

Farklı Konsantrasyonlardaki Topikal Sodyum Hiyalüronat Göz Damlalarının Kuru Göz Tedavisindeki Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effect of Different Concentrations of Topical Sodium Hyaluronate Eye Drops for the Treatment of Dry Eye

Dr. Aylin KARALEZLİ,^a
Dr. Mehmet BORAZAN,^a
Dr. Cem KÜÇÜKERDÖNMEZ,^b
Dr. Yonca A. AKOVA^b

^aGöz Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Konya

^bGöz Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 06.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 13.06.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Aylin KARALEZLİ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Konya,
TÜRKİYE/TURKEY
akaralezli@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kuru göz tedavisinde topikal %0.1 ve %0.2 sodyum hiyalüronat göz damlalarının etkinliklerini karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Temmuz 2008-Mart 2009 tarihleri arasında göz hastalıkları polikliniğine başvurup kuru göz tanısı alan ardsık 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular rastgele 2 gruba ayrıldı. Grup 1'e %0.1 sodyum hiyalüronat, grup 2'ye ise %0.2 sodyum hiyalüronat damla her iki göze günde 4 kez bir damla olmak üzere 1 ay uygulandı. Birinci ayın sonunda her iki gruptaki damla miktarları değiştirildi. Tedavi öncesi, tedavi sonrası 1. ve 2. aylardaki oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skorlaması, Rose Bengal boya skorlaması, Schirmer I ve floresein kırılma zamanı (FKZ) test sonuçları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Her iki grupta tedavi öncesi muayene bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonrası 1. ve 2. ayda her iki grupta da ortalama OSDI ve Rose Bengal boyanma skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.05$ Schirmer I ve FKZ testlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselme tespit edildi ($p < 0.05$). Her iki grup arasında tedavi sonrası 1. ve 2. aylardaki bulgular arasında istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı ($p > 0.05$). **Sonuç:** %0.1 ve %0.2 sodyum hiyalüronat içeren damlalar kuru göz tedavisinde olguların şikâyetlerinin ve kuru göze bağlı oluşan oküler hasarın giderilmesinde eşit oranda etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Suni gözyaşı damlası; kuru göz sendromu

ABSTRACT Objective: To compare the effects of topical 0.1% and 0.2% sodium hyaluronate eye drops for the treatment of dry eye. **Material and Methods:** Forty patients who were diagnosed dry eye between July 2008 and March 2009 were included in this study. The patients were divided into two groups randomly, 0.1% sodium hyaluronate and 0.2% sodium hyaluronate were used four times per day in group 1 and in group 2 respectively. Each treatment period lasted for one month, then the patient crossed over to the other study product. Ocular surface disease index (OSDI) questionnaire, Schirmer I test, tear breakup time (BUT), and Rose Bengal staining were performed before and one month and two months after treatment. **Results:** There were no statistically significant differences in findings before treatment between two groups ($p > 0.05$). Mean OSDI and Rose Bengal scores one and two months after the treatment were statistically lower ($p < 0.001$, $p < 0.05$, respectively), and the mean Schirmer I and BUT values were statistically higher than the scores before treatment ($p < 0.05$) in two groups. There were no statistically significant differences in findings between one month and two months after the treatment in two groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** Both topical 0.1% and 0.2% sodium hyaluronate eye drops are similarly effective for diminishing dry eye symptoms and for the treatment of ocular surface in dry eye syndrome.

Key Words: Ophthalmic solutions; dry eye syndromes

Oküler yüzey epiteli, zararlı ajanların korneaya girmesini engelleyen bariyer fonksiyonu göstermekte ve oküler yüzeyin bütünlüğünü sağlamaktadır.¹⁻³ Aköz eksikliği olan kuru göz, gözyaşı yetersizliği ve gözyaşı özelliklerindeki değişiklik ile karakterizedir ve kornea ve konjunktivada yüzeyel noktalı epitel lezyonu ile sonuçlanan epitel bariyer fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır.⁴ Bozulan kornea epitelini ve kuru göz semptomlarını iyileştirmek için birçok suni gözyaşı damlası kuru göz tedavisinde kullanılmaktadır.

Suni gözyaşları damla, pomad ve jel formunda olabilir. Polivinil alkol (PVA) ve hidroksipropilmetilsellüloz (HPMS) birçok gözyaşı preparatının içinde bulunan polimerlerdir ve uzun süredir göz kuruluğu tedavisinde kullanılmaktadır.^{5,6} Ancak etkilerinin kısa süreli olması nedeni ile yararları sınırlıdır. Bu yüzden göze damlatıldığında gözde daha uzun süre kalmayı sağlayan farklı etken madde içerikli gözyaşı damlaları araştırılmaktadır.⁷ Suni gözyaşı damlaları koruyucu veya koruyucusuz olabilir. Koruyucu madde olarak benzalkonyum klorid içeren suni gözyaşlarının sık kullanımının epitele toksik olduğu bilindiğinden, sık ve uzun süreli kullanım gerektiren olgularda koruyucu madde içermeyen preparatların kullanılması önerilmektedir. Gözyaşı pomadları petrolum mineral yağı, jeli ise akrilik asit içermektedir.⁶

Ülkemizde son yıllarda kullanıma girmiş olan sodyum hiyalüronat (SH) içerikli gözyaşı damlalarının kuru göz semptomlarını iyileştirmesinin yanı sıra oküler yüzey epitel hasarını azaltmada da etkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu maddenin kornea epiteli yara iyileştirmesini hızlandırdığı, kornea epitelini koruduğu, su tutucu özelliğinin olduğu ve gözde daha uzun süre kalmasından dolayı etki süresinin diğer suni gözyaşı damlarına göre daha uzun olduğu gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰

Literatürde farklı konsantrasyondaki SH içerikli gözyaşı damlalarının kuru göz tedavisindeki etkinliklerini kıyaslayan bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, iki farklı konsantras-

yondaki (%0.2-0.1) SH içerikli gözyaşı damlalarının kuru göz tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Temmuz 2008-Mart 2009 tarihleri arasında göz hastalıkları polikliniğine başvurup aköz yetmezliği nedeni ile kuru göz tanısı alan ardışık 40 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olgular göz ve sistemik hastalık açısından sorgulanarak kimyasal, termal veya mekanik göz yaralanması öyküsü olanlar; son bir yıl içinde oküler cerrahi geçirenler; hâlihazırda kontakt lens kullanımını öyküsü olanlar; kuru göz dışında aktif oküler yüzey hastalığı, kapak veya adneks hastalığı olan olgular; son 3 ay içinde yapay gözyaşı damlaları veya jeli dışında topikal ilaç kullanmış veya kuru göze neden olabilecek sistemik ilaç kullanan olgular; 20 yaş altı ve 70 yaş üzeri olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara çalışmanın amacı açıklanarak yazılı izinleri alındı. Her muayenede tüm olgulardan öncelikli olarak detaylı anamnez alınarak, gözde yanma, batma, kızarıklık ve kaşıntı hissinin olup olmadığı sorgulandı ve bu şikâyetlerini derecelendirmek için oküler yüzey hastalığı indeks [ocular surface disease index (OSDI)] skorlaması kullanıldı. Görme keskinliği değerleri ölçüldükten sonra rutin biyomikroskopi muayenesi yapıldı. Gözyaşı fonksiyonlarının ölçümü için Shirmer I testi ve floresein kırılma zamanı (FKZ) testi uygulandı. Rose Bengal boya skorlaması için Van Bijsterveld skorlaması kullanıldı.¹¹ Testler en az 10'ar dakikalık aralıklarla uygulanarak refleks yaşarma ve oküler yüzey değişiklikleri minimalize edildi. OSDI skorlaması 50'nin üzerinde, FKZ testi 10 mm'nin altında, Schirmer I testi 10 mm/5 dakika veya daha az olan ve Rose Bengal boya skorlaması 4 ve üzerinde olan olgulara kuru göz tanısı konularak olgular rastgele 2 gruba ayrıldı.

Grup 1'e %0.1 sodyum hiyalüronat (HYLO-COMOD®, Biem, Türkiye) damla, grup 2'ye ise %0.2 sodyum hiyalüronat (Artelac advanced®, Bausch & Lomb, Almanya) damla her iki göze günde 4 kez bir damla şekilde uygulandı. Olgular ilacı kul-

lanmaya başladığı tarihten sonraki 1. ayda tekrar rutin göz muayenesinden geçirildi, OSDI ve Roze Bengal boyanma skorlamaları, Shirmer I ve FKZ testleri tekrarlandı. Daha sonra grupların kullandığı damlalar değiştirilerek ve grup 1'e %0.2 sodyum hiyalüronat (Artelac advanced®, Bausch & Lomb, Almanya) damla; Grup 2'ye ise %0.1 sodyum hiyalüronat (HYLO-COMOD®, Biem, Türkiye) damla her iki göze günde 4 kez bir damla olacak şekilde kullanıldı ve olgular tekrar 1 ay sonra (2. ayda) rutin göz muayenesinden geçirilerek, OSDI ve Rose Bengal boyanma skorlamaları, Shirmer I ve FKZ testleri tekrarlandı.

Çalışmamızda kullanılan damlaların ticari işleme şekli farklı olduğu için olguların kendi kullandığı damlaların ticari isimlerini bilmelerine izin verildi. Fakat tüm muayeneler olgunun hangi gruba ait olduğunu bilmeyen araştırmacılar tarafından tek-kör şekilde gerçekleştirildi. İki ilaç kullanımı

	Grup 1	Grup 2	P değeri
Yaş	45 ± 3.4	41 ± 6.2	0.21
Cinsiyet			0.59
Erkek	11 (%55)	12 (%60)	
Kadın	9 (%45)	8 (%40)	

arasında damlaların uzun süreli bir etkisi olmadığından ilaçsız dönem bırakılmadı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken istatistiksel analiz için "SPSS for Windows 11.0" programı kullanıldı. Oranların kıyaslanması için ki-kare testi, sayısal değerlerin gruplar arası karşılaştırması için Mann-Whitney U test, grup içi karşılaştırması için Wilcoxon signed-rank test kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmesi için p değerinin 0.05'ten küçük olması şartı arandı.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası 1. ay	p*	Tedavi sonrası 2. ay	P değeri#
OSDI					
Grup 1	55.18 ± 5.63	14.21 ± 5.43	p< 0.001	13.83 ± 4.48	p< 0.001
Grup 2	59.72 ± 7.54	14.32 ± 4.65	p< 0.001	13.63 ± 6.15	p< 0.001
P**	0.32	0.72		0.77	
Schirmer I					
Grup 1	6.67 ± 4.54	10.84 ± 3.28	0.04	10.42 ± 2.14	0.03
Grup 2	7.12 ± 2.36	11.12 ± 2.62	0.03	11.83 ± 1.76	0.03
P**	0.22	0.34		0.72	
FKZ					
Grup 1	5.0 ± 1.47	9.3 ± 2.35	0.01	8.9 ± 3.66	0.02
Grup 2	5.0 ± 1.55	9.5 ± 3.22	0.01	9.1 ± 4.42	0.02
P**	0.85	0.55		0.44	
Rose bengal					
Grup 1	4.4 ± 0.34	1.3 ± 0.54	0.02	1.3 ± 0.44	0.02
Grup 2	4.3 ± 0.66	1.4 ± 0.32	0.02	1.3 ± 0.63	0.02
P**	0.74	0.65		0.82	

OSDI: Ocular surface disease index, FKZ: Floresein kırılma zamanı.

*: Tedavi öncesi ve sonrası değerlerin grup içi karşılaştırması (Wilcoxon signed-rank test).

** : Gruplar arası karşılaştırma (Mann-Whitney U test).

BULGULAR

Olgulara ait özellikler Tablo 1’de görülmekte olup, yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p= 0.21$, $p= 0.59$). Hiçbir olguda kullanılan damlalara bağlı yan etki oluşmadı ve tüm olgular önerilen süre ve miktarlara uygun olarak tedaviyi tamamladı.

Tablo 2’de her iki gruptaki olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ve 2. aylardaki muayenele-
rindeki ortalama OSDI ve Rose Bengal skorları ile Schirmer I ve FKZ test sonuçları gösterilmiştir. Her iki gruptaki tedavi öncesi dönemde saptanan OSDI ($p= 0.32$) ve Rose Bengal skorları ($p= 0.74$), Schirmer I ($p= 0.22$) ve FKZ testleri ($p= 0.85$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki grupta da ortalama OSDI ve Rose Bengal skorlarında tedavi sonrası 1. ve 2. aylarda tedavi öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (OSDI $p< 0.001$; Rose Bengal $p= 0.001$). Aynı zamanda Schirmer I ve FKZ testlerinde de tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonrası 1. ve 2. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselme tespit edildi (Schirmer grup 1 1. ay $p= 0.04$, 2. ay $p= 0.03$; grup 2 1. ve 2. aylar $p= 0.03$). Her iki grup arasında tedavi sonrası 1. ay ve 2. aylardaki tüm bulgular arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (OSDI 1. ay $p= 0.72$, 2. ay $p= 0.77$; Schirmer I 1. ay $p= 0.34$, 2. ay $p= 0.72$; FKZ 1. ay $p= 0.55$, 2. ay $p= 0.44$; Rose Bengal 1. ay $p= 0.65$, 2. ay $p= 0.82$).

TARTIŞMA

Kuru göz, çeşitli etiyolojik faktörlerle preorneal gözyaşı film tabakasının bozulması, gözyaşının yapısındaki bozukluk veya sekresyonundaki azalma sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Kuru gözün tanısı genellikle hastalık öyküsü ve klinik bulgulara göre konulmakta ve tanıda kullanılan Schirmer I testi, gözyaşı kırılma zamanı, Rose Bengal ile boyanma gözyaşı film tabakası hakkında ve dolayısıyla kuru göz miktarı hakkında bilgi vermektedir.¹²⁻¹⁴

Kuru göz tedavisinde amaç öncelikle düzgün bir yüzey sağlamak, kişide oluşan rahatsızlık hissi-

ni ortadan kaldırmak ve korneaya olabilecek yapısal hasarı önlemektir.

SH, N-asetilglukozamin ve glukuronik asitten oluşan tekrarlanan uzun zincirli disakkarid birimlerinden meydana gelen lineer bir polimerdir. Omurgalı organizmaların hemen hemen bütün bağ dokusu matrislerinde doğal olarak bulunur. Gözde, vitreusta ve düşük konsantrasyonda humör aközde bulunmaktadır ve özellikle son yıllarda artan sıklıkta kuru göz tedavisinde kullanılmaktadır.^{7,14-17} SH, yüzeyi örterek koruyan ve su tutucu özelliği olan bir madde olduğundan, gözyaşı film tabakasında müsin benzeri etki gösterir.

Literatürde SH’nin etki mekanizmasını inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Deneysel araştırmalarda SH’nin normal konjunktiva epitelini değiştirmedeği, goblet hücrelerinin sekretuar fonksiyonlarını bozmadığı ve hücreler arası bileşke bölgesinde hasar oluşturmadığı gösterilmiştir.^{7,18,19} Ayrıca SH’nin kornea ve konjunktiva hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD44 reseptörüne bağlanarak hücre adezyon ve motilitesinde etki göstererek özellikle epitelyal onarımı artırdığı ve kuru gözde oluşan oküler inflamasyonu baskılamada etkili olduğu gösterilmiştir.^{8,20-24} McDonald ve ark. kuru göz ile ilişkili semptomların giderilmesinde %0.1 SH ile %1.4 PVA’nın etkinliğini kıyaslamış ve SH’nin olguların subjektif şikâyetlerinin giderilmesinde ve Rose Bengal boyanma skorlarının gerilemesinde PVA’ya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkin olduğunu göstermişlerdir.¹⁵ Mengher ve ark. %0.1 SH kullanan kuru gözlü olgularda %0.9 sodyum klorid kullanan kontrol grubuna göre tedavi sonrasında anlamlı derecede FKZ değerlerinde yükselme bildirmişlerdir.²⁵ Literatürde farklı konsantrasyonlardaki SH damlalarının kuru göz tedavisindeki etkinliğini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada iki farklı konsantrasyondaki (%0.1-%0.2) SH içeren gözyaşı damlalarının kuru göz tedavisindeki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Bu bağlamda, çalışmamız ülkemizde bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmada, hem %0.1 hem de %0.2 konsantrasyonda SH içeren damlanın da kuru göz tedavisinde benzer oranda etkin olduğu gözlem-

lenmiştir. Tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonu 1. ve 2. aylardaki OSDI skoru ve Rose Bengal boyanma skorunda istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma, Schirmer I ve FKZ test sonuçlarında ise istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselme tespit edilmiştir. Her iki gruptaki tedavi sonu değerler benzer bulunmuş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Kuru göze bağlı oluşan semptomların değerlendirilmesinde son zamanlarda sıklıkla kullanılan en güvenilir yöntem OSDI skorlamasıdır. Bu skorlamada oküler iritasyon bulgularının şiddeti, görme bağımlı aktivitelerdeki (okuma, televizyon seyretme, araba kullanma ve bilgisayar kullanımı) etkilenme derecesine göre sınıflandırılmaktadır. Bizim çalışmamızda da, kuru göze bağlı oküler iritasyon bulgularının değerlendirilmesinde OSDI skorlaması kullanılmış ve bu skorlamaya göre te-

davi sonrası olgu şikâyetlerinde, tedavi öncesine göre her iki grupta da benzer oranda belirgin düzelme saptamıştır. Literatürde OSDI skorlaması kullanılarak SH gözyaşı damlalarının kuru göz tedavisindeki etkinliğini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız bu bağlamda da bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Fakat bu çalışmaya sadece OSDI skoru 50 ve üzerindeki orta-ağır kuru gözü olan olgular dahil edildiği için hafif kuru gözü olan olgularla orta-ağır kuru gözü olan olgular arasında tedavinin etkinliği kıyaslanamamıştır. Bunun için geniş kapsamlı başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, hem %0.1 SH hem de %0.2 SH, kuru göz tedavisinde kuru göze bağlı şikâyetlerinin giderilmesinde ve kuru göze bağlı oluşan oküler yüzey hasarlanmasının tedavisinde güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Klyce SD, Crosson CE. Transport processes across the rabbit corneal epithelium: a review. *Curr Eye Res* 1985;4(4):323-31.
- Wrang Y, Chen M, Wolosin JM. ZO-1 in corneal epithelium: stratal distribution and synthesis induction by outer cell removal. *Exp Eye Res* 1993;57(3):283-92.
- Wolosin JM, Chen M. Ontogeny of corneal epithelial tight junctions: stratal locale of biosynthetic activities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34(9):2655-64.
- Lemp MA. Basic principles and classification of dry eye disorders. In Lemp MA, Marquardt R, eds. *The Dry Eye: A Comprehensive Guide*. 1st ed. Berlin: Springer-Verlag; 1992. p.101-31.
- Linn ML, Jones LT. Rate of lacrimal excretion of ophthalmic vehicles. *Am J Ophthalmol* 1968;65(1):76-8.
- Zilelioğlu G, Hoşal BM. [New developments in the diagnosis and treatment of dry eye]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2004;13(1):53-8.
- Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, Tiffany JM, Wilson CG, Bron AJ. Ocular surface residence times of artificial tear solutions. *Cornea* 1992;11(4):288-93.
- Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T. Hyaluronan stimulated corneal epithelial migration. *Exp Eye Res* 1991;53(6):753-8.
- Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. *Cornea* 1993;12(5):433-6.
- Wysenbeek YS, Loya N, Ben Sira I, Ophir I, Ben Shaul Y. The effect of sodium hyaluronate on the corneal epithelium. An ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29(2):194-9.
- van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82(1):10-4.
- Holly FJ. Tear film physiology. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(1):2-6.
- Whitcher JP. Clinical diagnosis of the dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(1):7-24.
- Nas K, Yağmur M, Ersöz TR, Demircan N. [Clinical and laboratory analysis of tear function in dry eye patients]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 1995;4(1):42-6.
- McDonald CC, Kaye SB, Figueiredo FC, Macintosh G, Lockett C. A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye (Lond)* 2002;16(5):601-7.
- Hamano T, Horimoto K, Lee M, Komemushi S. Sodium hyaluronate eyedrops enhance tear film stability. *Jpn J Ophthalmol* 1996;40(1):62-5.
- Yokoi N, Komuro A, Nishida K, Kinoshita S. Effectiveness of hyaluronan on corneal epithelial barrier function in dry eye. *Br J Ophthalmol* 1997;81(7):533-6.
- Aragona P, Papa V, Micali A, Santocono M, Milazzo G. Long term treatment with sodium hyaluronate-containing artificial tears reduces ocular surface damage in patients with dry eye. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):181-4.
- Sand BB, Marner K, Norn MS. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67(2):181-3.
- Stuart JC, Linn JG. Dilute sodium hyaluronate (Healon) in the treatment of ocular surface disorders. *Ann Ophthalmol* 1985;17(3):190-2.
- Lerner LE, Schwartz DM, Hwang DG, Howes EL, Stern R. Hyaluronan and CD44 in the human cornea and limbal conjunctiva. *Exp Eye Res* 1998;67(4):481-4.

22. Entwistle J, Hall CL, Turley EA. HA receptors: regulators of signalling to the cytoskeleton. *J Cell Biochem* 1996;61(4):569-77.
23. Rosales C, O'Brien V, Kornberg L, Juliano R. Signal transduction by cell adhesion receptors. *Biochim Biophys Acta* 1995;1242(1):77-98.
24. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998; 17(6):584-9.
25. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC. Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(6):442-7.