

# Karaciğer Yetmezliğine İkincil Vitamin A Eksikliğinde Oftalmolojik Yaklaşım

Nuray AKYOL\*, Ayşel KÜKNER", Azız KARAOĞLU\*\*\*, Tamer DEMİR\*\*\*\*

## ÖZET

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına, aynı Üniversitenin İç Hastalıkları Anabilim Dalınca vitamin A eksikliğine bağlı göz bulgularının değerlendirilmesi amacıyla gönderilen kronik karaciğer (KC) yetmezlikli 14 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu olgulara önce rutin göz muayenesi, ardından gözyaşı fonksiyon testleri (gözyaşı menisküsü muayenesi, floresein kırılma zamanı, schirmer testi) ve konjonktival impresyon sitolojisi (KİS) yapıldı. Sonuçlar Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hastaların gözyaşı fonksiyon testleri bozukluğunun hastalığın süresi ile bağlantılı olmadığı görüldü. Floresein kırılma zamanı ve impresyon sitolojisi arasında güçlü negatif korelasyon saptanırken, schirmer testi ile floresein kırılma zamanı ve schirmer testi ile impresyon sitolojisi arasında korelasyon bulunmadı. Floresein kırılma zamanı ve impresyon sitolojisinin vitamin A eksikliğini değerlendirmede yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Vitamin A eksikliği, Karaciğer Yetmezliği, Konjonktival impresyon sitolojisi

T Klin Oftalmoloji 1996, 5:186-191

## SUMMARY

### OPHTHALMOLOGIC APPROACH TO VİTAMİN A DEFICIENCY SECONDARY TO THE CHRONIC HEPATIC FAILURE

We examined 14 patients with hepatic failure for vitamin A deficiency in Fırat University School of Medicine, Ophthalmology Department After routine eye examination, we apply tear function tests (tear meniscus, fluorescein break-up time and Schirmer test) and conjunctival impression cytology. We calculated Pearson and Spearman correlation coefficients and found no correlation between tear dysfunction level and the period of hepatic failure. The correlation for conjunctival impression cytology and FBUT was high ( $r=0.66$ ,  $p<0.001$ ). However, schirmer test and conjunctival impression cytology show little correlation. The correlation for Schirmer test and FBUT was also low. As a conclusion, FBUT and conjunctival impression cytology thought to be useful in the assessment of vitamin A deficiency.

Key Words: Vitamin A deficiency, Hepatic failure, Conjunctival impression cytology

T Klin J Ophthalmol 1996, 5:186-191

## Giriş

Vitamin A (vit A) insanda büyüme, üreme, görme, epitel hücre farklılaşması ve immün sistem fonksiyonla-

rı için gereklidir (1). Yetersiz alıma bağlı A vitamini eksikliği, gelişmemiş ülkelerde özellikle pediatrik yaş grubunu tehdit eden önemli bir sorunken, gelişmiş ülkelerde çok nadirdir. Bu toplumlarda da vit A absorpsiyonu eksikliğine bağlı hipovitaminoz ya da avitaminozlar izlenebilir (2). Malabsorpsiyonun en önemli nedenlerinden olan kronik karaciğer yetmezliği ve kolestazis, yağda eriyen diğer vitaminlerle birlikte A vitamininin de belirgin eksikliğe yol açar (1,2). Kronik yetmezlik durumlarında reünol bağlayıcı globulin sentezindeki azalma da buna eklenince, pek çok sisteme ait bulgular yanında, önemli oküler patolojiler de izlenir. Kuru göz, keratoma-

Gelis Tarihi: 21.08.1995

\* Yard.Doç.Dr.Fırat Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD,

\*\* Yard.Doç.Dr.Fırat Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji ABD,

\*\*\* ArastGör.Dr.Fırat Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD,

\*\*\*\* ArastGör.Dr.Fırat Üniv. Tıp Fakültesi Göz Hast. ABD, ELAZIĞ

Yazışma Adresi: Nuray AKYOL  
PK273 ELAZIĞ

lasi ve gece körlüğü bunların başlıcalarıdır (1). Vit A en çok KC'de depolanır, bu nedenle bireylerin vit A durumu en doğru şekilde invaziv bir yöntem olan KC btepsileri ile belirlenir (3). Çeşitli yollarla kan retinoid ve retinoid bağlayıcı globulin düzeyi tayinleri vit A durumu hakkında kantitatif bilgi veren daha az invaziv yöntemlerdir (4). Bunların dışındaki yöntemler indirekt olarak vit A durumu hakkında fikir verirler; her koşulda kolayca uygulanabilen gözyaşı fonksiyon testleri, konjonktival impresyon sitolojisi (KİS) ve elektrofizyolojik testler ile vitamin A eksikliğinin oftalmolojik manifestasyonlarını saptamamız mümkündür (1,2,4).

Bu çalışmada kronik KC yetmezliği tanısı ile izlenen hastaların oftalmolojik ve laboratuvar bulgularını karşılaştırdık ve aralarındaki korelasyonu saptamaya çalıştık.

### Materyel ve Metod

Çalışma grubumuz Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalınca kronik KC yetmezliği tanısıyla izlenen ve aynı üniversitenin Göz Hastalıkları Anabilim Dalına refere edilen 14 olgudan oluşturuldu. Ayrıca, yalnız KİS çalışmasına kontrol grubu olarak, oküler yüzey hastalığı olmayan benzer yaşta 20 normal birey alındı, hastaların yaşları 29-69 (ortalama 45.5) arasındaydı; 4'ü kadın, 10'u erkek idi. Olgularda kronik KC yetmezliğine yol açan primer patolojiler ve hastalığın süresi Tablo 1'de, KC fonksiyonlarını gösteren laboratuvar analizleri Tablo 2'de izlenmektedir. Tüm hastalarda rutin göz muayenesinin ardından gözyaşı fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla, bitot lekelerinin varlığı araştırıldı, gözyaşı menisküsünün değerlendirildi, schirmer testi yapıldı ve fluoresein kırılma zamanı (Fluorescein break-up time: FBUT) saptandı. Daha sonra, Nelson ve arkadaşlarının detaylı bir şekilde tarif ettikleri biçimde (5), konjonktival impresyon sitolojisi uygulandı. Bu amaçla Watnman mavi band filtre kağıdı 5x5 mm büyüklükte, bir köşesinde s'vri bir kısım kalacak

şekilde kesilerek hazırlandı (6). Bir pensetle bu sivri uçtan tutulan filtre kağıdı, %0.4 bupivakain ile anestezi sağlanmış gözlerin temporal konjonktivasına, cam bir tüpün dip tarafı ile bastırılarak uygulandı. Bu arada alt kapak biraz aşağıya çekildi ve hastaya yukarı-içe bakması söylendi; böylece kağıdın yaklaşık 5x5 mm'lik yüzeyinin konjonktivaya yapışması sağlandı. Örnek alınırken, kağıdın fomiklerdeki gözyaşından ıslanmamasına ve kaymamasına dikkat edildi. Konjonktivadan uzaklaştırılan kağıdın konjonktivayı da bulbustan hafifçe ayırması iyi bir spesmen alındığının işareti kabul edildi. Filtre kağıtları %90 eöl aJkol-%10 formaldehit karışımında tespit edildi. Örnekler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Tespit solüsyonundan çıkarılarak, başka çalışmalarda geniş olarak bahsedildiği biçimde PAS ve Hematoksilin boyası uygulandı, ksilol ile şeffaflaştırıldıktan sonra lam-lamel arasında Kanada balsamı ile kapatıldı (5). Preperatlar BH2 Olympus marka fotomikroskop ile incelendi ve fotoğraflandı. Konjonktiva epitel hücreleri Nelson ve arkadaşlarının sınıflamasına göre değerlendirildi (5). Buna göre;

Grade 0: Epitel hücreleri küçük, yuvarlak, sitoplazmaları eozinofilik boyanmış. Çekirdekleri büyük, çekirdek/sitoplazma oranı 1/2. Goblet hücreleri oval, şişkin ve oldukça bol, yoğun olarak PAS(+) boyanmış (Şekil 1).

Grade 1: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonal, sitoplazmaları eozinofilik boyanmış. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/3. Goblet hücrelerinin sayısı azalmış; büyüklük ve şekli aynı, PAS(+) boyanmış (Şekil 2).

Grade 2: Epitel hücreleri büyük, poligonal, genellikle çok çekirdekli, çekirdekler küçük. Sitoplazma boyanması değişken. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/4-1/5 arasında. Goblet hücreleri oldukça azalmış, küçük ve hücre sınırları belirgin değil. Hücrelerde PAS(+)lik azalmış olarak gözlenmektedir.

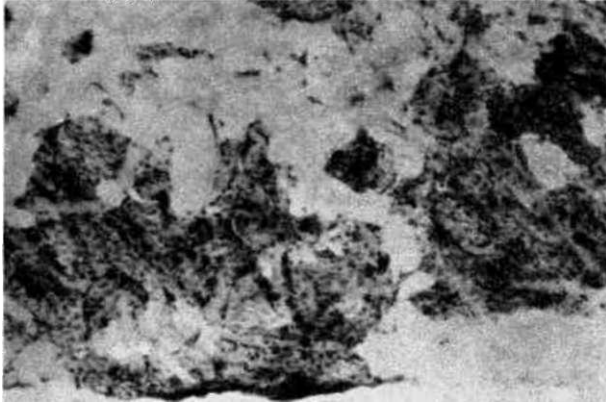
Grade 3: Epitel hücreleri çok büyük ve poligonal, sitoplazmaları bazofilik boyanmış. Çekirdekleri küçük,

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cins, kronik karaciğer yetmezliği etyolojisi ve süresi.

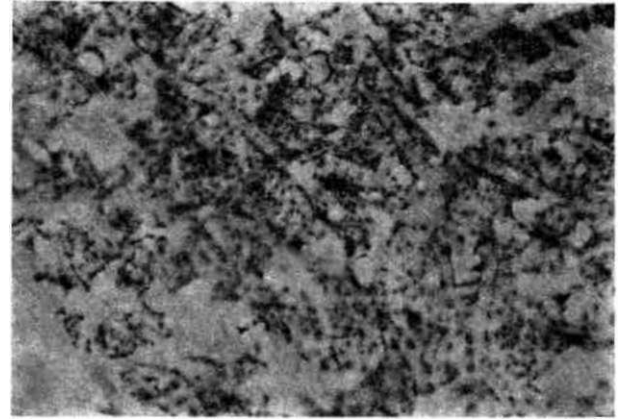
OİQU	Yaş	Cins	Km.Kc.Yetm.Etyolojisi	Krn. Kc. Yetm. süresi
1-H.G.	35	Kadın	V.Hepatit B	5 Yıl
2- O.K.	69	Erkek	V.Hepatit B	4 Yıl
3- F.O.	38	Kadın	V.Hepatit B	1 Yıl
4-G.Ş.	44	Kadın	V.Hepatit B	1 Yıl
5-Ç.K.	29	Kadın	V.Hepatit B+D	5 Yıl
6-A.B.	40	Erkek	V.Hepatit B	1 Yıl
7- H.A.	65	Erkek	Alkolik Hepatit	1 Yıl
8- İ.K.	56	Erkek	V.Hepatit B	1 Yıl
9- R.Y.	34	Erkek	V.Hepatit B	3 Yıl
10- K.A.	41	Erkek	V.Hepatit B	2 Yıl
11-A.C.	57	Erkek	V.Hepatit B	2 Yıl
12- N.K.	38	Erkek	V.Hepatit B	4 Yıl
13- R.E.	46	Erkek	V.Hepatit B+D	3 Yıl
14- O.A.	49	Erkek	V.Hepatit B	7 Yıl
Ortalama	45.5	10 Erkek 4 Kadın	11 V.Hepatit B 2V.Hepatit B+D 1 Alkolik Hepatit	2.7 Yıl

Tablo 2. Hastaların biyokimyasal değerleri

Olgu	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	T.Prot(g/dl)	Alb(g/dl)	T.Bb(mg/dl)	D.Bb(mg/dl)	Htc (%)
1-H.G.	65	112	6.1	1.7	4.86	2.47	26.9
2-O.K.	109	113	5.9	2.9	1.50	1.00	25.2
3-FO.	69	113	6.2	2.1	5.29	4.28	34.0
4-G.Ş.	56	79	6.0	2.8	2.17	0.28	26.8
5-Ç.K	54	65	6.6	2.8	2.67	1.40	29.2
6-A.B.	48	58	6.5	2.7	0.71	0.32	27.5
7-H.A.	172	346	6.7	2.7	1.25	0.29	28.7
8-I.K.	61	101	6.9	2.9	1.03	0.64	35.0
9-R.Y.	110	163	8.5	3.6	1.89	1.12	29.0
10-K.A.	58	96	6.8	2.9	1.96	1.03	31.5
11-A.C.	103	179	5.3	2.5	3.51	2.45	27.0
12-N.K.	65	73	7.1	3.3	1.43	0.23	34.7
13-R.E.	80	111	5.9	2.6	3.50	1.50	28.1
14-O.A	54	73	5.5	2.0	2.40	1.33	29.8
Ortalama	78.8	120.7	6.4	2.6	2.42	1.35	29.5



Şekil 1. 10. olgumuza ait konjonktival impresyon sitolojisi örneği. Epitel hücreleri küçük ve yuvarlak, bol miktardaki goblet hücresi PAS(+) boyanmış (grade 0)



Şekil 2. 4. olgumuza ait konjonktival impresyon sitolojisi örneği, Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonaj; goblet hücresi sayısı azalmış, yine PAS (+) boyanıyor (grade 1).

piknotik, çoğu hücrede çekirdek kaybolmuş. Çekirdek/sitoplazma oranı 1/6. Goblet hücreleri tamamen ortadan kalkmış.

İmpresyon sitolojisi örnekleri, tek kör yöntemle, 20 kişiden oluşan bir kontrol grubundan alınan örneklerle birlikte incelendi. Diğer testlerde normal süreler klasikleşmiş olduğundan kontrol grubu kullanılmadı. KİS, FBUT ve schirmer test sonuçlarının değerlendirilmesi korelasyon analizi ile yapıldı. Ordinal değişkenler sayısal değişkenler ile karşılaştırılırken Spearman bağıntı katsayısı, sayısal değişkenler yine sayısal değişkenlerle karşılaştırılırken Pearson bağıntı katsayısı hesaplandı.

## Sonuçlar

Hastalarımızın 7 tanesinin kızarıklık, yabancı cisim hissi, takılma gibi kuru gözle uyumlu sübjektif yakınmaları vardı. Bunların 3 tanesinden gece görme azlığı öyküsü de alındı. Olgularımızın rutin göz muayeneleri

Tablo 3'de özetlenmiştir. 6 gözde (birinci hastanın sol gözü, ikinci hastanın her iki gözü, onbirinci hastanın sol gözü, ondördüncü hastanın her iki gözü) açıklanamayan görme azlığı saptandı. Gözlerin önemli bir bölümünde kuru göz ile uyumlu olabilecek biyomikroskopik bulgular vardı. 14 gözde bitot lekesi, gözyaşı filmi içinde debriler ve konjonktivada keratinize görünüm vardı. Bu gözlerin 3 tanesinde retiküler/punktat keratopati de izlendi. 6 gözde şüpheli bitot lekesi izlenirken, 8 gözün biyomikroskopisi normal olarak değerlendirildi.

Çalışma grubundaki gözlerin gözyaşı fonksiyonlarına bakıldığında (Tablo 4), FBUT'ın 6 gözde 5 sn'nin altında 14 gözde 5-14 sn, 8 gözde 10 sn'nin üzerinde olduğu görüldü. Schirmer testinde ıslanma 8 gözde 5 mm'nin altında, 8 gözde 5-10 mm, 12 gözde 10 mm'nin üzerinde idi. Gözyaşı meniskülü 10 gözde normal (0.5-1 mm), 9 gözde incelmış (0.5 mm'nin altında; ancak kapaklar normal pozisyondayken izlenebiliyor) ve 9 gözde kaybolmuştu (normal pozisyonda menisküs

KARACİĞER YETMEZLİĞİNE İKİNCİL VİTAMİN A EKSİKLİĞİNDE OFTALMOLOJİK YAKLAŞIM

Tablo 3. Olgularımızın sübjektif yakınmalarına ve rutin muayene bulgularına göre dağılımı

Olgu	Göz	Yakınma*	Görme	Biyemi kroskopi	Fundus
1-HQ	R	++	0.3	santral nefelyon, bitot	tabii
	L	++	0.8	bitot	tabii
2-OK	R	++	0.8	bilaterai bitot+komeada	tabii
	L	++	0.7	retiküler boyanma	tabii
3-FO	R	++	tam	bitot	tabii
	L	+	tam	bitot	tabii
4-GŞ	R		tam	tabii	tabii
	L	+	tam	bitot	tabii
5-ÇK	R		0.4	afak öpeme (travmatik)	tigre
	L		tam	tabii	tabii
6-AB	R	-	tam	bitot ±	tabii
	L	-	tam	bitot t	tabii
7-HA	R	+	0.7	mukus iplikçikleri	tabii
	L	++	0.7	bitot, mukus iplikçikleri	tabii
8-İK	R	+	tam	bitot	tabii
	L		tam	bitot	tabii
9-RY	R		tam	bitot, folikülozis	tabii
	L	+	tam	bitot, folikülozis	tabii
10-KA	R	-	tam	bitot ±	tabii
	L	-	tam	bitot ±	tabii
11-AC	R	+	0.5***	bilaterai bitot, epitelde	bilat. backgr.
	L	+	0.8	punktat boyanma	DR+erken SMD
12-NK	R	-	tam	tabii	tabii
	L	-	tam	tabii	tabii
13-RE	R	-	tam	bitot ±	tabii
	L	-	tam	bitot ±	tabii
14-OA	R	-	0.7	bitot ±	tabii
	L	-	0.8	bitot t	tabii

\* Bu kolondaki işaretler kuru göze ait semptomların derecesi ifade etmektedir.

(-) Sübjektif yakınmak yok, (+) zaman zaman yabancı cisim hissi. (++) sürekli YC hissi ve kızarıklık.

\*\* Gece görme azlığı

\*\*\* Hipermetrop astigmat+ambliopi

İzlenmiyor, ancak alt kapak yukarı doğru itildiğinde 0.5 mm altında menisküs izlenebiliyor). İmpresyon siñolojisi örneklerinin değerlendirilmesi sonucunda 28 gözün 5'inde grade 2, 17'sinde grade 1 ile uyumlu değişiklikler saptandı. 6 göz normal olarak değerlendirildi, (grade 0). Kontrol grubundaki örneklerin tümü grade 0 idi.

Sonuçların istatistiksel analizi yapıldığında, FBUT ile schirmer test sonuçları arasında ilişki saptanmazken (r=0.08, p>0.05), FBUT ile KİS sonuçları arasında iyi derecede negatif korelasyon saptandı (r=-0.66, p<0.001). Schirmer testi ve impresyon sitolojisi sonuçları da korelasyon göstermiyordu (r=-0.19, p>0.05). Hastalığın süresi ile KİS bulguları arasında korelasyon saptanmadı (r=0.09, p>0.05).

## Tartışma

Nutrisonel vitamin A eksikliği, sistemik morbidite ve mortalite ile gidebilen ciddi bir sağlık sorunudur. Kseroftalmi ve gece körlüğü bu eksikliğin önemli klinik

tablolarındandır; bazı ileri durumlarda total körlük bile olabilir. Beslenme bozukluğunun sözkonusu olmadığı ülkelerde hepatik ve intestinal patolojilere ikincil vitamin A eksikliğine rastlanabilir (2,3,7).

Bir bireyin vitamin A durumunu tam olarak saptamanın tek yolu KC bopsisi ile depolar hakkında bilgi edinmektir. Daha az invaziv bir yöntem kan retinol düzeyi saptanmasıdır; ancak serum vitamin A değerleri çok ağır yetmezlik durumları hariç vücut depolan ile korelasyon göstermeyebilirler (3). Bu ölçüm için ideal yöntem High Performance Liquid Chromatography (HPLC) kullanılmasıdır. Daha az hassas olmakla beraber bazı florometrik yöntemler de kullanılabilir (8,9). HPLC'nin en önemli dezavantajı son derece pahalı bir yöntem oluşudur; sofistike bir cihaz ve yetişmiş eleman gerektirir. Örneklerin saklanması ve nakliyesi de ayrı bir sorundur, toplandıktan hemen sonra derin dondurucuya alınmaları ve en geç iki ay içinde çalışılmaları gerekir (8). Bizim çalışmamızda da başlangıçta retinol düzeyi tayini planlanmıştı; ancak üniversitemize ait HPLC cihazının giderilmesi çok uzun süren bir teknik

Tablo 4. Olgularımızın gözyaşı fonksiyon fesleri

Olgu	Göz	G Menis küsü	FBUT	Schirmer	KİS
1-HG	R	yok	4 sn	3 mm	grade 2
	L	yok	5 sn	5 mm	grade 2
2-OK	R	yok	1 sn	2 mm	grade 1
	L	yok	1 sn	3 mm	grade 1
3-FO	R	yok	3 sn	3 mm	grade 2
	L	ince	8 sn	9 mm	grade 1
4-GŞ	R	ince	5 sn	25 mm	grade 1
	L	ince	6 sn	25 mm	grade 2
5-GK	R	normal	9 sn	16 mm	grade 0
	L	normal	10 sn	15 mm	grade 0
6-AB	R	normal	9 sn	10 mm	grade 1
	L	normal	9 sn	10 mm	grade 1
7-HA	R	ince	6 sn	20 mm	grade 1
	L	yok	4 sn	21 mm	grade 1
8-K	R	yok	8 sn	1 mm	grade 1
	L	yok	6 sn	2 mm	grade 1
9-RY	R	ince	5 sn	12 mm	grade 1
	L	ince	3 sn	15 mm	grade 1
10-KA	R	ince	17 sn	3 mm	grade 0
	L	ince	17 sn	8 mm	grade 0
11-AC	R	yok	4 sn	10 mm	grade 1
	L	ince	5 sn	10 mm	grade 2
12-NK	R	normal	9 sn	17 mm	grade 1
	L	normal	10 sn	14 mm	grade 1
13-RE	R	normal	7 sn	10 mm	grade 1
	L	normal	6 sn	6 mm	grade 1
14-OA	R	normal	10 sn	15 mm	grade 0
	L	normal	12 sn	20 mm	grade 0

arızası ve bu arada hastalardan toplanan kanların uzun süre beklemesi bunu imkansız hale getirdi.

Bir bireyin vit A durumu indirekt yollarla da saptanabilir; bu durumda eksikliğin yol açtığı patolojik bulgular objektif ve semi-objektif yöntemlerle incelenir. Bu grupta gözyaşı fonksiyon testleri, KİS ve elektrofizyolojik testler sayılabilir. Gözyaşı fonksiyon testlerinden, gözyaşı menisküsünün incelenmesi ve Schirmer testi daha çok aköz komponent hakkında bilgi verir ve vit A eksikliğinde geç dönemde bozulur (2,3). FBUT ise musin tabakasının durumunu daha iyi yansıtır ve yalnızca goblet hücrelerinin durumunu gösterir. Tüm bu testler bize epitelden çok gözyaşı filmi hakkında fikir verirler. Oysa vit A yokluğunda epitel farklılaşması bozulur ve konjonktiva epitelindeki tüm hücreler normal yapısını kaybeder; goblet hücreleri sayısı azalır. KİS bu değişiklikleri en iyi yansıtan testlerdendir. HPLC ile karşılaştırılmayacak kadar ucuz ve pratik bir yöntemdir (8,10,11). Bu test için kullanılan tek pahalı sarf malzemesi milipor filtre kağıdıdır. Çalışmamızda KİS için kullandığımız mavi band filtre kağıdından farklı olarak daha ucuz ve temini kolay bir materyaldir. Herhangi bir biyokimya laboratuvarından elde edilebilir. Bu materyal ile preparat kalitesi milipor filtreye göre biraz daha düşük olmakla birlikte, resim 2 ve 3 te de görüldüğü gibi, değerlendirmeyi etkilememektedir.

Konjonktival impresyon sitoiojisinin sensitivitesinin oldukça yüksek olduğu daha önce geniş serilerde gösterilmiştir (3,4,8,10,12). En önemli dezavantajı, küçük serilerde ve tek tek bireylerle çalışıldığında sensitivitesinin düşük olabilmesidir; bir başka deyişle serum vitamin A düzeyi ile sitolojik grade arasındaki korelasyonun güçlü olmayışıdır. Bu nedenle vit A durumu tayini için genellikle birden fazla testin (kanda retinol düzeyi, KİS, gözyaşı fonksiyonları, elektrofizyoloji vb) birarada yapılması önerilmektedir (10). Bizim serimizde FBUT ile impresyon sitolojisi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle KİS ile uygulanabilecek en uygun testin FBUT okluğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, ister klinik, ister laboratuvar yöntemle saptansın, KC yetmezliği olan hastalarda vitamin A eksikliği önemli bir problemdir. Oftalmolog olarak, karşılaştığımız KC yetmezlikli hastaların çok detaylı hikayesini almaya ve hiçbir semptom ve bulgusunu atlamamaya dikkat etmemiz gerekmektedir. Fluoresein kırılma zamanı ve impresyon sitolojisi gibi basit yöntemler bize klinik vit A eksikliğinin tanısını koymada yardımcı olabilir. Ancak KC biopsisi dışındaki tüm yöntemlerin sadece derin yetmezlik durumlarında işe yarayacağı unutulmamalıdır. Klinik semptom ve bulguların yokluğu da hastada vitamin A eksikliği olmadığını göstermez. Bu hastalar subklinik yetmezlik için potansiyel riskli grup olarak düşünülmesi ve şüpheli durumlarda hastaya vitamin A desteği sağlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Amedee-Manesme O, Furr HC, Alvarez F et al. Biochemical indicators of vitamin A depletion in children with cholestasis. *Hepatology* 1985; 6:1143-8.
2. Newman NJ, Capone A, Leeper HF et al. Clinical and sub-clinical **ophthalmic findings with Retinol deficiency**. *Ophthalmology* 1994; 101:1077-83.
3. Qadomski AM, Kjolhede CL, Wittpen JB et al. **Conjunctival impression cytology (CIC) to detect subclinical vitamin A deficiency: comparison of CIC with biochemical assessments**. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 495-500.
4. Natadisastra G, Wittpen JR, Muhilal et al. **Impression cytology. A practical index of vitamin A status**. *Am J Clin Nutr* 1988; 48:695-701.
5. Nelson JD and Wright JC. **Conjunctival Goblet cell densities**. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1049-51.
6. Tseng SCG. **Staging of conjunctival metaplasia by impression cytology**. *Ophthalmology* 1985; 92: 728-33.
7. **Moila A, Badruddin Sh, Khorshid M, Molla AM, Rahaman FN**. **Vitamin A status of children in the Urban Slums of Karachi, Pakistan, assessed by clinical, dietary and biochemical methods**. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 48: 89-96.
8. Amedee-Manesme O, Luzeau R, Wittpen JR et al. **Impression cytology detects subclinical vitamin A deficiency** *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 875-78.
9. **Sandor G, Csorogi M**. **Simultaneous determination of vitamins A and E in serum**. *Acta Vet Hung* 1989; 37:141-7.
10. Reddy V, Rao V, **Arunjathy and Reddy M**. **Conjunctival impression cytology for assessment of vitamin A status**. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 814-17.
11. Nelson JD, Havener VR and Cameron JD, **Cellulose acetate Impressions of the ocular surface**. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1869-72.
12. **Kjolhede CL, Godomski AM, Wittpen J, Bulux J, Ross AM et al**. **Conjunctival impression cytology: feasibility of a field trial to detect subclinical vitamin A deficiency**. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 490-94.