

Meibomian Bez Disfonksiyonu

Meibomian Gland Dysfunction: Review

Yonca A. AKOVA,^a
Leyla ASENA^b

^aGöz Hastalıkları Bölümü,
Bayındır Kavaklıdere Hastanesi,
^bGöz Hastalıkları AD,
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 25.02.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 13.05.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yonca A. AKOVA
Bayındır Kavaklıdere Hastanesi,
Göz Hastalıkları Bölümü, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yoncaakova@yahoo.com

ÖZET Meibomian bezler, alt ve üst kapaklarda tarsın içerisinde, vertikal olarak yerleşmiş büyük sebace bezlerdir. Meibomian bez disfonksiyonu (MBD), kuru göz hastalığının en önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, oftalmologların klinikte en sık karşılaştığı göz problemlerinden biridir. Tanım olarak, sıklıkla terminal duktus obstrüksiyonu ve/veya glandüler sekresyonda niceliksel veya niteliksel bir salgı değişikliği ile karakterize olan, meibomian bezlerin kronik ve difüz bir anomalisidir ve bu durum, gözyaşı tabakası değişiklikleri, irritasyon belirtileri, klinik olarak belirgin inflamasyon ve oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanabilir. Meibomian bezler tarafından üretilen lipidler, aköz tabakanın buharlaşmasını engelleyerek ve yüzey gerilimini azaltarak gözyaşı tabakası stabilitesini sağlayan, gözyaşının yüzeyel lipid tabakasının ana bileşenleridir. Bu nedenle, meibomian lipidler gözyaşı tabakasının sağlığı ve bütünlüğü açısından büyük önem taşımaktadır. Patofizyolojide birçok faktör rol oynar ve hastalığın seyri genellikle ilerleyici bir süreci kapsar. Tedavi, hasta uyumu yetersizliği ve tedavinin uzun süreli olması nedeni ile sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanır. Tedaviye başlamadan, hastalığın kronik doğası ve yapılması gereken yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Hastalığın evresine uygun bir tedavi başlanmalı ve eşlik edebilecek hastalıklar araştırılarak, aynı zamanda tedavi edilmelidir. Son yıllarda MBD ve kuru göz ile ilgili çalışma ve bilgilerin gittikçe artması ile bu konuya olan ilgi, ulusal ve uluslararası platformlarda daha da artmıştır. Bu çalışmada, MBD'nin tanım, sınıflandırma, patofizyoloji ve epidemiyolojisinin yanı sıra güncel tanı ve tedavi yöntemleri ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meibomian bezler; kuru göz sendromları

ABSTRACT Meibomian glands are large sebaceous glands, vertically arranged in the tarsal plate of the upper and lower eyelids. Meibomian gland dysfunction (MGD) which is one of the most common ocular pathologies in ophthalmology practice, is also the most common underlying pathology in dry eye patients. MGD is defined as a chronic, diffuse abnormality of the meibomian glands, commonly characterized by terminal duct obstruction and/or qualitative/quantitative changes in the glandular secretion. This may result in alteration of the tear film, symptoms of eye irritation, clinically apparent inflammation, and ocular surface disease. Lipids produced by the meibomian glands are an important component of the tear film layer which provide the stability of the tear film by preventing its evaporation and decreasing the surface tension. Pathophysiology of MGD is multifactorial and the disease process is chronic and progressive in nature. Treatment strategies usually fail because of patient incomppliance and/or due to the long duration of therapy. Before the initiation of the treatment, patients should be informed about the chronic nature of the disease and the life style changes that have to be adopted. Treatment should be arranged according to the severity of the disease and possible accompanying diseases should be investigated and treated simultaneously. There is an increasing body of literature on MGD and as a result, it has become a hot topic in the recent years. In this review, we discussed the definition, classification, pathophysiology and epidemiology of MGD, as well as the up to date diagnosis and treatment options.

Key Words: Meibomian glands; dry eye syndromes

Meibomian bez disfonksiyonu (MBD), kuru göz hastalığının en önde gelen nedenlerinden biri olmasının yanı sıra, oftalmologların klinikte en sık karşılaştığı göz problemlerinden biridir. Son yıllarda MBD ve kuru göz ile ilgili çalışma ve bilgilerin gittikçe artması ile bu konuya olan ilgi, ulusal ve uluslararası platformlarda daha da artmıştır. Bu çalışmada, Gözyaşı Tabakası ve Oküler Yüzey Topluluğu [Tear Film and Ocular Surface Society-(TFOS)]'nin yürüttüğü ve yakın zamanda sonuçları yayımlanan "Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu" raporlarının ışığında, MBD'nin tanım, sınıflandırma, patofizyoloji ve epidemiyolojisinin yanı sıra güncel tanı ve tedavi yöntemleri ele alınmıştır.

MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONUNUN TANIM VE SINIFLANDIRMASI

MBD, ilk kez 1980'li yılların başında Korb ve Henriquez tarafından meibomian bez fonksiyon bozukluklarının tanımı için tanımlanmış ve daha sonra kullanımı gittikçe yaygınlaşmıştır.¹ Daha genel bir terim olan "meibomian bez hastalığı", neoplazi ve konjenital hastalıkları da kapsayacak şekilde daha geniş bir yelpazedeki meibomian bez hastalıklarını tarif etmek için kullanılır.^{2,3} "Meibomit" ise meibomian bez inflamasyonu ile karakterize olan durumlarda kullanılan bir terimdir. İnflamasyonun varlığı veya yokluğu, MBD'nin sınıflandırma ve tedavisinde önem taşır, ancak tüm MBD'lerde inflamasyon mevcut değildir. Bu nedenle meibomit, MBD yerine kullanılmamalıdır ve yeterince genel bir terim değildir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, MBD'nin tanımlanmasında, kriter bazlı bir yaklaşım veya hastalıkta görülen objektif bulgular ve meibometri gibi bazı objektif ölçüm sonuçları kullanılmıştır. Bu kriterler ve bulgular arasında meibomian bez salgılarında kalınlaşma, parmak ile bezler üzerine basınç uygulandığında meydana gelen salgının saydam olmaması, bez orifislerinde skuamöz metaplazi veya asiner atrofi, kapak kenarında inflamasyonlu veya inflamasyonsuz vasküler dilatasyon, kapak kenar düzensizliği veya mukokutanöz birleşim çizgisinin öne veya arkaya doğru yer değiştirmesi gibi kapak kenarı anomalileri sa-

yılabılır.⁴⁻¹³ Bu bulgular ışığında, "Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu", ilk kez ortak bir tanım kullanılmasını önermiştir.¹⁴ Bu tanıma göre; MBD, sıklıkla terminal duktus obstrüksiyonu ve/veya glandüler sekresyonda kantitatif veya kalitatif bir salgı değişikliği ile karakterize olan, meibomian bezlerin kronik ve difüz bir anomalisidir ve bu durum, gözyaşı tabakası değişiklikleri, irritasyon belirtileri, klinik olarak belirgin inflamasyon ve oküler yüzey hastalığı ile sonuçlanabilir.

MBD, günümüze kadar birçok farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Bunlardan ilki, 1921 yılında Gifford tarafından yapılmıştır.¹⁵ Bu sınıflandırmada, kronik blefarokonjonktivitte görülen meibomian bez değişiklikleri üzerinde durulmuş ve komşu dokuların (konjonktival ve tarsal) tutulumuna göre bir sınıflandırma yapılmıştır. İkinci bir sınıflandırma 1980 yılında McCulley ve ark. tarafından yapılmış ve kronik blefarit dört ayrı gruba ayrılmıştır.¹⁶

1. Stafilokoksik: Kolaretler ve madarozis ile seyreden anterior blefaritin görüldüğü hastalar.

2. Seboreik

a. İzole seboreik: Ön kapak sınırında kepeklenme ile birlikte daha hafif inflamasyon mevcut olan hastalar.

b. Mikst seboreik ve stafilokoksik

c. Meibomian seboreinin eşlik ettiği seboreik: Meibomian bez hipersekresyonu bulunan ancak obstrüksiyon görülmeyen hastalar.

d. Sekonder meibomitin eşlik ettiği seboreik: Yer yer meibomian bezlerde inflamasyon ve obstrüksiyon mevcut olan hastalar.

3. Primer meibomit (diğer adıyla meibomian keratokonjonktivit): Seboreik dermatit ve akne rozacea ile ilişkili olarak görülen yaygın meibomian bez inflamasyonu ve obstrüksiyonu mevcut olan hastalar.

4. Diğer: Atopi, psoriatik, fungal vs.

Bu sınıflandırma tamamen gözleme dayalıdır ve hastaları kapak kenarının görünümüne göre (bezler etrafında inflamasyon ve orifislerde obstrüksiyon varlığına göre) gruplara ayırmaktadır.

Mathers ve ark.nın 1991 yılında yaptığı sınıflandırma, meibomian bez morfolojisi ve fonksiyonlarından çok, gözyaşı tabakası değişiklikleri üzerine kuruludur ve bu sınıflandırmada üç parametre kullanılmıştır.⁵ Bunlar, meibografi kullanılarak bakılan meibomian bez morfolojisi, gözyaşı osmolaritesi ve Schirmer testidir. Buna göre kronik blefarit; seboreik, obstrüktif, sikka ile birlikte obstrüktif ve izole sikka olacak şekilde dört grupta incelenmektedir (Tablo 1).

2003 yılında Foulks ve Bron tarafından yayımlanan daha yeni bir sınıflandırmada; bezlerde meydana gelen anatomik değişiklikler, salgı miktarındaki değişiklikler, meibomian bez lipidlerinde meydana gelen biyokimyasal değişiklikler ve altta yatan etioloji göz önünde bulundurulmuştur (Şekil 1).²

Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu Tanımlama ve Sınıflandırma Komitesi de, buna çok benzer bir sınıflandırma şeması önermiştir (Şekil 2).¹⁴ Bu sınıflandırmada MBD, bezlerin salgı miktarının yüksek veya düşük oluşuna göre iki gruba ayrılmıştır.

Düşük salgı miktarı olan durumlar “hiposekresyona” bağlı veya “obstrüktif” durumlarda ortaya çıkabilmektedir. Primer hiposekresyon daha çok bez atrofisi ile ilişkilidir. Fonksiyonel meibomian bez sayısındaki azalma, sıklıkla kontakt lens kullanımı ile ilişkili olarak meydana gelmektedir ve ağırlığı kontakt lens kullanım süresi ile de doğrudan ilişkilidir.¹⁷ Meibomian bez obstrüksiyonu ise MBD’nin en sık görülen şeklidir.^{2,6} Burada görülen histopatolojik değişiklikler arasında duktal epitelde hipertrofi ve orifis epitelinde keratinizasyon sayılabilir. Bu durum daha ileri yaşlı hastalarda ve daha önce akne için retinoid tedavisi kullanmış hastalarda görülebileceği gibi, androjen yetmezliği veya

androjen reseptör eksikliğinin de keratinizasyon, obstrüksiyon ve meibomian bez salgılarında değişime neden olabildiği bilinmektedir.^{18,19} Bu sınıflandırmada obstrüktif MBD, “sikatrisyel” ve “sikatrisyel olmayan” şeklinde iki kategoride incelenmektedir. Meibomian bez duktus ve orifisleri, sikatrisyel formunda, mukozada arkaya doğru yer değiştirirken; sikatrisyel olmayan formunda, normal anatomik pozisyonlarını korumaktadır. Sikatrisyel obstrüktif MBD nedenleri arasında trahom, oküler sikatrisyel pemfigoid, eritema multiforme ve atopik göz hastalığı sayılabilir. Nonsikatrisyel obstrüktif MBD ise Sjögren sendromu, seboreik dermatit, akne rozasea, atopi ve psoriasis ile birlikte görülebilmektedir.

Yüksek salgı miktarı olan durumlar, tarsa uygulanan basınç ile kapak kenarına yüksek miktarda meibomian lipid salınımı meydana gelmesi ile karakterizedir. Hipersekretuar MBD’nin, olguların tamamında seboreik dermatit ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da, bu durum atopi ve akne rozasea gibi farklı hastalıklar sonucunda da meydana gelebilmektedir (sekonder hipersekretuar MBD).¹⁶ Başka herhangi bir hastalık ile ilişkisi olmayan primer hipersekretuar MBD olguları da bulunmaktadır.¹⁴

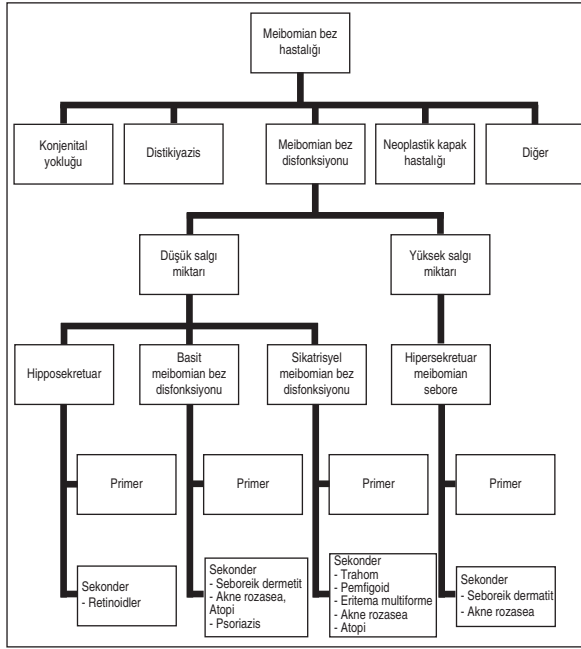
MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

Meibomian bez salgıları birçok faktörün etkisi altındadır. Meibomian bezlerin nöral regülasyonu, halen bilgilerin yetersiz olduğu ve araştırılması gereken bir konudur, ancak meibomian bezlerin vücutta bulunan sebace bezler arasında en yoğun parasempatik, sempatik ve sensöriyel innervasyona sahip olan doku olduğu da bilinmektedir.²⁰ Asiner

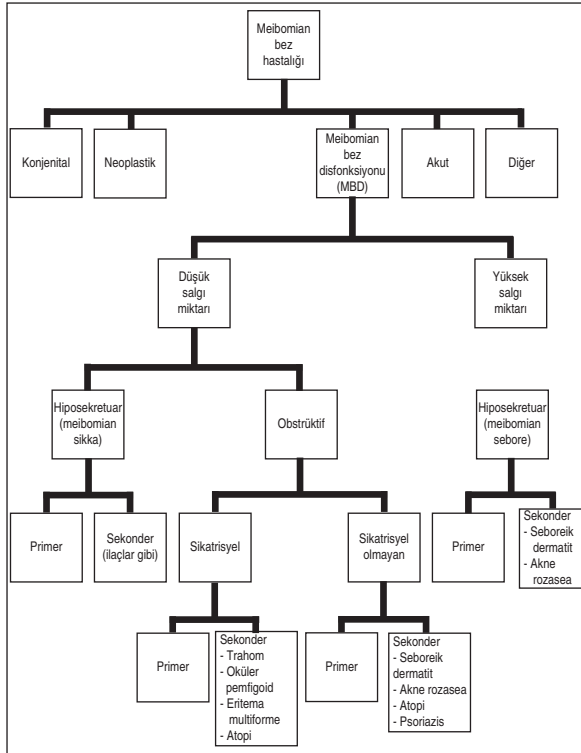
TABLO 1: Mathers ve ark.nın 1991 yılında yaptığı kronik blefarit sınıflandırması.

	Meibomian bez sekresyonu ve morfolojisi	Gözyaşı osmolaritesi	Schirmer test skoru
Seboreik MBD	Hipersekresyon/normal bez morfolojisi	Düşük veya normal	Normal sınırlarda
Obstrüktif MBD	Hiposekresyon/meibografide bez sayısında azalma	Yüksek	Normal sınırlarda
Sikka ile birlikte obstrüktif MBD	Hiposekresyon/meibografide bez sayısında azalma	Yüksek	Düşük
İzole sikka	Normal bez morfolojisi	Yüksek	Düşük

Orjinalinden kısmen değiştirilerek adapte edilmiştir.



ŞEKİL 1: 2003 yılında Foulks ve Bron tarafından yayımlanan meibomian bez hastalığı sınıflandırması.



ŞEKİL 2: Gözyaşı Tabakası ve Oküler Yüzey Topluluğu [Tear Film and Ocular Surface Society-(TFOS)]'nin yürüttüğü ve yakın zamanda sonuçları yayımlanmış olan Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu Tanımlama ve Sınıflandırma Komitesinin önerdiği sınıflandırma şeması (Orjinalinden kısmen değiştirilerek adapte edilmiştir).

ve duktal yapının etrafında yoğun bir miyelinsiz sinir lifi ağının mevcut olduğu gösterilmiştir.²¹ Androjen, östrojen ve progesteron gibi hormonların yanı sıra, all-*trans* retinoik asit ve büyüme faktörleri de meibomian bez epitelyal hücrelerinin salgı miktarı üzerine etki etmektedir.²² Androjenler, lipogenezi arttırıp keratinizasyonu baskıladığından, eksikliğinde MBD ve evaporatif tipte kuru göz gelişir.²² Östrojen ise tam tersi bir etki ile lipid üretimini baskılar. Progesteron da östrojene benzer bir etki göstererek meibomian bezlerde protein ve makromoleküllerin sentezini baskılamaktadır.²³ Akne tedavisinde de kullanılan retinoik asit, meibomian bez asiner hücrelerinde atrofi ve nekroza, duktuslarda keratinizasyon ve kalınlaşmaya ve bunun sonucunda MBD ve evaporatif tipte kuru göz oluşumuna yol açmaktadır. Epidermal büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin meibomian bez sekresyonu üzerine olumlu etkisi olduğu bilinmektedir.²²

Hiperkeratinizasyon, asiner atrofi, inflamasyon ve bakteriler ile enfeksiyon, MBD patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Hiperkeratinizasyon, obstrüktif MBD'nin en önemli nedenidir ve inflamasyon olmaksızın bezlerde dilatasyon ve atrofiye yol açmaktadır. Epitelyal keratinizasyonu arttıran faktörler arasında ileri yaş, hormonal değişiklikler, ilaç ve kimyasalların toksik etkileri, meibomian lipidlerin yıkım ürünleri, epinefrin içeren göz damlaları ve kontakt lens kullanımı gibi dış etkenler sayılabilir.^{17,24-26} Hiperkeratinizasyona bağlı obstrüktif MBD, ilk kez Korb ve Henriquez tarafından kuru göz ile ilgili minimal veya geçici semptomları bulunan ve kontakt lens kullanımı nedeni ile semptomatik hâle gelmiş bir hasta grubunda tanımlanmıştır.¹ Bu hastalarda, manuel olarak meibomian bez içeriğinin ekspresyonu sağlandığında, deskuame epitel hücreleri ve kalınlaşmış meibomdan oluşmuş hiperkeratotik kümeleri içeren bir salgı görülmüştür. Tıkaçlar uzaklaştırıldığında ise gözyaşı tabakasının normale döndüğü ve kontakt lens toleransının arttığı gösterilmiştir. Tıkalı bezlerin histolojik incelemesinde, santral duktusun, hücre debrisleri ve sebace materyal nedeni ile dilate olduğu görülmüştür.

Hiperkeratinizasyon ve obstrüksiyon ile seyreden MBD, meibomian bezlerde karşılaşılan en sık

patoloji olsa da, bezin dejeneratif, atrofik bir süreçten geçerek ilerleyici bir yıkım sonucu fonksiyon kaybına uğrayabildiği de bilinmektedir. Asiner dejenerasyon ve atrofi, sürekli üretilen salgının stazı nedeni ile, intraglandüler basıncın artması sonucu gelişebilmektedir. Aynı zamanda, ilerleyen yaş ile diğer organlarda olduğu gibi, meibomian bezlerde de atrofi meydana gelmektedir.²⁷ Aktif yağ salgılayan bezlerin sayısında, 20-80 yaşları arasında yarı yarıya düşüş meydana geldiği gösterilmiştir.²⁸ Asiner atrofi ile ilişkili olarak, bazal membranda kalınlaşma da histolojik incelemelerde sıklıkla görülmektedir.²⁹

MBD'de inflamasyon ve bakteriler ile enfeksiyonun varlığı ve tanımı tartışmalıdır. Meibomian bezlerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığına değinen birkaç çalışma mevcuttur. İn vivo konfokal mikroskopi ile yapılan bir çalışmada, obstrüktif MBD hastalarında periglandüler inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmış ve bu infiltrasyon topikal levofloksasin, florokinolon ve oral minosiklin tedavisi ile ortadan kaldırılmıştır.³⁰ Ancak, histopatolojik incelemelerin yapıldığı başka çalışmalarda da kistik dilatasyon ve asiner atrofi görülen örneklerde inflamatuvar hücre infiltrasyonuna rastlanmamıştır.^{31,32} Bunun yanı sıra, konfokal mikroskopi ile inflamatuvar hücre ayrımının, histolojik incelemelerde olduğu kadar ayrıntılı yapılamayacağı da akılda tutulmalıdır.^{29,31} MBD patogenezinde bakterilerin rolü de tartışmalıdır, ancak kronik blefaritte koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve *Propionibacterium acnes* gibi kommensal bakterilerin kapak kenarındaki sayılarının arttığı bilinmektedir.³³ Patogenezinde, bakteriler ile aktif enfeksiyondan çok, lipaz ve toksinler gibi bakteri ürünleri rol oynamaktadır. Bakteriye lipazlar, meibumun lipid içeriğini değiştirerek gözyaşı tabakasının stabilitesinin bozulmasına ve evaporatif kuru göz ile birlikte oküler yüzey inflamasyonunun gelişimine yol açmaktadır.³³

Sonuç olarak yaş, cinsiyet, hormonal etkileşimler ve kontakt lens kullanımı gibi çevresel faktörler patogenezin üzerinde etkilidir ve MBD patofizyolojisi ilerleyici bir süreci kapsamaktadır. Hiperkeratinizasyon ve obstrüksiyon, patofizyolojinin merkezinde bulunmaktadır. Obstrüksiyon,

oküler yüzeyde lipid miktarının azalmasına ve evaporatif kuru göze yol açmanın yanı sıra, bez içinde salgının birikimi nedeni ile duktal ve asiner dilatasyon ve sonuç olarak asiner atrofi ile birlikte hiposekresyona neden olmakta ve böylece kırılması gereken bir döngü ortaya çıkmaktadır.

MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

MBD sıklığının belirlenmesi için yapılmış nüfus tabanlı çalışmalarda, prevalans %3,5-%69,3 arasında olacak şekilde, belirgin bir değişkenlik göstermektedir.³⁴⁻³⁹ Bu çalışmalara bakıldığında en dikkat çekici özellik, Asya nüfusunda MBD sıklığının beyaz ırka göre belirgin şekilde daha yüksek olmasıdır. Beyaz ırkta yapılan çalışmalarda hastalığın sıklığı %3,5-%19,9 olarak bildirilirken, Bangkok, Beijing ve Japonya'da yapılan araştırmalarda hastalık sıklığı sırasıyla %46,2, %69,3 ve %61,9 olarak bildirilmiştir.^{34,35,37-39} Bu çalışmalarda bulunan sıklıkların gösterdiği değişkenlik, çalışmalarda kullanılan tanımlar ve hastaların yaş gruplarının birbirinden farklı olmasına bağlıdır.

MBD için belirlenmiş risk faktörleri, "Uluslararası Meibomian Bez Disfonksiyonu Çalışma Grubu Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri Belirleme Komitesi" raporunda üç grupta incelenmiştir: Oftalmik, sistemik ve terapötik risk faktörleri.⁴⁰ Oftalmik risk faktörleri arasında aniridi, kronik blefarit (ön veya arka), kontakt lens kullanımı, demodeks infestasyonu, gevşek kapak sendromu, dev papiller konjonktivit, iktiyozis, Salzmann nodüler dejenerasyonu ve trahom sayılmıştır. Sistemik risk faktörleri ise; başta ileri yaş olmak üzere, rozasea, androjen yetmezliği gibi hormonal bozukluklar, Sjögren sendromu, Stevens-Johnson sendromu, atopi, sikatrisyel pemfigoid ve ektodermal displazi olarak sıralanmıştır. İleri yaş ile MBD sıklığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı kesitsel bir çalışmada, 177 hastanın 354 gözünde; meibomian bez, oküler yüzey epiteli ve gözyaşı tabakasının fonksiyonları ile kapak kenarı anatomisi değerlendirilmiştir.⁴¹ Elli yaş ve altında sadece birkaç hastada belirgin kapak kenarı ve meibomian bez anomalisi saptanırken, 50 yaşın üzerinde bu sıklığın belirgin olarak arttığı görülmüştür.

Androjenler gibi seks hormonlarının, vücuttaki tüm sebace bezlerin gelişim ve lipid üretimi üzerine kontrolü olduğu bilindiği gibi, meibomian bezler üzerine de benzer etkileri mevcuttur. Sullivan ve ark., antiandrojen tedavisi alan hastalardaki androjen eksikliğinin, MBD, gözyaşı film tabakası instabilitesi ve kuru göz belirtileri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.⁴²

Sjögren sendromu (SS), tükürük ve gözyaşı bezi gibi ekzokrin bezleri etkileyerek, aköz yetmezliği ile karakterize kuru göze neden olan otoimmün bir hastalıktır. Shimazaki ve ark., SS tanısı almış ve almamış kuru göz hastalarında meibomian bez obstrüksiyonu sıklığına bakmış ve SS hastalarında SS olmayan hastalara göre daha yüksek oranda ciddi obstrüksiyona rastlamışlardır.⁴³ Bu çalışma, SS hastalarında sıklıkla tabloya MBD'nin de eşlik ettiğine ilk kez dikkat çekmiştir.

Rozasea hastalarında göz tutulum sıklığı %8-%50 arasında değişmekte ve göz tutulumu olan hastaların %90'ında MBD'yi de içeren kapak değişiklikleri görülmektedir. Stevens-Johnson sendromunda da kronik oküler tutulum bulguları mevcut olabilir. Meibomian bez tutulumu, oküler bulguları mevcut olan hastaların ortalama %80'inde görülmektedir.⁴⁰

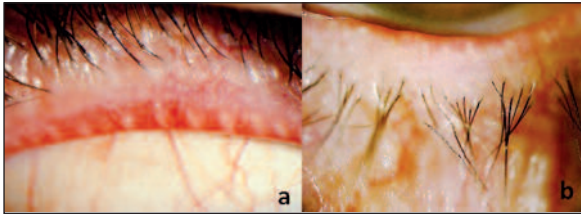
MBD için belirlenmiş terapötik risk faktörleri arasında antiandrojen, antidepressan ve antihistaminik ilaçlar, akne tedavisinde kullanılan retinoik asit, benign prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanılan ilaçlar ve postmenopozal hormon tedavisi sayılmaktadır.⁴⁰ Retinoik asit dışında, kuru göz ile ilişkili oldukları bilinen bu ilaçların, meibomian bez yapısı üzerine etkileri direkt olarak araştırılmamıştır. Ancak, retinoik asit kullanımı ile anormal meibomian bez sekresyonu, meibomian bez atrofi, kısalmış gözyaşı kırılma zamanı, artmış gözyaşı osmolaritesi ve kuru göz semptomlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir.⁴⁴ Yukarıda sayılan ilaçların tersine, omega-3 yağ asitleri diyetle dâhil edildiklerinde, meibomian bez fonksiyonlarını düzenleyebilmektedir. Mascai'nin randomize, plasebo kontrollü ve çift-kör klinik çalışmasında, blefarit ve basit obstrüktif MBD bulunan hastalarda, 12 aylık omega-3 alımı sonrasında, gözyaşı kırılma za-

manı, oküler yüzey hastalığı indeksi skorları ve meibum skorlarında plasebo grubuna göre anlamlı bir artış saptanmıştır.⁴⁵

MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONUNUN GÜNCEL TANI VE TEDAVİSİ

MBD tanısı, etkilenmiş bir tek meibomian bezin gösterilmesi ile konulabileceği hâlde, klinik olarak anlamlı hastalıkta birden fazla bezde tutulum mevcuttur. Bu nedenle tanıda, niceliksel ve niteliksel yöntemlerin birlikte kullanılması gerekir. Hastalar, tutulumun ağırlığına göre semptomatik veya asemptomatik olabilirler. Semptomlar MBD'nin kendisine bağlı olabileceği gibi, ikincil olarak meydana gelmiş kuru göz ve oküler yüzey hasarına bağlı da ortaya çıkabilir. Başvuruda en sık karşılaşılan belirtiler, gözlerde yanma, batma ve kaşıntı, kapaklarda kızarıklık ve şişliktir. Şüphelenilen olgularda, yukarıda sayılmış olan risk faktörleri açısından detaylı sorgulama faydalı olacaktır. Muayenede kapak kenarlarının dikkatle incelenmesi ile görülebilecek bulgular, meibomian orifis tıkaçları ve yapı bozuklukları, kapak kenarı şekil bozuklukları, mukokutanöz birleşim yerinin anterior veya posteriora yer değiştirmesi, telenjiektaziler, kapak kenarı arka sınırında artmış damarlanma ve bezlerde kistoid değişikliklerdir (Resim 1a, b). Oküler yüzeyde ise kuru göz gelişimine bağlı bulgular ve oküler yüzey hasarı görülebilir. Alt veya üst kapak orta kısmında bulunan bezler üzerine parmak ile basınç uygulayarak bez içeriğinin boşaltımına ve salgının kalitesine bakılması, her hastanın rutin muayenesinde uygulanması gereken bir çeşit tarama testidir. MBD ile ilişkili kuru gözün tanısı için öncelikle kuru gözü olan hastaların belirlendiği ve daha sonra MBD'ye bağlı evaporatif kuru göz ile aköz yetmezliğin ayrımının yapıldığı ve hastalığın evrelendirildiği iki aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir.⁴⁰ Bu amaçla aşağıdaki testler sırasıyla uygulanabilir:

1. Semptom sorgulama ve derecelendirme testlerinin uygulanması. Bunlardan en sık kullanılanı "Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI)" skorlamasıdır. Oküler yüzey hastalığının ciddiyetini belirlemek açısından ülkemizde de geçerliliği



RESİM 1: Meibomian bez disfonksiyonunda kapak kenarında görülebilecek bulgular. **a)** Meibomian orifis tıkaçları ve yapı bozuklukları, telenjektaziler, kapak kenarı arka sınırında artmış damarlanma ve bezlerde kistoid değişiklikler. **b)** Kapak kenarı şekil bozuklukları.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

onaylanmış ve dilimize çevrilmiş bir testtir. MBD’de semptomlar farklı olabilsede, bu test hastalığın takibinde ve progresyonun belirlenmesinde kullanılabilir.

2. Göz kırpma sıklığının değerlendirilmesi ve iki kırpma arasındaki sürenin not edilmesi (kırpma intervali).

3. Alt kapak gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçülmesi.

4. Gözyaşı osmolaritesinin ölçülmesi.

5. Floresein kullanılarak gözyaşı kırılma zamanının ölçülmesi. Gözyaşı kırılma zamanının kırpma intervaline oranı, “Oküler Koruma İndeksi” olarak adlandırılır.⁴⁶ Bu değer <1 olması patolojiktir ve bu değer düştükçe gözyaşı filmi instabilitesinin ciddiyeti artar.

6. Floresein ile korneal boyanma ve lizamin yeşili ile konjonktival boyanmanın değerlendirilmesi.

7. Schirmer testinin yapılması.

8. Meibomian bezlerin değerlendirilmesi.

a. Kapak morfolojisinin değerlendirilmesi.

b. Dijital basınç ile meibum çıkışının ve kalitesinin değerlendirilmesi.

c. Meibografi (in vivo transillüminasyon tekniği kullanılarak meibomian bez morfolojisinin değerlendirildiği bir test) ile bez kaybının derecelendirilmesi.

Kuru göz ile ilişkili testlerde gözyaşı akım ve hacmi normal sınırlarda ise evaporatif bir kuru göz durumundan bahsedilebilir ve bu durumda meibomian bez morfoloji ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile MBD’nin varlığı ve ciddiyeti belirlenebilir.

dirilmesi ile MBD’nin varlığı ve ciddiyeti belirlenebilir.

Meibometri, interferometri, evaporimetri, florofotometri ve meniskometri daha çok akademik araştırma amaçlı uygulanan tanısal testlerdir. Meibometri, durağan hâldeki kapak kenarında, meibomian lipid miktarını ölçen ve ilk kez 1993 yılında tanımlanmış bir testtir.⁴⁷ İnterferometri, optik prensipler kullanılarak gözyaşı lipid tabakasının görüntülenmesini sağlayan bir testtir. Florofotometri, göz yüzeyine uygulanmış bir boyanın kaybolma hızının ölçülmesi prensibine dayanan ve gözyaşı üretimi, yenilenme hızı ve hacmini ölçen bir testtir. Evaporimetri, oküler yüzeyden gözyaşı evaporasyon hızını ölçer. Meniskometri ise gözyaşı menisküsünün yükseklik, yarıçap ve hacminin objektif ölçümünü sağlar.

MBD, oküler iritasyon, görme keskinliği değişiklikleri, oküler cerrahi sonrası enfeksiyon riskinde artış ve kontakt lens intoleransı ile sonuçlanabileceğinden, mutlaka uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tedavide amaç, meibomian bez salgısının düzenlenmesi, kapak hijyeninin sağlanması, kapaktaki bakteriyel yükün azaltılması, oküler iritasyon ve inflamasyonun önlenmesi ve gözyaşı film tabakası stabilitesinin sağlanmasıdır. Tedavi seçenekleri arasında sıcak kompres ve masaj ile kapak hijyeninin sağlanması, topikal antibiyotikli damla ve merhemler, sistemik antibiyotikler, topikal suni gözyaşı preparatları, kısa dönem topikal kortikosteroidler ve topikal siklosporin A kullanımı sayılabilir.⁴⁸ Hastalığın kronik doğası nedeniyle, tedavi ve bakımın sürekli olması gerektiği konusunda hasta bilgilendirilmeli ve Stevens-Johnson sendromu, atopi ve sikatrisyel pemfigoid gibi eşlik edebilecek ilişkili hastalıklar da aynı zamanda tedavi edilmelidir.

Tedavi, hastalığın ağırlığına ve evresine uygun olarak düzenlenmelidir. “Meibomian Bez Disfonksiyonu Uluslararası Çalışma Grubu”, hastalığı meibomian bez bulguları, belirtilerin şiddeti ve oküler yüzey bulgularına göre, dört evreye ayırmış (Tablo 2) ve her evre için uygun tedavi seçeneklerini sıralamıştır.⁴⁹ Evre 1’de ilk yapılması gereken, hastanın MBD hakkında bilgilendirilmesidir. Beslenme alışkanlıkları, ev ve iş ortamındaki

nem düzeyi ve bazı sistemik ilaçların hastalık üzerine etkisi ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Bu aşamada sıcak pansuman ve kapak masajı ile kapak hijyeninin sağlanması gerekebileceği de akılda tutulmalıdır. Evre 2'de hastaya yaşadığı ortamdaki nem miktarını ve diyet ile omega-3 alımını arttırması önerilir. Günde bir veya iki kez, en az 4 dakika olacak şekilde kapaklara sıcak tatbiki ve sonrasında sekresyonların dışarı atılmasını sağlayacak şekilde kapak masajı yapılması önerilir. Bunların yanında, tercihen prezervansız suni gözyaşı preparatları, topikal azitromisin ve topikal lipozomal spreyler kullanılır. Evre 3'te, yukarıda sayılanlara ek olarak oral tetrasiklin türevleri, oral azitromisin, yatmadan önce kullanılacak jel formunda suni gözyaşı preparatları ve gerekirse kuru göz için antiinflamatuvar tedavi önerilir. Evre 4'te ise diğer evrelerde kullanılan tedavilerin tamamı ile birlikte, kuru göz ve oküler yüzey inflamasyonu tedavisi için antiinflamatuvar ajanlar verilmelidir.

SICAK PANSUMAN, MASAJ VE KAPAK HİJYENİ

MBD tedavisinde ilk adımdır, ancak hasta uyumu genellikle düşüktür. MBD olan hastalarda meibum lipidlerinin erime noktası daha yüksektir. Normal bireylerde erime noktası 32°C iken, MBD olan hastalarda bunun 35°C'ye yükseldiği gösterilmiştir.⁵⁰ Bu durumda sıcak uygulamasının patolojik meibumun erime ve salınımını kolaylaştıracağı düşünülebilir. Obstrüktif MBD'de 5 dakika sıcak kompres (40°C) uygulaması ile gözyaşı lipid tabakası kalınlığında %80 artış ve 15. dakikada ek %20 artış saptanmıştır.⁵¹ Son zamanlarda, kapak kenarına sıcak uygulamasını kolaylaştıran ve standardize eden

yeni bir ısıtıcı gözlük kullanılabilmektedir. Bu özel gözlüğün (Blephasteam® Laboratoires Thea, Clermont, Fransa) sıcak kompres uygulamasına göre daha etkili olduğu, sabit ısı uygulaması sayesinde görme keskinliği, limbal kızarıklık ve kapak kızarıklığında anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.⁵² Mekanik kapak kenarı masajı akıcı hâle gelmiş sekresyonun dışarı atılmasını sağlamaktadır. Hasta, masajı nasıl yapacağı konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Kirpik ve kapak kenarı temizliği ile birlikte uygulanan masajın MBD'de gözyaşı kırılma zamanını arttırdığı gösterilmiştir.⁵³ Sıcak kompres ve masaj sonrası üçüncü adım ise bebe şampuanı veya hipoallerjenik hazır ürünlerle kapak temizliğinin sağlanması yoluyla sekresyonların uzaklaştırılmasıdır.

Lipiflow® Termal Pulsasyon Sistemi (TearScience, Inc., Morrisville, NC, ABD), son dönemde güncel olan yeni bir tedavi aracıdır. Bu alet, iki ayrı üniteden oluşmaktadır. Bir yandan üst ve alt palpebral konjonktival yüzeylere ısı verirken, diğer taraftan, eş zamanlı olarak göz kapağı cildine de pulsatil basınç uygulamakta, bu sayede tıkanmış olan meibomian bez içeriklerinin dışarı salınmasına yardımcı olmaktadır. Bir kez uygulanan 12 dakikalık tedavi protokolü ile MBD belirti ve bulgularında anlamlı bir düzelme sağlandığı ve bu iyilik hâlinin bir yıla kadar uzayabildiği gösterilmiştir.⁵⁴

TOPIKAL ANTİBİYOTİKLER

MBD'de keratinizasyon artışı, hücre debrislerinin birikimi, anormal lipidlerin mevcudiyeti nedeni ile, kapak kenarı bakteri kolonizasyonu için daha

TABLO 2: Meibomian Bez Disfonksiyonu Uluslararası Çalışma Grubu'nun önerdiği MBD evrelendirmesi.*

Evre	Meibomian bez disfonksiyonu	Belirtiler (oküler iritasyon, kaşıntı, fotofobi)	Korneal boyanma
1	+ (Sekresyon kalitesi ve salgı miktarında minimal değişiklik)	Yok	Yok
2	++ (Sekresyon kalitesi ve salgı miktarında hafif değişiklik)	Minimal-Hafif	Yok-Sınırlı düzeyde
3	+++ (Sekresyon kalitesi ve salgı miktarında orta dereceli değişiklik)	Orta	Hafif-orta (daha çok periferik ve inferior)
4	++++ (Sekresyon kalitesi ve salgı miktarında ciddi değişiklik)	Belirgin-günlük aktiviteleri engelleyecek düzeyde	Belirgin (santral boyanma) (+/- konjonktival hiperemi ve filktenüller)
*Plus' hastalık Oküler yüzey veya kapakların eşlik eden hastalıkları			

*Orjinalinden kısmen değiştirilerek adapte edilmiştir. MBD: Meibomian bez disfonksiyonu.

uygun hale gelmekte ve koagülaz negatif stafilkoklar, *S. aureus*, *P. acnes* gibi bakterilerin kolonizasyonu artmaktadır. Klinik bulguların çoğu, kapak kenarında kolonize olmuş bakterilerin neden olduğu toksik bakteriyel lipaz üretimi, proinflatuar sitokin artışı, matriks metalloproteinaz artışı ve makrofaj aktivasyonuna bağlıdır. MBD’de sıklıkla kullanılan topikal antibiyotikler fusidik asit, metranidazol, aminoglikozidler, florokinolonlar ve makrolidlerdir. Fusidik asit, bakteri protein sentezini inhibe eder ve gram pozitif bakteriler üzerine etkilidir. Rozasea ile birlikte görülen blefaritin tedavisinde, hastaların %75’inde semptomlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir.⁵⁵ Metranidazol, anaerobik bakterilerde DNA ve nükleik asit sentezini bozar ve bakterisidal etkilidir. %1’lik dermatolojik preparatı Rozasea tedavisi için “Food and Drug Administration (FDA)” onayı almıştır. Florokinolonlar, DNA-giraz inhibisyonu ile bakteri DNA sentezini engellemektedir. Geniş bir gram negatif ve gram pozitif etki spektrumu ve düşük yüzey toksisitesi mevcuttur, ancak direnç gelişimi riski nedeni ile blefarit tedavisinde kullanımları sınırlı tutulmalıdır. Aminoglikozidler, bakteriyel protein sentezini inhibe ederler ve daha çok gram negatif bakteriler üzerine etkilidirler. Uzun süreli kullanımda yüzey toksisitesi nedeni ile konjonktival hiperemi, keratopati ve psödomembranöz konjonktivite neden olabilmektedir. Makrolidler bakteriyel protein sentezini inhibe etmektedir. Antibakteriyel etkinliğin yanı sıra immünomodülatuar ve antiinflamatuvar etkinlikleri mevcuttur. İnterlökin (IL)-6, IL8 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflatuar sitokin salınımını, nötrofil adezyonunu ve kemotaksisini inhibe etmektedir.⁵⁶ Bunlardan eritromisin, ilk kuşak makrolidlerdendir. Direnç gelişimi mevcudiyeti ve suda çözünürlüğünün düşük olması nedeni ile topikal kullanımı yoktur. Azitromisin ise daha yeni kuşak bir makroliddir. Etki spektrumu daha geniş ve doku penetrasyonu daha iyidir. Topikal uygulanan %1’lik azitromisin ile yedi günlük tedavi sonrası ilacın konjonktiva, kornea ve özellikle kapaklarda yüksek konsantrasyonlara eriştiği ve uzun süre kalıcı olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Blefarit tedavisinde dört hafta boyunca aralıksız topikal %1

azitromisin tedavisi uygulanan çok-merkezli bir çalışmada, 29 gün sonunda, başlangıca göre meibomian bez tıkaçları, kapak kenarı hiperemisi ve palpebral konjonktival hiperemide anlamlı azalma saptanmış ve bulgulardaki düzelmenin, tedavi sonrası dört hafta boyunca devam ettiği görülmüştür.⁵⁸

SİSTEMİK ANTİBİYOTİKLER

MBD’de kullanılan sistemik antibiyotikler tetrasiklin türevleri ve makrolidlerdir. Tetrasiklinler bakteriyostatik antibiyotiklerdir. MBD ve akne rozasea tedavisinde özellikle antiinflamatuvar ve lipid-düzenleyici etkileri nedeni ile tercih edilmektedir. Tetrasiklinler bakteriyel lipaz üretimini baskılayarak, kapak kenarı ve oküler yüzeye proinflatuar serbest yağ asitleri ve digliseridlerin salınımını engellemektedir.⁵⁹ Aynı zamanda, matriks metalloproteinazlar ile birlikte nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarını da inhibe ederek antiinflamatuvar etki sağlamaktadır. Oksitetrasiklin veya tetrasiklin 1-4x250 mg, doksisisiklin ve minosiklin ise 2x50-100 mg dozunda kullanılmaktadır. Minosiklin, lipofilitesi en yüksek olan tetrasiklin türevidir ve dokularda yüksek konsantrasyona erişebildiğinden antibakteriyel etkinliği diğerlerinden daha belirgindir.⁴⁹ Eritromisin ve azitromisin gibi makrolidler, tetrasiklinlerin yan etkileri nedeni ile kullanılmadıkları durumlarda ve dokuz yaşından küçük çocuklarda görülen pediatrik akne rozaseanın tedavisinde kullanılabilir.⁶⁰

SUNİ GÖZYAŞI PREPARATLARI

MBD, aköz yetmezliğin de eşlik edebildiği evaporatif kuru göz oluşumuna neden olmakta, sonuç olarak hiperosmolarite ve oküler yüzey inflamasyonu meydana gelmektedir. Tedavide mümkün olduğunca prezervansız ve yüksek viskoziteli ajanlar tercih edilmektedir. Suni gözyaşı preparatları, oküler yüzeyden toksin ve debris uzaklaştırarak, inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu düşürmekte ve oküler yüzeyi nemlendirmektedir. Sonuç olarak, oküler irritasyon ve yabancı cisim hissi azaltmakta, görme kalitesi artmaktadır.

TOPİKAL LİPİD PREPARATLARI

Lipid tabakasının düzenlenmesi ve gözyaşı film stabilitesinin artırılması amacıyla lipid içeren damla-

lar, lipozomal spreyler ve emülsiyon tipi damlalar denenmiş, ancak uygulama sonrası meydana gelen bulanık görme nedeni ile kullanımları yaygınlaşmamıştır. Son yıllarda piyasaya sürülen yeni formüller daha iyi tolere edilebilmekte, ancak ülkemizde bulunmamaktadır. MBD tedavisinde kullanılan antibiyotikli merhemlerin içinde bulunan lipidler, aynı zamanda gözyaşı lipid tabakasının yeniden oluşmasına ve kuru göz ile ilgili belirti ve bulguların düzelmesine de katkıda bulunabilmektedir.⁴⁹

TOPİKAL KORTİKOSTEROİDLER

Topikal kortikosteroid kullanımı, özellikle akut alevlenmelerde ve marjinal hipersensitivite keratiti gibi inflamatuvar komplikasyonlarda endikedir. Şalazyonların tedavisinde intralezyonel olarak uygulanabilmektedir. Katarakt ve glokom gelişimi gibi bilinen yan etkileri nedeni ile uzun süreli kullanımlarından kaçınılmalıdır. Antibiyotik-kortikosteroid kombine preparatları ile kısa süreli tedavi mümkündür.

TOPİKAL SİKLOSPORİN A

Siklosporin gibi kalsinörin inhibitörleri, T-lenfosit aktivasyonunu engelleyerek (IL2↓) inflamasyonu baskılamaktadır. Uzun süreli kullanımda kortikosteroidlere benzer yan etkiler görülmediğinden, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisi için uygun seçeneklerdir. MBD ile birlikte görülen oküler yüzey inflamasyonunu baskılamaktadır. Topikal siklosporinin, inflamatuvar kuru göz hastalığında gözyaşı üretimini arttırmak amacıyla kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Literatürde, MBD ve rozasea tedavisinde kullanımı ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. Perry ve ark.nın yaptığı çalışmada, MBD hastalarının topikal %0,05 siklosporin ile üç aylık tedavisi sonucunda, kapak kenarı hiperemisi, düzensizliği ve telenjektatik damarların görünümünde anlamlı derecede azalma saptanmıştır.⁶¹ Meibomian bez tıkaçlarında ikinci aydan itibaren azalma meydana geldiği görülmüştür. Diğer bir çalışmada ise posterior blefariti olan 30 hastada, siklosporin ile tobramisın-deksametazon kombinasyonunun etkinlikleri karşılaştırılmıştır.⁶² Üç aylık tedavinin sonunda, siklosporin

grubunda daha fazla olacak şekilde, her iki grupta da Schirmer skorlarında ve meibomian bez sekresyon kalitesinde başlangıca göre artış saptanmıştır.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi, genellikle sadece MBD komplikasyonlarının yönetiminde gerekli hâle gelmektedir. MBD; konjonktivaşalazis, entropiyon, ektropiyon ve horizontal kapak gevşekliği gibi bazı patolojiler ile ilişkili olabilmekte ve bunların cerrahi tedavisi ile MBD, daha kolay kontrol edilebilmektedir. Örneğin; horizontal kapak gevşekliği düzeltildiğinde, kapak hareketleri ile meydana gelen mekanik pompa kuvveti daha etkili olduğundan, meibumun dışa atılımı da kolaylaşacaktır. MBD ile ilişkili şalazyon veya trikiyazis meydana geldiğinde, yine uygun cerrahi girişimler ile tedavi edilmelidirler.

Yakın zamanda, MBD tedavisinde, intraduktal probing yöntemi tanımlanmıştır. Yirmi beş hastanın dâhil edildiği bir çalışmada, tedavi sonrası kısa dönem semptomatik rahatlama oranı yüksek olarak bildirilmiştir.⁶³ Konvansiyonel tedaviye yanıtızsız rozasea, MBD ve oküler yüzey inflamasyonu bulunan 10 hastanın 40 kapağına intraduktal probingin uygulandığı diğer bir çalışmada ise postoperatif birinci ve altıncı aylarda yapılan OSDİ skorlamalarında başlangıca göre anlamlı düzelme saptanmıştır. Hastaların dokuzu cerrahi tedavi sonrası doksisisiklin kullanımını kesebilmiş ve tamamı kullandıkları suni gözyaşı miktarında azalma bildirmişti.⁶⁴

SONUÇ

MBD, sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini düşüren bir oküler patolojidir. Patofizyolojide birçok faktör rol oynamakta, ve hastalığın seyri genellikle ilerleyici bir süreci kapsamaktadır. Tedavi, hasta uyumu yetersizliği ve tedavinin uzun süreli olması nedeniyle sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanır. Tedaviye başlamadan, hastalığın kronik doğası ve yapılması gereken yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Hastalığın evresine uygun bir tedavi başlanmalı ve eşlik edebilecek hastalıklar araştırılarak, eş zamanlı tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Korb DR, Henriquez AS. Meibomian gland dysfunction and contact lens intolerance. *J Am Optom Assoc* 1980;51(3):243-51.
2. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf* 2003;1(3):107-26.
3. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye (Lond)* 1991;5(Pt4):395-411.
4. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology* 1993;100(3):347-51.
5. Mathers WD, Lane JA. Meibomian gland lipids, evaporation, and tear film stability. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:349-60.
6. Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol* 1995;113(10):1266-70.
7. Lee SH, Tseng SC. Rose bengal staining and cytologic characteristics associated with lipid tear deficiency. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):736-50.
8. Yokoi N, Mossa F, Tiffany JM, Bron AJ. Assessment of meibomian gland function in dry eye using meibometry. *Arch Ophthalmol* 1999;117(6):723-9.
9. Goto E, Monden Y, Takano Y, Mori A, Shimamura S, Shimazaki J, et al. Treatment of non-inflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. *Br J Ophthalmol* 2002;86(12):1403-7.
10. Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, Ishida R, Kojima T, Onguchi T, et al. Efficacy of a new warm moist air device on tear functions of patients with simple meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25(6):644-50.
11. Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. *Mol Vis* 2008;14:1263-71.
12. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, et al. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 2009;116(11):2058-63.
13. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, et al. Proposed diagnostic criteria for seborrheic meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(9):980-4.
14. Nelson JP, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1930-7.
15. Gifford S. Meibomian glands in chronic blepharconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1921;4:489-94.
16. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology* 1982;89(10):1173-80.
17. Arita R, Itoh K, Inoue K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Amano S. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. *Ophthalmology* 2009;116(3):379-84.
18. Landthaler M, Kummermehr J, Wagner A, Plewig G. Inhibitory effects of 13-cis-retinoic acid in human sebaceous glands. *Arch Dermatol Res* 1980;269(3):297-309.
19. Sullivan BD, Evans JE, Cermak JM, Krenzer KL, Dana MR, Sullivan DA. Complete androgen insensitivity syndrome: effect on human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1689-99.
20. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* 1989;69(2):383-416.
21. Perra MT, Serra A, Sirigu P, Turno F. Histochemical demonstration of acetylcholinesterase activity in human Meibomian glands. *Eur J Histochem* 1996;40(1):39-44.
22. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1938-78.
23. Suzuki T, Schirra F, Richards SM, Jensen RV, Sullivan DA. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1797-808.
24. Hykin PG, Bron AJ. Age-related morphological changes in lid margin and meibomian gland anatomy. *Cornea* 1992;11(4):334-42.
25. Kohno T, Ohnishi Y. [Histopathology of chronic meibomian gland abnormalities in experimental PCB-poisoned monkeys (in Japanese)]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1987;78(5):254-8.
26. Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(1):52-6.
27. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115(5):911-5.
28. Norn M. Expressibility of meibomian secretion. Relation to age, lipid precorneal film, scales, foam, hair and pigmentation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65(2):137-42.
29. Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea* 2002;21(7 Suppl):S70-4.
30. Matsumoto Y, Shigeno Y, Sato EA, Ibrahim OM, Saiki M, Negishi K, et al. The evaluation of the treatment response in obstructive meibomian gland disease by in vivo laser confocal microscopy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(6):821-9.
31. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 1982;94(3):383-7.
32. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. [Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1994;98(8):765-71.
33. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(4):486-91.
34. Schein OD, Muñoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124(6):723-8.
35. Lekhanont K, Rojanaporn D, Chuck RS, Vongthongsri A. Prevalence of dry eye in Bangkok, Thailand. *Cornea* 2006;25(10):1162-7.
36. Lin PY, Tsai SY, Cheng CY, Liu JH, Chou P, Hsu WM. Prevalence of dry eye among an elderly Chinese population in Taiwan: the Shihpai Eye Study. *Ophthalmology* 2003;110(6):1096-101.
37. Uchino M, Dogru M, Yagi Y, Goto E, Tomita M, Kon T, et al. The features of dry eye disease in a Japanese elderly population. *Optom Vis Sci* 2006;83(11):797-802.
38. Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23(3):688-93.
39. McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology* 1998;105(6):1114-9.
40. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, Tong L, Uchino M, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1994-2005.
41. Den S, Shimizu K, Ikeda T, Tsubota K, Shimamura S, Shimazaki J. Association between meibomian gland changes and aging, sex, or tear function. *Cornea* 2006;25(6):651-5.
42. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-22.

43. Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology* 1998;105(8):1485-8.
44. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Ac-cutane therapy. *Cornea* 1991;10(4):286-90.
45. Macsai MS. The role of omega-3 dietary supplementation in blepharitis and meibomian gland dysfunction (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:336-56.
46. Ousler GW 3rd, Hagberg KW, Schindelar M, Welch D, Abelson MB. The Ocular Protection Index. *Cornea* 2008;27(5):509-13.
47. Chew CK, Jansweijer C, Tiffany JM, Dikstein S, Bron AJ. An instrument for quantifying meibomian lipid on the lid margin: the Meibometer. *Curr Eye Res* 1993;12(3):247-54.
48. Evren Ö. [Approach to blepharitis and meibomian gland dysfunction treatment]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(8):43-6.
49. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):2050-64.
50. McCulley JP, Shine WE. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:319-26.
51. Olson MC, Korb DR, Greiner JV. Increase in tear film lipid layer thickness following treatment with warm compresses in patients with meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens* 2003;29(2):96-9.
52. Pult H, Riede-Pult BH, Purslow C. A comparison of an eyelid-warming device to traditional compress therapy. *Optom Vis Sci* 2012;89(7):E1035-41.
53. Paugh JR, Knapp LL, Martinson JR, Hom MM. Meibomian therapy in problematic contact lens wear. *Optom Vis Sci* 1990;67(11):803-6.
54. Greiner JV. Long term (12 month) improvement in meibomian gland function and reduced dry eye symptoms with a single thermal pulsation treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41(6):524-30.
55. Seal DV, Wright P, Ficker L, Hagan K, Troski M, Munday P. Placebo controlled trial of fusidic acid gel and oxytetracycline for recurrent blepharitis and rosacea. *Br J Ophthalmol* 1995;79(1):42-5.
56. Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S, Hrvacic B, Marjanovic N, Glojnaric I, et al. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;331(1):104-13.
57. Akpek EK, Vittitow J, Verhoeven RS, Brubaker K, Amar T, Powell KD, et al. Ocular surface distribution and pharmacokinetics of a novel ophthalmic 1% azithromycin formulation. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25(5):433-9.
58. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, Zink RC, Kowalski RP, Mah FS, et al. Multicenter open-label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. *Cornea* 2010;29(8):871-7.
59. Souchier M, Joffre C, Grégoire S, Bretillon L, Muselier A, Acar N, et al. Changes in meibomian fatty acids and clinical signs in patients with meibomian gland dysfunction after minocycline treatment. *Br J Ophthalmol* 2008;92(6):819-22.
60. Cetinkaya A, Akova YA. Pediatric ocular acne rosacea: long-term treatment with systemic antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2006;142(5):816-21.
61. Perry HD, Doshi-Carnevale S, Donnenfeld ED, Solomon R, Biser SA, Bloom AH. Efficacy of commercially available topical cyclosporine A 0.05% in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2006;25(2):171-5.
62. Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(1):47-53.
63. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2010;29(10):1145-52.
64. Wladis EJ. Intraductal meibomian gland probing in the management of ocular rosacea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012;28(6):416-8.