklü gözyaşı gibi evaporatif tip gözyaşı eksikliği bulgularının da kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptanmış olup, sklerodermalı olgularda Meibomian gland disfonksiyonu ve evaporatif tip gözyaşı eksikliğinin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır (16).

2.3. Tedavi

Sklerodermanın pek çok iç organ komplikasyonu için etkili tedaviler olsa da deri hastalığı için tedavi tatmin edici değildir. Soğuğa maruziyet engellenmeli ve sigara kullanımı yasaklanmalıdır. Vazodilatör ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, anjiyotensin 2 reseptör antagonistleri, topikal nitratlar ve prostanoidler) Raynaud fenomeninin tedavisinin ana elemanlarıdır. Siklofosamid kutanöz hastalığın tedavisinde umut veren sonuçlar sunmaktadır. Metotreksat, diffüz sklerodermada deri kalınlaşması için kısmi fayda gösterir.

Bağ doku hastalıklarında oküler yüzey bulgularına rastlanabilmektedir. Dermatologlar bu bulguların varlığından haberdar olmalı ve hastaları semptomları açısından sorgulamalıdır. Hastalar bulguların asemptomatik olabilmesi nedeniyle rutin olarak oftalmolojik muayeneden geçmelidirler. Oftalmologların da hastaları muayenede ederken bağ doku hastalıklarının oküler tutulumunu akılda tutması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ruo V, Hochberg MC. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (eds). *Dubois' Lupus Erythematosus*, 6th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2002:65-83.
2. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:471-475.
3. Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol* 1972;56:800-804.
4. Klinkhoff AV, Beattie CW, Chalmers A. Retinopathy in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity. *Arthritis Rheum* 1986;9:1152-1156.
5. Young S. Ocular involvement in connective tissue disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:323-326.
6. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: A review of the literature. *Autoimmun Dis* 2012;2012:290898.
7. Albert DM, Miller JW, Azar DT, et al. Systemic lupus erythematosus. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia,PA: Elsevier Saunders; 2008.
8. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.
9. Bloch, KJ, Buchanan WW, Wohl MG, Bunim JJ. Sjogren's syndrome: a clinical, pathological and serologic study of 62 cases. *Medicine* 1965;44:187-201.
10. Tailor R, Gupta A, Herrick A, Kwartz J. Ocular manifestations of scleroderma. *Surv Ophthalmol* 2009;54:292-304.
11. Horan EC. Ophthalmic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Br J Ophthalmol* 1969;53:388-392.
12. Biala A, Kazi M, Chaurasia S. Advanced keratoconus in a child with juvenile scleroderma. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(4):658-659.
13. Serup L, Serup J, Hagdrup HK. Increased central cornea thickness in systemic sclerosis. *Acta Ophthalmol*. 1984;62:69-74.
14. Emre S, Kayikcioglu O, Ates H et al. Corneal hysteresis, corneal resistance factor, and intraocular pressure measurement in patients with scleroderma using the reichert ocular response analyzer. *Cornea*. 2010;29:628-31.

15. Santoro FA, Huang J. Ocular involvement in cutaneous connective tissue disease. *Clin Dermatol* 2016;34(2):138-145.
16. Adiguzel S, Palamar M, Yargucu F, et al. Evaluation of ocular surface and Meibomian glands in patients with scleroderma. *Cornea* 2020 Oct 19. doi: 10.1097/ICO.0000000000002551.

6. BÖLÜM

PİGMENTASYON BOZUKLUKLARI İLE SEYREDEN DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

1. VİTİLİGO

Vitiligo, normal ya da hiperpigmente bir sınırla çevrili depigmentasyon gösteren depigmente maküllerle ortaya çıkan, derinin edinsel pigmenter bir anomalisidir (1). Genellikle çocuklukta ya da erken erişkinlikte ortaya çıkar; olguların yaklaşık yarısında 20 yaşından önce başlamaktadır. Prevalansı %0,5-1 arasındadır (2). Doktora başvuranların daha çok kadınlar olmasının, kadınlarda daha sık görülmesiyle mi yoksa kadınların kozmetik nedenlerle tedavi olmayı daha çok istemeleriyle mi ilgili olduğu bilinmemektedir.

1.1.Klinik

En çok tutulan bölgeler yüz, göğüsün üst kısmı, el sırtları ve aksilladır (**Resim-1,2**). Göz, burun, ağız, kulak, vulva ve anüs gibi orifisler çevresi sık tutulur. Dirsek ve dizler gibi travma bölgelerinde ortaya çıkar (1).



Resim-1,2. Vitiligoda hipopigmente maküller.

1.2. Etiyoloji ve Patogenez

Vitiligoda ailesel bir yatkınlık görülmesine rağmen vitiligo hastalarının sadece %30 kadarında aile öyküsü pozitifdir. Dört mekanizmanın vitiligoyu başlatabileceği öne sürülmektedir: otoimmünite, nöro-humoral faktörler, ototoksikite (oksidatif strese karşı artmış yatkınlık) ve melanositoraji. Bu mekanizmalardan hiçbiri tam olarak ispatlanamamıştır ve vitiligonun farklı formlarına farklı mekanizmalar neden oluyor olabilir (1).

1.3. Tedavi

Vitiligonun tedavisi zordur. Yanıt yavaştır ve yanıt oranları düşüktür. Ayrıca, fototerapi gibi bazı tedavi şekilleri başlangıçta normal deriyi koyulaştırıp depigmentasyonlu alanları daha belirginleştirerek vitiligonun görüntüsünü daha kötü bir hale sokabilir (1,2). Haftada iki kez NB-UVB, vitiligo tedavisinde tercih edilen fototerapi şekli haline gelmiştir (1,2).

1.4. Oküler Yüzey Tutulumu

Vitiligolu olgularda oküler yüzey tutulumunu değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlı olmakla birlikte Doğan ve arkadaşları (3), vitiligolu olgularda kontrol grubuna göre gözyaşı kırılma zamanının daha düşük olduğunu, OSDI ve Oxford skorlarının ise daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Serin ve arkadaşlarının (4) çalışmasında ise

vitiligolu olgularda gözyaşı kırılma zamanının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandığı ve çalışmaya dahil edilen vitiligo olguların %10'unda impresyon sitolojisinde inflamasyon lehine bulgular izlendiği bildirilmiştir. Vitiligoda oküler bulguları değerlerinden Karadağ ve arkadaşlarının (5) çalışmasında vitiligolu olgularda kontrol grubuna göre Schirmer test değerlerinde azalma izlenmiştir. Palamar ve arkadaşlarının çalışmasında (6) vitiligolu olgularda kontrol grubuna göre Oxford skorunda ve üst kapak meiboskor ile total meiboskor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek değerler elde edilmiş olup, perioküler tutulumu mevcut olan vitiligolu olgularda perioküler tutulumu olmayan vitiligolu gözlere göre, Schirmer ve gözyaşı kırılma zamanında istatistiksel olarak anlamlı düşüklük izlenirken, Oxford ve OSDİ skorlarında istatistiksel anlamlı artış gözlenmiştir (**Resim-3,4**).



Resim-3,4. Vitiligolu olgularda Meibomian gland kaybı.

Vitiligo oküler yüzeyi etkileyebilir ve patogenezinde yer alan immünolojik mekanizmalar aracılığı ile kuru göze neden oluyor olabilir. Vitiligolu olguların oküler yüzey homeostazı için kuru göz ve Meibomian bez disfonksiyonu açısından takibi önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2016;15:335-343.
2. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 473-491.
3. Dogan AS, Atacan D, Durmazlar SP, et al. Evaluation of dry eye findings in patients with vitiligo. *Pak J Med Sci* 2015;31(3):587-591.
4. Serin D, Buttanri IB, Parlak AH, et al. Impression cytology of the ocular surface and tear function in patients with periorcular vitiligo. *Eur J Ophthalmol* 2012;22(5):734-738.
5. Karadag R, Esmer O, Karadag AS, et al. Evaluation of ocular findings in patients with vitiligo. *Int J Dermatol* 2016;55(3):351-355.
6. Palamar M, Kiyat P, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in vitiligo. *Eye (Lond)* 2017; 1074-1077.

7. BÖLÜM

FOTOTERAPİNİN OKÜLER YÜZEYE ETKİLERİ

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim
Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim
Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Uzm. Dr. Ayda ACAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Fototerapi, 3500 yıl önce doğal güneş ışığı kullanılarak dermatolojik hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamakta iken (1) 1920'lerde, psoriasis tedavisi için UV-B ve katranın kullanıldığı Goeckerman yöntemi ile birlikte yapay ışık kaynakları tedavide kullanılmaya başlanmıştır (2). Günümüzde dar bant UV-B (NB-UVB) fototerapi, psoriasis ve diğer çeşitli dermatolojik hastalıklar için etkin bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Fototerapi pek çok dermatolojik hastalıkta etkili olmasına rağmen tedaviye ait yan etkiler de bulunmaktadır ve bu yan etkiler oküler yüzeyde de ortaya çıkabilmektedir. Tedaviyi uygulayan hekim, hastaları oluşabilecek yan etkilere karşın düzenli olarak gözlemlmeli ve tedaviyi gerektiği şekilde düzenlemelidir.

1. UV-B Fototerapi

UV-B radyasyonu (280-320 nm) uzun yıllardır psöriasis tedavisinde kullanılmaktadır. NB UV-B'nin (311-312 nm), en yaygın kullanılan fototerapi çeşididir (3). UV-B fototerapinin en önemli kutanöz yan etkisi bazal hücreli karsinom ve skuamoz hücreli karsinom gibi malign göz kapağı tümörlerinin UV radyasyonu ile ilişkili olmasıdır (4).

UV-B radyasyon kaynaklı oküler hasar da dikkat edilmesi gereken oldukça önemli bir yan etkidir. UV-B radyasyonun yarattığı toksisite genellikle siklobütan primidin dimerlerin indüklenmesi nedeniyle oluşmaktadır (5). Her ne kadar anterior segment elemanları, UV-B'nin oluşturduğu ve hasardan sorumlu siklobütan pirimidin dimerlerine karşı koruyucu bir bariyer görevi görmekte ise de UV radyasyonun, kornea, konjonktiva, lens ve retinada hasara neden olduğu bilinen bir gerçektir (6). Fototerapi boyunca UV önleyici gözlük takılması her hekimin dikkat etmesi gereken bir prosedürdür. Vitiligo gibi bazı hastalıklarda perioküler tedavi gerekebilmektedir; bu durumlarda hastalardan işlem boyunca gözlerini kapalı tutmaları istenir. Fakat göz kapağının tamamen kapanmadığı durumlarda UV koruyucu kontakt lensler kullanılabilir.

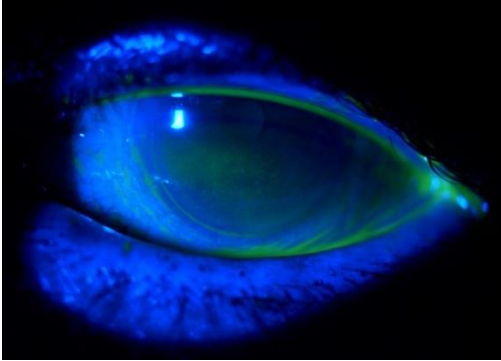
1.1. NB UV-B Fototerapinin Oküler Yüzey Üzerindeki Etkileri

Göz kapakları UV radyasyonun büyük kısmını engeller. Ancak tedavi sırasında kornea, kristalin lens, konjonktiva ve retinanın UV radyasyona maruz kalması halinde hasar meydana gelebilir. Gelişebilecek hasar, dalga boyu, maruziyet süresi, ışının yoğunluğu ve her yapının absorpsiyon potansiyeli ile ilişkilidir (7).

Hangi dalga boyunun oküler yüzeyde nasıl bir hasar yapabileceği çeşitli çalışmalarda incelenmiş ve buna göre 'aksiyon spektrumu' adı verilen bir şablon ortaya

konulmuştur (7). NB UV-B lambaların pik ışınımları 311 ve 312 nm arasındadır ve bu dalga boyları kornea, konjonktiva, kristalin lens ve retinanın aksiyon spektrumu dahilinde bulunmakta, bu nedenle gözde hasar oluşumunu tetikleyebilmektedir (8).

Kornea UV-B'nin büyük kısmını absorbe ederek, daha derin yapılara %3 ile %8 arasında radyasyon iletilmesini sağlar (9). UV-B'nin korneada yarattığı hasar UV-B'nin dalga boyuna bağlıdır. 290 nm'den düşük dalga boyları epitel hücrelerine ve yüzeysel keratositlere daha fazla hasar verirken, 290 nm ile 315 nm arasındaki dalga boyları ise stroma ve endotel hücre hasarı oluşturmaya yatkındır (10,11). Görmede bulanıklık, fotofobi, lakrimasyon ve blefarospazma neden olan fotokeratit kornea inflamasyonu sonucu gelişir ve UV-B maruziyeti sonrası korneada en yaygın görülen akut komplikasyondur (12) **(Resim-1)**. Yüzün temporal bölgesinden gelen ışınlar, kornea apeksi içinden geçerek nazal kristalin lens, nazal limbus ve nazal bulber konjonktiva üzerinde yoğunlaşır. Bu durum *Coroneo etkisi* olarak adlandırılır ve nazal kortikal katarakt, pterijum ve pinguekula gelişiminin faktörlerinden biridir (13).



Resim-1. Fotokeratit; korneada punktat epitelyopati.

UV'nin konjonktiva üzerindeki etkisi günümüze kadar oldukça az incelenmiştir. Fotokonjonktivit, konjonktivanın UV maruziyeti sonucu olarak konjonktival damarlarda enjeksiyon ve epitel hücre hasarı ile seyrederek (14). Konjonktivanın kronik solar UV'ye maruz kalması, özellikle interpalpebral alanda skuamöz hücreli karsinom ve sferoidal dejenerasyon riskini arttırmaktadır (15).

2. PUVA

PUVA fotokemoterapi psoralen ve UV-A'nın bir bileşimidir. Psoralenler bitkisel kaynaklı veya sentetik bileşenler olup, topikal veya oral yoldan alınarak hücre ve DNA'nın işlevini değiştirmeye yönelik bir fotokimyasal reaksiyon meydana getirirler (16).

2.1. Oküler Yüzey Etkileri

Konjonktival hiperemi, korneal erozyonlar ve kornea vertisillata oküler yüzeydeki yan etkilerden bazılarıdır (16).

3. Intens Pulse Işın Tedavisi (IPL)

Intens pulse ışın tedavisinde (IPL) 480 ile 1200 nm arasındaki polikromatik ışını kısa pulse şeklinde yayan lamba kullanılmaktadır (17). Uygulama sonucu ön üveit ve pupiller defekt dahil olmak üzere pek çok göz hasarı bildirilmiştir (17).

4. Solaryum

Solaryum yanık, erken yaşlanma, kseroz gibi birçok yan etkiye sahiptir. En önemlisi iç mekân solaryumunun skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom ve melanom görülme riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (18,19).

4.1. Solaryumunun Oküler Yüzeye Etkileri

Solaryum kabinleri gözler için doğrudan UV-A kaynağı olarak rol oynamaktadırlar. Solaryum perioküler melanom için de risk oluşturmaktadır (20).

5. UV'den KORUMA

5.1. Gözlük

UV fototerapi sırasında uygun göz korumasını sağlamak için pek çok farklı gözlük bulunmaktadır. UV koruyucu camlar genellikle polikarbonat polimerden yapılıdır. Polikarbonat camların çizilmeye karşı korunması ve iyi bir UV koruması sağlaması için çeşitli malzemelerle kaplanabildiğinden kullanımı idealdir (21). CR-39 bir diğer materyal olup, 350 nm civarında etkinlik kazanır, maksimum etkinlik 400 nm'dadır (22). Metal oksitler UV filtrelenmesi için camlara eklenebilir (23).

5.2.Kontakt Lens

Fototerapi sırasında en sık başvuru olan koruma yöntemi olan UV engelleyici gözlüklerin kullanımı periorbital UV uygulamasını imkânsız kılar. Prystowsky'nin (23) PUVA veya UV-B fototerapi gören yedi hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada belirttiği gibi göz kapağı göze gelen radyasyonun çoğunu engeller. Bu çalışmada göz kapağından sadece 280 ile 400 nm aralığındaki UV ışınlarının ihmal edilebilir miktarlarda iletildiği gösterilmiştir. Prystowsky, göz kapağında fototerapiden fayda görebilecek lezyonları bulunan hastalarda göz kapağı fototerapisinin güvenilir ve etkin olduğunu ortaya koymuş ve hastaların uyum göstermemesi halinde veya göz kapağı kapanışının yetersiz kaldığı durumlarda, UV engelleyici kontakt lenslerin kullanımını tavsiye etmiştir (23). UV engelleyici lensler UV radyasyonu absorbe eden kromatoforlara sahiptir. Kromoforlar UV radyasyonu absorbe eder ve ısıya dönüştürür, bu ısı lensin ön yüzeyinden salınır (24). Birçok UV engelleyici kontakt lens 280-320 nm dalga boyları arasında iyi bir koruma sağlamaktadır. UV engelleyici kontakt lensler kornea için yeterince koruma sağladıkları halde, konjonktiva kontakt lens tarafından tamamen kapatılamamaktadır.

Kaynaklar

1. Honigsmann H. History of phototherapy in dermatology. *Photochem Photobiol Sci* 2013;12:16-21.
2. Goeckerman WH. The treatment of psoriasis. *Northwest Med* 1925;24:229-231.
3. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981;76:359-362.
4. Yam JC, Kwok AK. Ultraviolet light and ocular diseases. *Int Ophthalmol* 2014;34:383-400.
5. Mallet JD, Rochette PJ. Wavelength-dependent ultraviolet induction of cyclobutane pyrimidine dimers in the human cornea. *Photochem Photobiol Sci* 2013;12:1310-1318.
6. Gao N, Hu LW, Gao Q, et al. Diurnal variation of ocular exposure to solar ultraviolet radiation based on data from a manikin head. *Photochem Photobiol* 2012;88:736-743.
7. Chandler HL, Reuter KS, Sinnott LT, et al. Prevention of UV-induced damage to the anterior segment using class I UV-absorbing hydrogel contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:172-178.
8. Pitts DG. Ocular effects of radiant energy. In: Pitts DG, Kleinstein RN, eds. *Environment Vision: Interactions of the Eye, Vision and the Environment*. Stoneham, MA: Butterworth Heinemann; 1993 p.151-220.
9. Andley UP, Lewis RM, Reddan JR, Kochevar E. Action spectrum for cytotoxicity in the UVA- and UVB-wavelength region in cultured lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:367-373.
10. Kinsey VE. Spectral transmission of the eye to ultraviolet radiations. *Arch Ophthalmol* 1948;39:508-513.
11. Podskochy A, Gan L, Fagerholm P. Apoptosis in UV-exposed rabbit corneas. *Cornea* 2000;19:99-103.
12. Cejkova J, Stipek S, Crkovska J, et al. UV rays, the prooxidant/antioxidant imbalance in the cornea and oxidative eye damage. *Physiol Res* 2004;53:1-10.
13. Pitts DG. Prescription absorptive lenses. In: Benjamin WJ, ed. *Borish' Clinical Refraction*. Butterworth Hinemann/Elsevier; 2006 p. 1177-1198.
14. DePry J, Brescoll J, Szczotka-Flynn L, et al. Phototherapy-related ophthalmologic disorders. *Clin Dermatol* 2015;33(2):247-255.
15. Cullen AP. Photokeratitis and other phototoxic effects on the cornea and conjunctiva. *Int J Toxicol* 2002;21:455-464.
16. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, et al. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol Suppl* 1994;186:164-165.

17. Town G, Ash C. Are home-use intense pulsed light (IPL) devices safe? *Lasers Med Sci* 2010;25:773-780.
18. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, et al. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1588-1593.
19. Nikolaou V, Stratigos AJ. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br J Dermatol* 2014;170:11-19.
20. Burgard B, Reichrath J. Solarium use and risk for malignant melanoma: many open questions, not the time to close the debate. *Adv Exp Med Biol* 2020;1268:155-170.
21. Otman SG, El-Dars LD, Edwards C, et al. Eye protection for ultraviolet B phototherapy and psoralen ultraviolet A patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:143-150.
22. Pitts DG. Principles of ocular protection. In: Pitts DG, Kleinstein RN, eds. *Environment Vision: Interactions of the Eye, Vision and the Environment*. Stoneham, MA: Butterworth Heinemann; 1993. p. 259-280.
23. Prystowsky JH, Keen MS, Rabinowitz AD, et al. Present status of eyelid phototherapy. Clinical efficacy and transmittance of ultraviolet and visible radiation through human eyelids. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:607-613.
24. Quesnel NM, Simonet P. Spectral transmittance of UV-absorbing soft and rigid gas permeable contact lenses. *Optom Vis Sci* 1995;72:2-10.

8. BÖLÜM

DERMATOLOJİ PRATİĞİNDE SIK KULLANILAN İLAÇLARIN OKÜLER YÜZEYDE YARATTIĞI DEĞİŞİMLER

Uzm. Dr. Pelin KIYAT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Doç. Dr. Melis Palamar ONAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları
Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. İlgen Ertam SAĞDUYU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir

Dermatolojik hastalıklarda kullanılan birçok ajan oküler yan etkilere neden olabilir. Bazı yan etkiler tedavinin kesilmesiyle gerilerken, bazıları tedavi sonlandırılrsa da devam eder, progrese olabilir.

1. ANTİ-MALARYALLER

Klorokin ve hidrosiklorokin gibi antimalaryal ilaçların göz üzerindeki toksisiteleri uzun yıllardır bilinmektedir. Romatoid artrit, lupus eritematozus ve diğer bağ doku hastalıklarının tedavisinde de bu ajanlar tercih edilmektedir.

Korneada hidrosiklorokin ile ilişkili depozitler in vivo konfokal mikroskopi ile saptanmaktadır ve tedaviden sonra 2-3 hafta içinde korneada görülebilir. İnsidansı farklı çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir, tam terapötik doz alan hastalarda %73-95 arasında değişmektedir (1,2). Klorokinin korneal afinitesi hidrosiklorokine göre daha yüksektir ve keratopati oluşum daha sık görülür. Prospektif bir çalışmada hidrosiklorokin alan 758 hastanın sadece

6'sında (%0,8) korneal değişimler gözlenmiştir (3). Korneal değişimler ilacın bırakılmasına bağlı olarak tamamen geri dönebilir.

2. RETİNOİDLER

Sentetik retinoidler, psoriasis ya da akne tedavisi için tercih edilmektedir ve dermatoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Retinoidlere bağlı yan etkiler uygun hasta seçimi ile genellikle engellenebilir; düzenli izlem ve doz ayarlamaları ile tedavi edilebilir (4). İzotretrinoin, akne vulgaris, rozasea gibi deri hastalıklarındaki olası etkileri iyi bilinmekte olup, yan etkileri de rölatif olarak sık görülür.

2.1. Oküler Yüzey Bulguları

Literatürde 14682 genç erişkinde gerçekleştirilen retrospektif kohort bir çalışmada izotretrinoine bağlı olarak rastlanan en yaygın yan etkiler konjonktivit, hordeolum, şalazyon, blefarit ve göz kuruluğu olarak saptanmış; yan etkilerin tedavinin üçüncü ve beşinci haftaları arasında başladığı görülmüştür (5). Bu yan etkiler, izotretrinoin tedavisi ile ilişkili olarak Meibomian bez disfonksiyonu nedeniyle gelişebilir, Meibomian bezlerinde atrofi ve meibum sekresyonunda azalma ile birlikte görülebilir (6). İzotretrinoin tedavisi alan hastaların %37'sinde blefarokonjonktivit ve meibomit gözlenmiştir (7). Meibomian gland disfonksiyonu, gözyaşı film tabakasını bozarak evaporasyon artışına neden olur ve oküler yüzey epitelinde hasar meydana gelir. İzotretrinoin ve metabolitlerinin gözyaşı filminde bulunması kornea yüzeyinde doğrudan irritasyon da oluşturabilir (5). İzotretrinoin tedavisi boyunca gözlenen kuru göz, impresyon sitolojisinde goblet hücre yoğunluğunda azalma ile karakterizedir ki bu bulgu epitelde skuamoz metaplazinin erken belirtisi olup; gözyaşı filminin musin tabakasında azalmaya neden olur (8). Günde 0,8 mg/kg izotretrinoin ile tedavi edilen hastalarda anestezili Schirmer testi ve gözyaşı

kırılma zamanı değerlerinde önemli azalmalar görülmüştür (8). Bu hasta grubunda kornea ve konjonktiva epitelindeki ölü veya dejenere epitel hücrelerin tespiti için rose bengal boyama kullanılmış ve anlamlı değişimler gözlenmiştir. İzotretinoin yan etkilerinin şiddetinin doza bağlı olduğu düşünülmekte ve tedavi kesilmesi ile semptomların düzelebileceği belirtilmektedir. Bir çalışmada birinde araştırmacılar yüksek doz sistemik izotretinoin uygulanan 26 hastada göz kuruluğunun, düşük doz uygulanan 25 hasta ile karşılaştırıldığında anlamlı oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Tedavinin tamamlanmasından bir ay sonra iki grup arasında fark gözlenmemiştir (4)

İzotretinoin kullanımında oküler yüzey ve gözyaşı filmi önemli ölçüde etkilenmekte ve kuru göz sendromu ile sonuçlanmaktadır. İzotretinoin reçete eden dermatologlar aynı zamanda oküler lubrifikantlar ve prezervansız suni gözyaşı preparatlarını reçeteye eklemeli ve oküler semptomlar devam ettiğinde ya da progrese olduğunda oftalmologlar ile iş birliği içinde olmalıdırlar. Hastalar da olası yan etkiler hakkında bilgilendirilmeli ve izotretinoin tedavisinin başlangıcından 4 ay sonra bir göz hekimi ile takip muayenesi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Cullen AP, Chou BR. Keratopathy with low dose chloroquine therapy. *J Am Optom Assoc* 1986; 57:368–372.
2. Jeddi A, Ben Osman N, Daghfous F, et al: The cornea and synthetic antimalarials. *J Fr Ophthalmol* 1994; 17:36–38.
3. Grierson DJ. Hydroxychloroquine and visual screening in a rheumatology outpatient clinic. *Ann Rheum Dis* 1997;56:188-190.
4. Cumurcu, T, Sezer, E, Kilic, R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:196–200.
5. Neudorfer M, Goldshtein I, Shamaï-Lubovitz O, et al. Ocular adverse effects of systemic treatment with isotretinoin. *Arch Dermatol* 2012;148:803–808.

6. Lambert RW, Smith RE. Pathogenesis of blepharoconjunctivitis complicating 13-cis retinoic acid (isotretinoin) therapy in a laboratory model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:1559–1564.
7. Fraunfelder FW. Ocular side effects associated with isotretinoin. *Drugs Today* 2004;40:23–27.
8. Karalezli A, Borazan M, Altinors DD, et al. Conjunctival impression cytology, ocular surface, and tear-film changes in patients treated with systemic isotretinoin. *Cornea* 2009;28:46–50.

EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER

<u>S.NO</u>	<u>YIL</u>	<u>KİTABIN ADI</u>
109.	2010	İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	Grip (İnfluenza) Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	Her Şeye Rağmen Etik Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	Geriatride 5D'ler Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç. Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar Editör: Prof. Dr. Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	Menopoz Editör: Prof. Dr. Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHİ
117.	2012	Lokal Anestezikler Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç. Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler Editör: Prof. Dr. Rüçhan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof. Dr. Bahar SEZER
121.	2013	Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat Editör: Doç. Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	Ötanazi Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi Editör: Doç. Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	Sağlıkta Şiddet Sorunu Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
125.	2014	Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Editör: Prof. Dr. Handan AK
126.	2015	Kanser Metabolizması Editör: Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN

127. 2015 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Kürtaj**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
128. 2016 **Hemşirelikte Etik Karar Verme**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
129. 2016 **Tıp-Etik-Hukuk Boyutuyla Hospiz**
Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
130. 2017 **Mersin/Yaban Mersini Bitkisi Türleri ve Özellikleri**
Editör: Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN
131. 2018 **Tıp-Etik-Hukuk Açısından Cinsel Suçlarda Tıbbi Kastrasyon**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
132. 2018 **Açık Kalp Cerrahisinde Anestezi Ve Yoğun Bakım**
Editör: Prof. Dr. Seden KOCABAŞ
133. 2018 **Geriatrik Sendromlarda Yeni Ufuklar**
Editör: Uzm. Dr. Sumru SAVAŞ
134. 2018 **Sağlık Hukuku Kavramının Temel Boyutları**
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
135. 2018 **Nöral Tüp Gelişimi ve Nöral Tüp Defektleri**
Editör: Prof. Dr. Ayşegül UYSAL
136. 2019 **Venöz Tromboemboli ve Anestezi**
Editör: Prof.Dr. Semra KARAMAN
137. 2019 **Luteinin Sağlık Üzerine Etkileri**
Editör: Prof. Dr. Bülent KARABULUT
138. 2020 **Tıp ve Hemşirelik Tarihi Açısından Florence Nightingale'in Önemi**
Editör: Prof. Dr. Çağatay ÜSTÜN
139. 2020 **Siroz Ve Komplikasyon Yönetimi**
Editör: Uzm.Dr.Ferit ÇELİK
140. 2020 **Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım**
Editör: Uzm. Dr. Aslı Kılavuz
141. 2021 **Perioperatif Kan Transfüzyonu**
Editör: Doç.Dr. İlkben Günüşen
142. 2021 **Mikrobiyota İçimizdeki Evren**
Editör Prof. Dr. Özlem Yılmaz
143. 2021 **Glioblastomda Moleküler Mekanizmalar, Tanı Ve Güncel Tedavi Yaklaşımları**
Editör Doç. Dr. Erkin Özgiray
144. 2021 **COVID-19 Pandemisinin Tıp, Etik ve Sosyal Alanlardaki Etkilerine Bakış**
Editör: Prof.Dr. Çağatay ÜSTÜN
145. 2021 **Spontan Pnömotoraks ve Tedavisi**
Prof.Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

Aydın Kitaplarını;

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Tel : (0232) 390 31 03

e-mail : egedergisi35@gmail.com

Oküler Yüzey ve Dermatolojik Hastalıklar

Pek çok deri hastalığı göz tutulumu yapabilmekte ve oküler yüzeyi etkileyebilmektedir. Dermatolojik hastalıkların oküler yüzey üzerine etkileri çeşitli mekanizmalar ile olabilir. Dermatolojik lezyonun göz kapaklarındaki deriyi tutması ya da hastalığın etiyopatogenezindeki immun süreçler bu mekanizmalardan bazılarıdır. Tutulum, oküler yüzey inflamasyonuna neden olabilmekte ve ciddi oküler yüzey komplikasyonları ile sonuçlanabilmektedir.

Dermatolojik hastalıkların takibinde, dermatologların oküler yüzey tutulumuna işaret edecek semptomlara ve bulgulara hakim olması; aynı şekilde oftalmologların da muayene esnasında dermatolojik hastalıkları sorgulaması gerekmektedir. Bu gibi tutulumları atlamamak için multidisipliner yaklaşım önem arz etmektedir. Bu kitap ile dermatolojik hastalıkların oküler yüzey üzerine etkileri hakkındaki farkındalığın artırılması ve multidisipliner yaklaşımın öneminin hatırlatılması amaçlanmıştır.



ISBN: 978-605-338-324-6

