

# Oftalmoloji Literatüründe Otolog Serum Göz Damlası Kullanımı: Genişleyen Endikasyonlar

## Use of Autologous Serum Eye Drops in Ophthalmology Literature: Expanding Indications: Review

Dr. Canan Aslı UTİNE,<sup>a,b</sup>  
Dr. Esen K. AKPEK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları  
Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
İstanbul

<sup>b</sup>Division of Cornea and  
External Disease,  
Wilmer Eye Institute at Johns Hopkins,  
Baltimore, USA

Geliş Tarihi/Received: 21.12.2009  
Kabul Tarihi/Accepted: 16.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Canan Aslı UTİNE  
Yeditepe Üniversitesi Göz Hastalıkları  
Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
cananutine@gmail.com

**ÖZET** Yirmi yılı aşkın bir süredir oftalmoloji kliniklerinde kullanılmakta olan otolog serum göz damlaları, günümüzde oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Bu tedavi yönteminin kullanım alanı yakın zamanda hızla genişlemiştir. Otolog serum ile gözyaşı içerikleri büyük oranda benzerlik göstermektedir. Serum içerisinde bulunan epidermal growth factor (EGF), tümör growth factor beta (TGF- $\beta$ ) ve A vitamini epitelizasyonu hızlandırıcı özellikleri vardır. A vitamini, kuru göz hastalarında skuamöz metaplazi progresyonunu azaltması nedeni ile önemli rol oynamaktadır. Serum antiproteazları (örneğin;  $\alpha$ 2-makroglobulin), korneada kollajenaz inhibisyonuna neden olduğundan, alkali yanığı gibi klinik durumlarda önem taşımaktadır. Ayrıca, serum içerisindeki IgG, lizozim gibi maddelerin antibakteriyel özellikleri ile serumun bakteriyostatik özelliği olduğu bilinmektedir. Hazırlanan otolog serum göz damlalarındaki A vitamini ve EGF seviyelerinin buzdolabında (-4°C) 1 ay süreyle ve dondurucuda (-20°C) 3 aya kadar durağan kaldığı gösterilmiştir. Otolog serum uygulamasının ana endikasyonu, inatçı kornea epitel bozuklukları, punktat epitel erozyonları, filamenter keratit veya nörotrofik ülserler ile kendini gösteren kuru göz sendromu olmakla birlikte, son yıllarda refraktif cerrahiden oküloplastik cerrahiye kadar geniş uygulama alanı bulduğu göze çarpmaktadır. Ancak, uygulama şekli konusunda standardizasyon eksikliği mevcuttur. Tedavinin, özellikle kontaminasyon ve ikincil enfeksiyonları önlemek amacıyla dikkatli takibi gerekmektedir. Bu çalışmada, oftalmoloji literatüründe otolog serum göz damlalarının endikasyonundaki gelişmelere ve bazı pratik noktalara dikkat çekmek amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kuru göz sendromları; sjögren sendromu

**ABSTRACT** Autologous serum eye drops, which have been used in ophthalmology clinics for over 20 years, currently play an important role in treatment of ocular surface diseases. Recently, area of use for this treatment method has rapidly expanded. The ingredients of autologous serum and tears are largely similar. Epidermal growth factor (EGF), tumor growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), and vitamin A in serum have epitheliotropic characteristics. Vitamin A, which has higher concentrations in serum compared to tears, plays an important role in inhibiting the progression of squamous metaplasia in patients with dry eye. Serum anti-proteases (e.g.  $\alpha$ 2-macroglobulin) cause corneal collagenase inhibition; and thus, are important in clinical conditions such as alkali burn. In addition, serum is known to have bacteriostatic characteristics due to antibacterial properties of substances such as IgG, lysosyme etc. Vitamin A and EGF levels in autologous serum eye drop preparations are shown to be stable for up to 1 month in refrigerator (-4°C) and up to 3 months in freezer (-20°C). Although main indication for autologous serum eye drops is dry eye syndrome which manifest as persistent corneal epithelial defects, punctate epithelial erosions, filamentary keratitis or neurotrophic ulcers; in recent years, autologous serum application finds wider area of use ranging from refractive surgery to oculoplastic surgery. However, there is lack of standardization in application routes; and treatment has to be carefully followed-up, in order to prevent contamination and secondary infections. Here, we aimed to review the evolution of autologous serum eye drops in ophthalmology literature and emphasize some practical points.

**Key Words:** Dry eye syndromes; Sjogren's syndrome

Gözyaşı tabakası, içerdiği maddeler ve anti-bakteriyel özelliğinden dolayı kornea epiteli ve oküler yüzey sağlığı için kritik önem taşımaktadır.<sup>1</sup> Gözyaşı tabakasının hasarı ile birlikte görülen oküler yüzey hastalıkları kornea tutulumu ile görme kaybına ve ilişkili/altta yatan kollajen vasküler hastalıklar nedeni ile hayat kaybına neden olabilir. Bu hastalıkların tedavisinde ne yazık ki, doktorların elinde çok fazla farklı tedavi seçeneği yoktur. Suni gözyaşı damlaları oküler yüzeyi nemlendirmekte, ancak insan gözyaşının zaruri bileşenlerine bir katkıda bulunmamakta ve altta yatan hastalık patolojisini tedavi etmeyi amaçlamaktadır. Siklosporin A ise T-lenfositlerin çoğalmasını ve aktive olmuş yardımcı T-hücrelerinden interlökin (IL)-2 üretimini özel olarak inhibe eden, ayrıca muhtemel direkt gözyaşı salgısını artırıcı etkisi olan bir immün-düzenleyicidir. Siklosporin A, inflamatuvar oküler yüzey hastalıklarında farklı başarı oranları ile uygulanmaktadır.<sup>2</sup> Daha etkin ve aynı zamanda güvenli tedavi seçenekleri için araştırmalar sürmektedir.

Tedavi seçeneklerinden biri de, kişinin kendi serumundan yapılan gözyaşı damlalarını [otolog serum damlası (OSD)] kullanmak olmuştur. Bu tedavinin pek çok hastada iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada, oftalmoloji literatüründe OSD kullanımındaki gelişmelerin özetlenmesi amaçlanmıştır.

## OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA OTOLOG SERUM KULLANIMININ TARİHÇESİ

Otolog serum göz damlalarının oftalmolojide kullanımını tarihte çok gerilere gitmemektedir. Bu tedavi yöntemi, nispeten yakın geçmişte yaygınlaşmış ve klinik pratikte yerini almıştır.

Oküler hastalıklarda otolog serum kullanımına ait ilk yayın, 1975'te Ralph ve ark.nın geliştirdikleri "hareketli oküler perfüzyon pompası" cihazı ile şiddetli kuru göz hastalarında suni gözyaşı damlaları ile otolog ve allojenek serum ve plazma damlalarının denenmesi üzerine yapılmıştır. Bu yayın daha çok geliştirilen perfüzyon pompası ile ilgili idi ve ne yazık ki kullanılan damlaların detaylarını içermiyordu.<sup>3</sup>

Fox ve ark. ilk kez 1984'te keratokonjunktivitis sikka hastalarında suni gözyaşı damlaları ile birlikte OSD'nin yararlı etkilerini yayınlamıştır.<sup>4</sup> Daha sonra Tsubota ve ark. Sjögren sendromlu 12 hastayı, %20 oranında sulandırdıkları OSD ile 4 hafta boyunca tedavi etmiş ve bu yöntemin, oküler yüzeye gerekli besinler ve büyüme faktörlerinin [epidermal growth factor (EGF), A vitamini, tumor growth ufactor (TGF)] kazandırılmasında güvenli ve etkin bir yol olduğunu bildirmişlerdir.<sup>5</sup> Rocha ve ark. ile Ogawa, OSD'nin graft-versus-host (GVH) hastalığına bağlı kuru göz bulguları olan hastalarda güvenli ve etkin olduğunu bildirmişlerdir.<sup>6,7</sup> Ogawa'nın çalışmasında, dikkati çekecek biçimde, hastaların %50'sinde tedavinin kesilmesinden 6-41 ay sonra (ortalama: 19.4 ± 8.3 ay) bile klinik yanıt devam etmiştir. Goto ve ark., süperior limbik keratokonjunktiviti 11 hastanın 9'unun, OSD ile tedaviye olumlu yanıt verdiğini yayınlamıştır.<sup>8</sup>

İlk kez Creuzot-Gracher ve ark. OSD uygulamasındaki kontaminasyon riski, her klinikte farklı seyreltme uygulamaları olması ve daha da önemlisi yasal düzenleme eksikliği gibi problemleri gündeme getirmişlerdir.<sup>9</sup> Bu tedavinin standardize ve yaygın kullanımı için oftalmologlar ile ulusal kan bankaları arasında yakın iş birliğinin şart olduğunu vurgulamışlardır.

OSD kullanımını ile ilk başarılı klinik sonuçların görülmesinden sonra, literatürde yeni tedavi endikasyonları ve OSD'nin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar yayınlanmaya başlamıştır. Matsumoto ve ark., OSD'nin hasar görmüş göz yüzeyine nöral iyileştiricileri (örneğin; nörotrofik faktörler) de sağlayabileceği ve böylece nörotrofik keratopati hastalarının oküler yüzey epitel bütünlüğünün geri kazanılmasında ümit verici bir tedavi yöntemi olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>10</sup> Aynı yıl Young ve ark., dirençli kornea epitel hasarı olan 10 hastadan oluşan serilerinde OSD'nin yararlı bir ek tedavi olduğunu yayınlamışlardır.<sup>11</sup> Bu tedavi aynı zamanda, Sjögren sendromu hastalarında LASIK ameliyatı öncesi ve sonrası tedavi seçeneği olarak da gündeme gelmiştir.<sup>12</sup> Schulze ve ark., vitrektomi sonrası kornea erozyonlarının tedavisinde otolog serumun hiyalüronik asit göz damla-

larına kıyasla daha iyi bir seçenek olduğunu ve diyabetik hastalarda intraoperatif abrazyon sonrasında kornea epitelinin daha erken kapanmasını sağladığını belirtmişlerdir.<sup>13</sup>

Esquenazi ve ark., Yeni Zelanda tavşanlarında yaptıkları LASIK sonrası epitel bozukluklarını inceledikleri deneysel çalışmada OSD'nin suni gözyaşı damlalarına kıyasla daha hızlı epitel iyileşmesi sağladığını göstermişlerdir.<sup>14</sup> Bunun nedeninin keratosit apoptozunda azalma, yara yerine fibroblast ve miyofibroblastların göçünün azalması, inflamatuvar hücrelerin göçünün azalması ve bunların takibinde sitokin salınımının azalması olduğunu belirtmişlerdir. Bu tedavinin, LASIK sonrası uzun dönem refraktif sonuçları iyileştirebileceğini de vurgulamışlardır. Ek olarak Noda-Tsuruya ve ark. da, OSD ile LASIK sonrası gözyaşı kırılma zamanının uzadığını ve Rose Bengal boyama skorunun azaldığını göstermişlerdir.<sup>15</sup>

Son yıllarda ise OSD'nin uygulama biçimi, uygulamanın standardizasyonu ve genişleyen endikasyonlar hakkındaki yayınlar ağırlık kazanmaya başlamıştır. Schrader ve ark., kalıcı epitel hasarlarında terapötik kontakt lens ile birlikte OSD'nin başarılı bir şekilde kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir.<sup>16</sup> Kontakt lens üzerinde albumin birikimi olabileceği, olgu serilerinde istenmeyen bir etkiye neden olmadığını bildirmişlerdir. Leite ve ark. da uzun süre kullanımı sonrasında OSD'nin mikrobiyal kontaminasyonunun dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>17</sup> Koffler, otolog serumun topikal uygulaması için yeni bir trombosit jel tekniği geliştirmiştir.<sup>18</sup> Bu teknikte otolog trombosit konsantresi, serumu jel haline getirmek için kalsiyum klorid ve trombin ile karıştırılmakta ve böylece kornea yüzeyine kolaylıkla uygulanabilmektedir. Bu çalışmada, arda kalan %25 trombosit serum konsantrisinin de, hastalar tarafından suni gözyaşı damlaları ile karıştırılarak jel haline getirilip, postoperatif dönemde kullanılabilceği rapor edilmiştir. Aynı zamanlarda Nakamura ve ark. çeşitli nedenlerle, tam limbal kök hücre yetmezliği olan hastalarda, otolog serumda kulture edilmiş kornea epitel hücrelerinin oküler yüzeye nakli ile 2-5 gün içinde tam kornea epitelizasyonu elde edilebildiğini bildirmişlerdir.<sup>19</sup> Tedavi edilen bu kor-

nealar, 1 yıldan fazla bir süre ( $14.6 \pm 4.36$  ay) izlem sonrasında belirgin bir konjunktivalizasyon olmadan şeffaf kalabilmiştir.

Yoon ve ark., umbilikal korddan elde edilen serum göz damlalarının, şiddetli kuru göz sendromu belirtilerini ve keratoepitelyopatini azaltmada ve Sjögren sendromunda goblet hücre yoğunluğunu artırmada, OSD'ye göre daha etkin olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>20</sup> Aynı yıl Mac Cord-Medina, çocukluk çağındaki anidrotik ektodermal displazi, epidermolizis bulloza, ektodaktili ektodermal displazi sendromu, GVH hastalığı, Rilay-Day sendromu, Sjögren sendromu ve toksik epidermal nekrolizis gibi sistemik hastalıklarla ilişkili kuru gözün tedavisinde OSD kullanımı ile başarılı sonuçlar elde ettiklerini;<sup>21</sup> Lopez-Garcia ve ark. ise özellikle hafif ve orta şiddette aniridik keratopati hastalarında otolog serumun yararlı etkilerini bildirmişlerdir.<sup>22</sup>

MacLennan ve ark., İngiltere'de otolog serum için merkezi ulusal bir kurum olan "NHS Blood and Transplant (NHSBT)" ile olan deneyimlerini yayınlamışlardır.<sup>23</sup> NHBST, İyi Üretim Uygulamaları kılavuzlarına göre, otolog serumdan elde edilen göz damlalarını güvenilebilir ve tekrarlanabilir bir biçimde üretme yöntemi geliştirmiştir. Bir kutu göz damlasının, her gün bir ufak şişe kullanılacak olursa yaklaşık 5 ay süreceği tahmin edilmiştir. Ürün üzerine 6 ay raf ömrü biçilmiş ve hastaların evlerinde dondurucuda muhafaza etmeleri istenmiştir. Aynı yıl, Harloff ve ark. sağlıklı vericiler ile romatoid artritli ve immün sistemi baskılanmış hastalardan elde edilen otolog serumun epiteliotrofik kapasitelerini karşılaştırmıştır.<sup>24</sup> Fibronektin ve TGF- $\beta$ 1 konsantrasyonlarının sağlıklı olgulardan elde edilen otolog serumda, romatoid artritli hastalara göre çok daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Romatoid artritli hastalardan elde edilen otolog serumun, epitel hücrelerinin göçünde bir miktar etkisi olmuştur, ancak çoğalmasına herhangi bir etkisi gözlenmemiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak, romatoid artritli bir hastadaki epitel hasarı seyreltilmiş OSD ile tedaviye yanıt vermezse, seyreltilmemiş OSD ile tedavinin denenmesini önermişlerdir. Aynı zamanda Bradley ve ark., Sjögren-olmayan kuru göz hastaları ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer

sağlıklı kontrollerdeki serum büyüme faktörü seviyelerini karşılaştırmışlardır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, oküler yüzey hastalıkları olan hastalarda serum büyüme faktörlerinin artması veya azalmasının vücudun oküler yüzeyi iyileştirme çabalarının bir sonucu olarak oluşabileceği sonucuna varmışlardır.<sup>25</sup>

Chiang ve ark., otolog serum elde edilmesi mümkün olmayan hastalarda kalıcı epitel hasarlarının tedavisinde allojenek serum göz damlası kullanımını ile ilgili başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.<sup>26</sup>

### KURU GÖZ SENDROMU İLE BİRLİKTE OLAN OKÜLER YÜZEY HASTALIKLARINDA OTOLOG SERUM DAMLASI

Günümüzde OSD kullanımının ana endikasyonu, anlamlı kornea bulguları varlığında kuru göz sendromudur. Bu kornea bulguları arasında inatçı kornea epitel bozuklukları, punktat epitel erozyonları, filamenter keratit ve nörotrofik ülserler vardır.

İnflamatuvar oküler yüzey hastalıkları, korneayı gözyaşı filmi içindeki zararlı sitokinler ve kemokinler vasıtasıyla epitele direkt toksik etki ile veya limbal kök hücresi hasarının bir sonucu olarak etkileyebilir. Bu durumlarda tedavi altta yatan hastalığı hedef almalı ve yüzey inflamasyonunu sakınleştirip, kornea epitel dokusunun kendini yenilemesini sağlamaya yönelik olmalıdır. Topikal steroidler ve diğer antiinflamatuvar tedaviler bu amaç için kullanılmaktadır. Semptomatik rehabilitasyon alternatifleri arasında ise suni gözyaşı damlaları ile oküler yüzeyin nemlendirilmesi, uzun süre kullanılabilen yumuşak kontakt lensler ve gözyaşı kanalı tıkaçları veya kanalların koterizasyonu gibi gözyaşı koruyucu stratejiler yer almaktadır. Daha şiddetli olgularda, limbal kök hücre nakli, amniyotik zar nakli ve hatta kornea nakli gerekli olabilir.

Suni gözyaşı damlaları, konjunktiva ve korneanın neminin yerine konulması için son derece faydalıdır; ancak, doğal gözyaşlarının çeşitli "olmazsa olmaz" içeriklerine sahip değildirler. Şu anda, doğal insan gözyaşının tam içeriğini taklit eden başka bir preparat yoktur.

OSD, oküler yüzey hastalıklarının tedavisi için, klinik pratikte 20 yıldan fazla bir süredir topikal olarak kullanılmaktadır. İn vitro çalışmalarda büyüme faktörlerinin insan ve dana kornealarında epitelizasyonu hızlandırdığı gösterildikten sonra,<sup>27</sup> doğal gözyaşlarına benzer özellikleri olan ve büyüme faktörlerinden zengin içerikleri nedeni ile, OSD özellikle inatçı epitel bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

### OTOLOG SERUM DAMLASININ İÇERİĞİ VE DURAĞANLIĞI

Serum, kanın hücresel bileşenlerinin ve pıhtılaşma faktörlerinin uzaklaştırılması sonucu arda kalan sıvıdır. Sağlıklı insan serum ve gözyaşının büyüme faktörleri ve besin içerikleri hakkındaki üç çalışmanın özeti, Tablo 1'de görülmektedir (Tablo 1).

Bu içeriklerden EGF, TGF- $\beta$  ve A vitamininin epitelizasyonu hızlandırıcı özellikleri vardır.<sup>28-30</sup> Gözyaşına göre serumda daha fazla bulunan A vitamini, kuru göz hastalarında skuamöz metaplazi progresyonunu azaltması nedeniyle önemli rol oynamaktadır.<sup>5</sup> Serum anti proteazları (örneğin  $\alpha$ 2-makroglobulin), korneada kollajenaz inhibisyonuna neden olarak, özellikle alkali yanığı gibi klinik durumlarda önem taşımaktadır.<sup>31</sup> Ayrıca, serum içerisindeki IgG, lizozim gibi maddelerin antibakteriyel özellikleri ile serumun bakteriyostatik özelliği olduğu bilinmektedir.<sup>5</sup>

Tsubota ve ark, %20 ve %100 konsantrasyonlardaki serumda A vitamini ve EGF seviyelerinin buzdolabında (-4 °C) 1 ay süreyle ve dondurucuda

**TABLO 1:** Gözyaşı bileşenleri ile serum bileşenlerinin karşılaştırılması.

	Gözyaşı	Serum
pH	7.4	7.4
Osmolarite	298	296
Fibronektin (mg/mL)		
Açık gözlerde	3-79	300
Kapalı gözlerde	1.177-11.384	-
EGF (ng/mL)	0.7-9.7	0.5
TGF- $\beta$ (ng/mL)	10	50
Retinol (ng/mL)	0.4-10.6	55.000
A vitamini (mg/mL)	0.02	46

EGF: Epidermal growth factor

TGF-  $\beta$ : Tümör growth factor- beta.

(-20°C) 3 aya kadar durağan kaldığını göstermişlerdir.<sup>5</sup> Serumdaki albumin ve globulin gibi maddeler, önemli sitokinlerin bozulmasını önlemektedir.

### OTOLOG SERUM DAMLASI HAZIRLANMASI

Daha önce yayınlanan pek çok çalışmada, %50 OSD, %20 oranında dengeli tuz çözeltisi ile yarı yarıya karıştırılarak kullanılmıştır.<sup>32-34</sup> Ayrıca, serumun elde edildikten sonra sulandırılmadan direkt uygulanışı,<sup>35</sup> dengeli tuz çözeltisi ile sulandırılmış %30 serum kullanımı,<sup>4</sup> mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için %50 oranında kloramfenikol<sup>36</sup> veya gentamisin<sup>37</sup> ile sulandırılmış serum kullanımı da bildirilmiştir.

Geerling ve ark. ile Liu ve ark.nın yayınladığı protokole göre,<sup>32,33</sup> flebotomi ile yaklaşık 450 mL tam kan toplandıktan ve antikoagülan içermeyen steril kan transfer torbalarına konulduktan sonra, minimum 2 saat boyunca (maksimum 4 saat) oda sıcaklığında (18-25°C) pıhtılaşmaya bırakılır. Daha sonra pıhtılaşan kan 3.000 x g hızda 15 dakika boyunca santrifüjlenir ve çökeltinin üzerinde yüzen serum, laminar hava akım davlumbazında steril koşullar altında uzaklaştırılır. Bu yöntem ile 100 mL tam kandan yaklaşık 30-35 mL serum elde edilir. Daha sonra serum, %20 dengeli tuz çözeltisi ile yarı yarıya seyreltilir. Seyreltilmiş serum, homojenizasyonu sağlamak için nazikçe karıştırılır, steril olarak filtrelenir (0.2 µm delik büyüklüğünde) ve tek kullanımlık damlalıklara, her birinde yaklaşık 0.5 mL olacak şekilde paylaştırılır. Ağzı kapanan damlalıklar, -20°C dondurucuda maksimum 3 ay bekletilebilir.

Epitelizasyon hızlandırıcı faktörler olan EGF, TGF-β ve A vitamininin 4°C'de 1 ay süreyle durağanlığı tespit edilmiş olduğu için, hastalardan damlalıkların açıldıktan sonra buzdolabında saklanması istenir. A vitamini ışık altında hızla bozulmaya uğradığı için, hastalardan damlalıklarını ışıktan dikkatlice korumaları istenir.

OSD'nin oftalmoloji literatüründe genel olarak kabul gören kullanım şekli, yukarıda açıklanan şekilde hazırlanan damlaların topikal olarak günde 4-10 kez, prezervansız suni gözyaşı damlalarına ilave olarak uygulanmasıdır. Tedavi süresi 1-6 ay arasında değişmekte olup, hastalığın şiddetine göre

tedavi dozu ve süresi oftalmologlar tarafından ayarlanmaktadır.

### LİTERATÜRDE OTOLOG SERUM DAMLASI KULLANIMI

PubMed elektronik veri tabanında 2009 yılı Temmuz ayında yaptığımız taramada, "autologous serum tears" anahtar kelimeleri ile 49 yayına, "autologous serum drops" anahtar kelimeleri ile 30 ilave yayına ulaşılmıştır. Bu 79 çalışmadan 10 tanesi insan olguları içermeyen laboratuvar çalışmaları idi.<sup>17,24,25,38-44</sup> Bu laboratuvar çalışmalarının ana başlıkları, OSD'nin insan kornea fibroblastları veya epitel hücrelerinin çoğalması, migrasyonu, kontraksiyonu üzerine etkileri, şişelerin saklama ve kontaminasyon konuları ve OSD içindeki çeşitli mediyatörlerin farmakokinetiği ve durağanlığı idi. Toplam 79 çalışmanın bir diğeri 5'i in vivo hayvan çalışmaları idi<sup>14,45-48</sup> ve 22'si ise daha önce yayınlanan çalışmaların derlemesi idi.<sup>23,32,49-68</sup>

Ardakalan 43 makale,700'den fazla gözün dâhil edildiği ve birkaç haftadan birkaç aya kadar OSD tedavisini içeren klinik çalışmalarıdır.<sup>2-13,15,16,18-22,26,33-36,69-87</sup> OSD kullanımının ana endikasyonları, farklı etiyojilere ikincil kuru göz ve inatçı epitel bozuklukları idi. En sık endikasyon Sjögren sendromu ve Sjögren sendromu olmayan keratokonjunktivitis sikka idi. Uluslararası literatürdeki OSD tedavi endikasyonları, azalan sıklık sırasına göre, Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu çalışmalar, diğer tedavi yöntemlerine dirençli oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde OSD ile üstün bir başarı sağlandığını bildirmektedir. Ancak, %10'a varan sıklıkta, istenmeyen sonuçlar da ortaya çıkmıştır. Bunlar arasında, kornea üzerinde immün halka birikimi, başarısız amniyotik zar nakli, subjektif ve/veya objektif bulgularda kısmi başarı veya hiç başarı elde edilmemesi, inatçı epitel bozuklukları, korneada apse oluşumu, göz kapaklarında egzama, OSD kullanımının bırakılmasını takiben sikka belirtilerinin kötüleşmesi, bandaj kontakt lens yüzeyinde beyaz albumin birikintileri vardır. Bu istenmeyen sonuçların çoğu, altta yatan hastalığın şiddetine veya OSD kullanımının erken kesilmesine bağlanmıştır.

**TABLO 2: Uluslararası oftalmoloji literatüründe OSD kullanımı endikasyonları.**

1. Sjögren sendromu (231 göz) <sup>4,5,9,11,20,45,69-74</sup>
2. Sjögren sendromu olmayan keratokonjunktivit sikka (121 göz) <sup>4,20,25,70-72,74,75,77</sup>
3. Graft versus host hastalığı (51 göz) <sup>6,8,17,19,21,70,71,74</sup>
4. Nötrotrofik keratopati (35 göz) <sup>10,11,16,39,73,76,78</sup>
5. LASIK sonrası kuru göz sendromu (34 göz) <sup>15,79-81</sup>
6. Penetran keratoplasti sonrası inatçı epitel bozukluğu (29 göz) <sup>11,34,38,76,82</sup>
7. Aniridik keratopati (27 göz) <sup>19,22</sup>
8. Tekrarlayan erozyon sendromu (25 göz) <sup>83</sup>
9. Süperior limbik keratokonjunktivit (22 göz) <sup>7</sup>
10. Oküler sikatrisyel pemfigoid (17 göz) <sup>19,73,74,78</sup>
11. Diyabetli hastalarda, vitreoretinal cerrahide kornea abrazyonu (13 göz) <sup>84</sup>
12. Herpes simpleks keratopatisi sonrası (14 göz) <sup>34,39,73</sup>
13. Kimyasal hasar (14 göz) <sup>3,5,11,19,34,35,39,76,85</sup>
14. Limbal kök hücre yetmezliği (12 göz) <sup>16,38</sup>
15. Derin kornea ülseri veya kornea perforasyonu olan hastalarda amniyotik zar nakli sonrası (11 göz) <sup>86</sup>
16. Stevens Johnson sendromu (11 göz) <sup>5,11,19,35,70,71,73</sup>
17. Yaygın perijiyum çıkarılması için yüzeysel keratektomi sonrası (9 göz) <sup>11,87</sup>
18. Romatoid artrit (6 göz) <sup>16,70,71,73,78</sup>
19. Enfeksiyöz keratit sonrası (5 göz) <sup>73,76</sup>
20. Diyabet olmayan hastalarda vitreoretinal cerrahide kornea abrazyonu (5 göz) <sup>76,88</sup>
21. İdiyopatik oküler yüzey hastalığı ve kornea epitel hasarı (5 göz) <sup>19,34</sup>
22. Açıkta kalma keratopatisi (4 göz) <sup>39,78</sup>
23. Primer kronik poliartrite bağlı kornea erozyonu (4 göz) <sup>39</sup>
24. Psödo fakik büllöz keratopatiye bağlı kornea erozyonu (4 göz) <sup>39</sup>
25. Keratokonusa bağlı kornea erozyonu (3 göz) <sup>39</sup>
26. Ektodermal displazi (3 göz) <sup>11,21</sup>
27. Mooren ülseri (3 göz) <sup>78,89</sup>
28. Toksik epidermal nekroliz (2 göz) <sup>21</sup>
29. Diabetes mellitusa bağlı inatçı epitel bozukluğu (3 göz) <sup>34,73</sup>
30. Fuchs' distrofinine bağlı kornea erozyonu (2 göz) <sup>39</sup>
31. Rozaseaya bağlı kuru göz sendromu (2 göz) <sup>74</sup>
32. Riley-Day sendromuna bağlı kuru göz sendromu (2 göz) <sup>74</sup>
33. Konjenital glokoma ikincil kuru göz (2 göz) <sup>74</sup>
34. Fotorefraktif keratektomi sonrası inatçı epitel açıklığı <sup>34</sup>
35. Non-Hodgkin lenfomaya bağlı inatçı epitel bozukluğu (1 göz) <sup>71</sup>
36. Nazofarinks karsinomu için radyoterapi sonrası inatçı epitel bozukluğu (1 göz) <sup>11</sup>
37. Salzmann nodüler dejenerasyonu (1 göz) <sup>19</sup>
38. Herpes zoster oftalmikusa ikincil inatçı epitel bozukluğu (1 göz) <sup>73</sup>
39. Vernal keratokonjunktivite ikincil inatçı epitel bozukluğu (1 göz) <sup>73</sup>
40. Lineer IgA hastalığına ikincil inatçı epitel bozukluğu (1 göz) <sup>73</sup>
41. Kronik iridosiklite bağlı kornea dekompanyasyonu (1 göz) <sup>39</sup>
42. Nöroparalitik ekotropioma bağlı kornea erozyonu (1 göz) <sup>39</sup>
43. Kontrakte olmuş anoftalmik soket üzerinde ülserli dermis-yağ grefonu (1 göz) <sup>90</sup>
44. Timpanik zar perforasyonunun tedavisinde, kulak damlası olarak <sup>91</sup>

Türkiye’de de otolog serum, özellikle kuru göz sendromunda sıklıkla uygulanmaktadır.<sup>92</sup> Ulakbim, Türk MedLine ve Türkiye Klinikleri elektronik ve-

ri tabanlarında yaptığımız taramada oftalmolojide otolog serum uygulamasına dair üç yayın saptanmıştır.<sup>37,93,94</sup>

2002 yılında Zengin ve ark., 9'u Sjögren sendromlu 27 kuru göz hastasında, serum fizyolojik ile %20 oranında seyreltilen otolog serum göz damlalarının etkinliğini değerlendirmişlerdir. Hastaların %40'ında ilk 15 gün içinde, %85'inde ise 1. ayın sonunda yakınmalarda ve oküler yüzey parametrelerinde (örneğin; Rose Bengal skoru ve floresein boyanma skoru gibi) istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler saptanmış, gözyaşı filmi kırılma zamanı ve Schirmer I testi sonuçlarında ise anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Herhangi bir koruyucu madde içermeyen OSD'nin olası kontaminasyonuna ve bunu takiben olası oküler enfeksiyonlara karşı yakın takibin önemi vurgulanmıştır.<sup>93</sup>

2004 yılında Yılmaz ve ark., suni gözyaşı damlası kullanımına rağmen kuru göz belirtileri ile göz doktoruna başvuran ve Schirmer I değeri 10 mm/5 dakika altında, gözyaşı kırılma zamanı 10 saniye altında olan 20 hastanın 40 gözünde, %50 oranında gentamisin damla ile sulandırılmış otolog serumun topikal uygulanması ile hastaların %55'inde ilk 15 gün içerisinde, %75'inde ilk 1 ay içerisinde yakınmalarda ve oküler yüzey parametrelerinde anlamlı iyileşme saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 3 hastada gentamisine duyarlılık nedeni ile allerji gelişimi, 1 hastanın OSD numunesinde ise *Staphylococcus aureus* üremesi saptanmıştır.<sup>37</sup>

2005 yılında Özdemir ve ark., aköz yetmezliği nedeni ile takip ettikleri 15 hastanın sağ gözlerine OSD ve koruyucusuz suni gözyaşı damlası, sol gözlerine ise sadece koruyucusuz suni gözyaşı damlası kullandıkları karşılaştırmalı çalışma sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu çalışmada, OSD

kullanılan gözlerde tedavinin 4. ayında ortalama anestezişiz Schirmer I testinde, 1. ve 4. ayında ortalama gözyaşı kırılma zamanında ve ortalama subjektif semptomlarda tedavi öncesi muayeneye göre istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. Kuru göz belirtileri, nazal uyaran ile Schirmer I testi, gözyaşı kırılma zamanı, floresein boyanma skoru ve fırça sitolojisi ile konjunktiva hücre morfolojisi bulgularında, tedavinin 1. hafta, 1. ay ve 4. ayında OSD kullanılan gözlerde kontrol gözlerine göre anlamlı düzelme saptanmıştır. Tedavi sırasında 1 olguda konjunktivit, diğer bir olguda keratit gelişmiş, bu olgunun korneasından ve kullandığı otolog serumdan alınan örneklerin kültürlerinde enterokok üremiştir. Ülkemiz poliklinik şartlarında bu damlanın hazırlanması ve hastalara dağıtımının, zaman ve ek personel gerektiren bir işlem olması, ayrıca sıkı takiplere rağmen damlalıkların kontaminasyonunun ciddi bir risk olması nedeni ile OSD uygulanan hastaların enfeksiyon riski yönünden çok sıkı takip edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.<sup>94</sup>

## SONUÇ

Günümüzde, otolog serum uygulaması oküler yüzey hastalıklarının tedavisinde önemli bir rol oynamakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tedavi yönteminin endikasyonları son yıllarda hızla genişlemiştir. Ancak, uygulama şekli konusunda standardizasyon eksikliği mevcuttur. Kontaminasyon riski ile ilgili alınması gereken önlemlerin ve hastaların yakın takibinin kesinlikle gözden kaçırılmaması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Tsubota K. Tear dynamics and dry eye. *Prog Retin Eye Res.* 1998 Oct;17(4):565-96.
2. Tatlipinar S, Akpek EK. Topical ciclosporin in the treatment of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1363-7.
3. Ralph RA, Doane MG, Dohlman CH. Clinical experience with a mobile ocular perfusion pump. *Arch Ophthalmol* 1975;93(10):1039-43.
4. Fox RI, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 1984;27(4):459-61.
5. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83(4):390-5.
6. Rocha EM, Pelegrino FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(10):1101-3.
7. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, et al. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(7):579-83.
8. Goto E, Shimmura S, Shimazaki J, Tsubota K. Treatment of superior limbic keratoconjunctivitis by application of autologous serum. *Cornea* 2001;20(8):807-10.

9. Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, Pisella PJ, d'Athis P, Bron A, et al. [Treating severe dry eye syndromes with autologous serum]. [Article in French] *J Fr Ophtalmol* 2004;27(4):346-51.
10. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ohashi Y, Kojima T, Ishida R, et al. Autologous serum application in the treatment of neurotrophic keratopathy. *Ophthalmology* 2004;111(6):1115-20.
11. Young AL, Cheng AC, Ng HK, Cheng LL, Leung GY, Lam DS. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye (Lond)* 2004;18(6):609-14.
12. Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K. Ocular surface treatment before laser in situ keratomileusis in patients with severe dry eye. *J Refract Surg* 2004;20(3):270-5.
13. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142(2):207-11.
14. Esquenazi S, He J, Bazan HE, Bazan NG. Use of autologous serum in corneal epithelial defects post-lamellar surgery. *Cornea* 2005;24(8):992-7.
15. Noda-Tsuruya T, Asano-Kato N, Toda I, Tsubota K. Autologous serum eye drops for dry eye after LASIK. *J Refract Surg* 2006;22(1):61-6.
16. Schrader S, Wedel T, Moll R, Geerling G. Combination of serum eye drops with hydrogel bandage contact lenses in the treatment of persistent epithelial defects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(10):1345-9.
17. Leite SC, de Castro RS, Alves M, Cunha DA, Correa ME, da Silveira LA, et al. Risk factors and characteristics of ocular complications, and efficacy of autologous serum tears after haematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(3):223-7.
18. Koffler BH. Autologous serum therapy of the ocular surface with novel delivery by platelet concentrate gel. *Ocul Surf* 2006;4(4):188-95.
19. Nakamura T, Inatomi T, Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Yokoi N, et al. Transplantation of autologous serum-derived cultivated corneal epithelial equivalents for the treatment of severe ocular surface disease. *Ophthalmology* 2006;113(10):1765-72.
20. Yoon KC, Heo H, Im SK, You IC, Kim YH, Park YG. Comparison of autologous serum and umbilical cord serum eye drops for dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):86-92.
21. Mac Cord Medina F, Silvestre de Castro R, Leite SC, Rocha EM, de Melo Rocha G. Management of dry eye related to systemic diseases in childhood and longterm follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85(7):739-44.
22. López-García JS, Rivas L, García-Lozano I, Murube J. Autologous serum eyedrops in the treatment of aniridic keratopathy. *Ophthalmology* 2008;115(2):262-7.
23. MacLennan S, Hartwig D, Geerling G. [Experiences with a centralised national service for autologous serum eyedrops in England]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2008;105(7):639-43.
24. Harloff S, Hartwig D, Kasper K, Wedel T, Müller M, Geerling G. [Epitheliotropic capacity of serum eye drops from healthy donors versus serum from immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis]. [Article in German] *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225(3):200-6.
25. Bradley JC, Bradley RH, McCartney DL, Manis MJ. Serum growth factor analysis in dry eye syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(8):717-20.
26. Chiang CC, Chen WL, Lin JM, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of persistent corneal epithelial defect. *Eye (Lond)* 2009;23(2):290-3.
27. Foreman DM, Pancholi S, Jarvis-Evans J, McLeod D, Boulton ME. A simple organ culture model for assessing the effects of growth factors on corneal re-epithelialization. *Exp Eye Res* 1996;62(5):555-64.
28. Pancholi S, Tullo A, Khaliq A, Foreman D, Boulton M. The effects of growth factors and conditioned media on the proliferation of human corneal epithelial cells and keratocytes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236(1):1-8.
29. Wilson SE, Liang Q, Kim WJ. Lacrimal gland HGF, KGF, and EGF mRNA levels increase after corneal epithelial wounding. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(10):2185-90.
30. Smolin G, Okumoto M, Friedlaender M. Tretinoin and corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol* 1979;97(3):545-6.
31. Berman MB. Collagenase inhibitors: rationale for their use in treating corneal ulceration. *Int Ophthalmol Clin* 1975;15(4):49-66.
32. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1467-74.
33. Liu L, Hartwig D, Harloff S, Herminghaus P, Wedel T, Geerling G. An optimised protocol for the production of autologous serum eyedrops. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(7):706-14.
34. Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2009;28(10):1104-8.
35. Tsubota K. Ocular surface management in corneal transplantation, a review. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43(6):502-8.
36. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1188-97.
37. Yılmaz S, Saklamaz A, Demir C, Mermut İ, Şener G, Maden A. [The application of the autologous serum fort he patients with dry eye]. *İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2004;42(3):161-5.
38. Lagnado R, King AJ, Donald F, Dua HS. A protocol for low contamination risk of autologous serum drops in the management of ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol* 2004;88(4):464-5.
39. Sauer R, Blüthner K, Seitz B. [Sterility of non-preserved autologous serum drops for treatment of persistent corneal epithelial defects]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2004;101(7):705-9.
40. Herminghaus P, Geerling G, Hartwig D, Wedel T, Dibbelt L. [Epitheliotropic capacity of serum and plasma eyedrops. Influence of centrifugation]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2004;101(10):998-1005.
41. Prabhasawat P, Chotikavanich S, Leelaporn A. Sterility of non-preserved eye drops. *J Med Assoc Thai* 2005;88 Suppl 9:S6-10.
42. Weisbach V, Dietrich T, Kruse FE, Eckstein R, Cursiefen C. HIV and hepatitis B/C infections in patients donating blood for use as autologous serum eye drops. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1724-5.
43. Watson SL, Secker GA, Daniels JT. The effect of therapeutic human serum drops on corneal stromal wound-healing activity. *Curr Eye Res* 2008;33(8):641-52.
44. Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time-and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea* 2009;28(2):200-5.
45. Shimmura S, Ueno R, Matsumoto Y, Goto E, Higuchi A, Shimazaki J, et al. Albumin as a tear supplement in the treatment of severe dry eye. *Br J Ophthalmol* 2003;87(10):1279-83.
46. Akyol-Salman I. Effects of autologous serum eye drops on corneal wound healing after superficial keratectomy in rabbits. *Cornea* 2006;25(10):1178-81.
47. Shahriari HA, Tokhmehchi F, Reza M, Hashemi NF. Comparison of the effect of amniotic membrane suspension and autologous serum on alkaline corneal epithelial wound healing in the rabbit model. *Cornea* 2008;27(10):1148-50.
48. Higuchi A, Ueno R, Shimmura S, Suematsu M, Dogru M, Tsubota K. Albumin rescues ocular epithelial cells from cell death in dry eye. *Curr Eye Res* 2007;32(2):83-8.

49. Geerling G, Hartwig D. [Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2002;99(12):949-59.
50. Pflugfelder SC. Anti-inflammatory therapy of dry eye. *Ocul Surf* 2003;1(1):31-6.
51. O'Brien PD, Collum LM. Dry eye: diagnosis and current treatment strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4(4):314-9.
52. Tuli SS, Schultz GS, Downer DM. Science and strategy for preventing and managing corneal ulceration. *Ocul Surf* 2007;5(1):23-39.
53. Seitz B, Grüterich M, Cursiefen C, Kruse FE. [Conservative and surgical treatment of neurotrophic keratopathy]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2005;102(1):15-26.
54. Samarkos M, Moutsopoulos HM. Recent advances in the management of ocular complications of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5(4):327-32.
55. Ramamurthi S, Rahman MQ, Dutton GN, Ramaesh K. Pathogenesis, clinical features and management of recurrent corneal erosions. *Eye (Lond)* 2006;20(6):635-44.
56. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. [Congenital aniridia keratopathy treatment] *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006;81(8):435-44.
57. Toda I. LASIK and dry eye. *Compr Ophthalmol Update* 2007;8(2):79-85.
58. López-García JS, García-Lozano I, Rivas L, Martínez-Garchitorena J. [Use of autologous serum in ophthalmic practice]. [Article in Spanish] *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82(1):9-20.
59. Mrukwa-Kominek E, Rogowska-Godola A, Gierak-Ciaciura S. [Effect of anti-inflammatory therapy on the treatment of dry eye syndrome]. [Article in Polish] *Klin Oczna* 2007;109(1-3):79-84.
60. Yamada C, King KE, Ness PM. Autologous serum eyedrops: literature review and implications for transfusion medicine specialists. *Transfusion* 2008;48(6):1245-55.
61. Nishida T. [The cornea: stasis and dynamics]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2008;112(3):179-212.
62. Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea* 2008;27 Suppl 1:S25-30.
63. Quinto GG, Campos M, Behrens A. Autologous serum for ocular surface diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6 Suppl):47-54.
64. Dietrich T, Weisbach V, Seitz B, Jacobi C, Kruse FE, Eckstein R, et al. [Manufacture of autologous serum eye drops for out-patient therapy: cooperation between ophthalmic clinic and transfusion medicine department]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2008;105(11):1036-8, 1040-2.
65. Geerling G, Grus F, Seitz B, Hartwig D, Schirra F. [Legal regulations to produce serum eye drops : when is it necessary, and how can it be obtained?]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2008;105(7):632-8.
66. Geerling G, Unterlauff JD, Kasper K, Schrader S, Opitz A, Hartwig D. [Autologous serum and alternative blood products for the treatment of ocular surface disorders]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2008;105(7):623-31.
67. Kasper K, Godenschweger L, Hartwig D, Unterlauff JD, Seitz B, Geerling G. [On the use of autologous serum eyedrops in Germany : results of a survey among members of the Cornea Section of the German Ophthalmological Society (DOG)]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2008;105(7):644-9.
68. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: a Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385-94.
69. Hyon JY, Lee YJ, Yun PY. Management of ocular surface inflammation in Sjögren syndrome. *Cornea* 2007;26(9 Suppl 1):S13-5.
70. Lee GA, Chen SX. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(2):119-22.
71. Tananuvat N, Daniell M, Sullivan LJ, Yi Q, McKelvie P, McCarty DJ, et al. Controlled study of the use of autologous serum in dry eye patients. *Cornea* 2001;20(8):802-6.
72. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):242-6.
73. Poon AC, Geerling G, Dart JK, Fraenkel GE, Daniels JT. Autologous serum eyedrops for dry eyes and epithelial defects: clinical and in vitro toxicity studies. *Br J Ophthalmol* 2001;85(10):1188-97.
74. Noble BA, Loh RS, MacLennan S, Pesudovs K, Reynolds A, Bridges LR, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(5):647-52.
75. García Jiménez V, Veiga Villaverde B, Baamonde Arbaiza B, Cahue Carpintero I, Celemin Viñuela ML, Simó Martínez RM. [The elaboration, use and evaluation of eye-drops with autologous serum in corneal lesions]. [Article in Spanish] *Farm Hosp* 2003;27(1):21-5.
76. Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biswas NR, et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol* 2003;87(11):1312-6.
77. Jirsová K, Hrdlicková E, Alfakih A, Juklová K, Filipec M, Faltus V, et al. [The application of the autologous serum eye drops results in significant improvement of the conjunctival status in patients with the dry eye syndrome]. [Article in Czech] *Cesk Slov Oftalmol* 2008;64(2):52-6.
78. Alvarado Valero MC, Martínez Toldos JJ, Borras Blasco J, Almiñana Almiñana A, Pérez Ramos JM. [Treatment of persistent epithelial defects using autologous serum application]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004;79(11):537-42.
79. Liang L, Zhang M, Zou W, Liu Z. Aggravated dry eye after laser in situ keratomileusis in patients with Sjögren syndrome. *Cornea* 2008;27(1):120-3.
80. Kojima T, Dogru M, Matsumoto Y, Goto E, Tsubota K. Tear film and ocular surface abnormalities after eyelid tattooing. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005;21(1):69-71.
81. Fuchsluger TA, Steuhl KP, Meller D. [Neurotrophic keratopathy--a post-LASIK case report]. [Article in German] *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222(11):901-4.
82. McDonnell PJ, Schanzlin DJ, Rao NA. Immunoglobulin deposition in the cornea after application of autologous serum. *Arch Ophthalmol* 1988;106(10):1423-5.
83. Holzer MP, Auffarth GU, Specht H, Kruse FE. Combination of transepithelial phototherapeutic keratectomy and autologous serum eyedrops for treatment of recurrent corneal erosions. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(8):1603-6.
84. Schulze S, Sekundo W, Kroll P. [Autologous serum versus hyaluronic acid eye drops for the treatment of corneal erosions after vitrectomy in diabetic patients. A prospective randomized study]. [Article in German] *Ophthalmologie* 2005;102(9):863-8.
85. Spelsberg H, Sundmacher R. [Significance of immediate affixation of a hard contact lens in the emergency treatment of severe alkali burns of the cornea (case report)]. [Article in German] *Klin Monbl Augenheilkd* 2005;222(11):905-9.
86. Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *Am J Ophthalmol* 2001;131(3):324-31.
87. Kuzmanović Elabjer B, Busić M, Elabjer E. Retrospective clinical analysis of free conjunctival autograft in treatment of pterygia. *Coll Antropol* 2008;32(1):303-6.
88. Huang WC, Chiang CC, Tsai YY. Autologous serum eye drops for treating persistent corneal epithelial defect after vitreoretinal surgery. *Cornea* 2008;27(9):1097; author reply 1097-8.
89. Mavrakanas NA, Kiel R, Dosso AA. Autologous serum application in the treatment of Mooren's ulcer. *Klin Monbl Augenheilkd* 2007;224(4):300-2.

90. Romera MA, Torres JJ, Fernández E, Alonso T, Martínez G. Autologous serum eye drops used to treat an ulcerated dermis-fat graft. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008;24(5):406-8.
91. Kakehata S, Hirose Y, Kitani R, Futai K, Maruya S, Ishii K, et al. Autologous serum eardrops therapy with a chitin membrane for closing tympanic membrane perforations. *Otol Neurotol* 2008;29(6):791-5.
92. Dursun Altınörs D. [Approaches to dry eye treatment]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(8):37-42.
93. Zengin N, Özkağnıcı A, Gündüz K. [The efficacy of autologous serum application in patients with dry eye]. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;18(4):245-7.
94. Özdemir FA, Erkam N, Aksu Ö. [Autologous serum application in dry eye]. *MN-Oftalmoloji Dergisi* 2005;12(1):58-62.