

Kirpikler: Anatomik ve Fizyolojik Özellikler, Kirpik Kaybı ve Trikomegali

Eyelashes: Anatomical and Physiological Features, Eyelash Loss and Trichomegaly: Review

Nilay DUMAN,^a
Reşat DUMAN,^b
Rahmi DUMAN^c

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar AD,
^bGöz Hastalıkları AD,
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar
^cGöz Hastalıkları Kliniği,
Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Bursa

Geliş Tarihi/Received: 26.01.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nilay DUMAN
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,
Afyonkarahisar,
TÜRKİYE/TURKEY
nilybayram@hotmail.com

ÖZET Kirpiklerin temel fonksiyonu gözü korumaktır. Bunun yanında kirpikler kozmetik açıdan da büyük öneme sahiptir. Kirpik foliküllerinin morfolojik, fizyolojik ve pigmentasyon özellikleri diğer kıl foliküllerinden farklılık gösterir. Kirpiklerin kaybı; konjenital sendromları, dermatolojik, oftalmolojik veya endokrinolojik hastalıkları, neoplazileri, entoksikasyonları ve travmatik nedenleri içeren çeşitli hastalıkların bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Kirpiklerin kaybı altta yatan nedene bağlı olarak, skarlı ya da skarsız olabilir. İzole bir bulgu olarak ortaya çıkabileceği gibi, kaş ya da saç kaybı ile birlikte olabilir. Trikomegali, konjenital durumlara, edinilmiş sistemik veya lokal hastalıklara veya çeşitli ilaçlara bağlı ortaya çıkabilir. Trikomegali, Oliver-McFarlane sendromu ve Cornelia de Lange sendromu olmak üzere iki konjenital sendromda tanımlayıcı diagnostik kriterler arasında yer almaktadır. Son yıllarda, trikomegali ile birlikteliği sık bildirilen ilaçlar arasında epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri ve topikal prostaglandin analogları yer almaktadır. Kirpiklerin ayrıntılı değerlendirilmesi altta yatan hastalıklara dair ipuçları sağlayabilir. Kirpiklerin kaybı veya trikomegali, psikolojik veya kozmetik açıdan oldukça rahatsız edici olabilir ve çeşitli oküler komplikasyonlarla birlikte görülebilir. Uygun ve etkin tedavi için altta yatan nedenlerin ve eşlik eden oküler patolojilerin doğru tespiti oldukça önemlidir. Tedavi yaklaşımı, hastanın isteğine, eşlik eden komplikasyonlara ve altta yatan hastalıklara göre belirlenmelidir. Bu çalışmada, kirpik foliküllerinin morfolojik ve fizyolojik özellikleri, kirpik kaybının ve trikomegalinin nedenleri ele alınarak, bu tür hastalara klinik yaklaşım önerileri sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kıl folikülü; kirpikler

ABSTRACT Main functions of eyelashes are to protect the eye. Besides this, they have also great importance in terms of cosmetic concern. Morphological, physiological and pigmentation features of eyelashes differ from other hair follicles. Loss of eyelashes may be the presenting feature of various diseases including congenital syndromes, dermatological, ophthalmological or endocrinological disorders, neoplasms, intoxications or traumatic causes. Loss of eyelashes may be scarring or non-scarring depending on the underlying etiology. It may occur as an isolated finding or copresent with eyebrow or hair loss. Trichomegaly may be associated with congenital conditions, acquired systemic or local diseases or various drugs. Trichomegaly is a defining diagnostic feature in two congenital syndromes; Oliver-McFarlane syndrome and Cornelia de Lange syndrome. In recent years, trichomegaly has been more frequently reported with epidermal growth factor inhibitors and topical prostaglandin analogs. Detailed examination of eyelashes may provide clues to underlying disorders. Loss of eyelashes or trichomegaly may be psychologically or cosmetically disturbing and may be associated with various ocular complications. Defining the underlying etiologies and associated ocular pathologies is quite important for proper and effective therapy. Treatment management should be determined according to patient's demand, associated complications and underlying disorders. In this review, morphological and physiological features of eyelash follicles and causes of eyelash loss and trichomegaly were evaluated and recommendations for clinical management of these patients were presented.

Key Words: Hair follicle; eyelashes

doi: 10.5336/ophthal.2015-43769

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(3):168-77

Kirpiklerin temel fonksiyonu, göze yabancı cisimlerin girmesini engelleyerek ve göz kırpmaya refleksininin başlatılmasını sağlayarak gözü korumaktır.¹ Ayrıca, kirpikler yıllarca güzellik kavramının bir parçası olarak kabul edilmiş, kalın ve uzun kirpiklerin kadınlarda güzellik kavramı ile ilişkili olduğu ve pozitif psikolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.¹ Saç folikülleri ile ilgili literatür oldukça geniş olmasına rağmen kirpik foliküllerine ait literatür bilgisi oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmada, kirpiklerin anatomik, fizyolojik özellikleri, saç folikülüne göre farklılıkları ele alınmış, ayrıca kirpik kaybına ve trikomegaliye neden olan durumlar gözden geçirilmiştir.

KİRPİKLERİN ANATOMİK VE FİZYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Embriyoda kirpik gelişimi 7-8. haftalar arasında gerçekleşmektedir.² Tüm kirpik folikülleri embriyogenez sırasında tamamlanır, sayısı doğumdan sonra artış göstermez.¹ Kirpik morfolojisi ve büyüme özellikleri etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir.³ Ortalama kirpik uzunluğu üst göz kapağında 8-12 mm, alt göz kapağında 6-8 mm arasında değişirken, ortalama kirpik sayısı üst göz kapağında 90-160, alt göz kapağında 75-80'dir.²

Kirpikler, pigmentasyon özellikleri, medulla içermeleri ve uzunlukları nedeni ile terminal kıl özellikleri taşımaktadır.¹ Kirpik foliküllerinde arktör pili kası yoktur. Kirpik folikülleri, Zeis ve Moll bezleri ile ilişkilidir. Zeis bezleri kirpik dibinde yer alan, yağlı salgı üreten sebace bezlerdir, kanalları kıl folikülünün ortasına açılır. Moll bezleri kirpik dibine yakın yerleşen modifiye apokrin bezlerdir.²

Kirpikler normal saç folikülüne kıyasla daha kısadır.² Ancak saça göre daha kalın ve daha koyu renklidir.² Kirpiklerin elektron mikroskopik özellikleri saç kılına benzer özellikler taşımakta; kirpik folikülü temel olarak kütikül, korteks ve medulla olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır.² Medulla kısmı oldukça kalındır ve kirpiklerin güçlü olmasını sağlar.²

Saç kılları günde 300-400 µm uzarken, kirpikler günde 120-150 µm uzar.¹⁻³ Kirpikler, saç foli-

külleri gibi anajen, katajen ve telojen evrelerinden oluşan kıl siklusuna sahiptir. Anajen evresinde aktif hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu gerçekleşmektedir. Anajen, kirpik foliküllerinde ortalama bir-dört ay sürer.^{1,2,4} Anajen uzunluğu kılın uzunluğunu belirler. Anajen sonrası folikül keratinositlerinde apoptozisin (programlı hücre ölümü) gerçekleştiği katajen evresi başlar, ortalama 15 gün sürer.^{1,2,4} Takibinde kirpik folikülleri dinlenme evresi olan telojen evresine girer. Bu fazda hücreler diferansiyasyon, proliferasyon ya da apoptozis sergilemez. Bu evre ortalama dört-dokuz ay sürer ve telojen-anojen geçişinde eski kılların dökülmesi gerçekleşir.^{1,2,4} Tüm foliküllerde olduğu gibi, kirpik folikülleri için de kıl siklusu senkronize değildir. Herhangi bir anda saçların %5-15'i telojende, %85-90'ı anajende; kirpik kıllarının ise yaklaşık %50'si telojende, %50'si ise anajen evresindedir.^{1,2,4} Kirpik foliküllerinde, saç foliküllerine kıyasla anajen evresi daha kısa, telojen evresi daha uzundur.¹ Anajenin daha kısa olması kirpiklerin saçlara kıyasla daha kısa olmalarına neden olmaktadır.

Kirpikler kıvrık yapıdadır.² Yapısal özellikleri düz ve kıvrıkcık saç arasında yer alır.² Kıvrılmanın nedeni olarak, bulbusta matriks hücrelerinin asimmetrik yerleşimi, bazal membran ve konnektif doku elementlerinin tüm kıl folikülü boyunca simmetrik dağılması gösterilmiştir.²

Kirpiklerin pigmentasyon özellikleri de normal saç folikülüne göre farklılıklar sergilemektedir. Kirpikler daha koyu renklidir ve yaşlanma ile birlikte saçlar beyazlarken, kirpiklerde beyazlama genellikle izlenmez veya çok ileri yaşlarda az miktarda izlenir (Resim 1).^{2,4} Saç folikülünde beyazla-



RESİM 1: Kaşlar ve saçlarda beyazlamaya rağmen korunmuş kirpik pigmentasyonu.

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

manın nedeni saç melanositlerinde, melanogenezi sağlayan ve sitoprotektif özellikler sergileyen tirozin-ilişkili protein-2 (TRP-2) enzim ekspresyonunun izlenmemesidir.⁵ Yakın zamanlı bir çalışmada, kirpik melanositlerinde TRP-2'nin yoğun eksprese edildiği ve bu yüzden de kirpiklerin yaşa bağlı be-yazlamadığı gösterilmiştir.²

Son yıllarda, dış kök kılıfında yer alan epidermal büyüme faktör reseptörleri (EGFR)'nin kıl büyümesinde kritik role sahip olduğu gösterilmiştir.⁶ Ayrıca, prostaglandinlerin de kıl folikül büyümesini stimüle ettikleri bilinmektedir.⁷

Kıl siklusunun, bazı biyolojik ve pigmentasyon özelliklerinin saç folikülüne göre farklılıklar göstermesi nedeni ile bazı ilaçların kirpikler üzerine etkisi saç foliküllerinden farklı olabilmektedir.

KİRPİK KAYBINA NEDEN OLAN DURUMLAR

Kirpik kaybı, "madarozis" olarak da adlandırılan, birçok nedene bağlı ortaya çıkabilen bir durumdur. Günümüzde madarozis aynı zamanda kaşların kaybı için de kullanılmaktadır.⁸ Kirpik kaybı, konjenital veya edinilmiş nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Dermatolojik, oftalmolojik, endokrinolojik hastalıklara, ilaçlara, neoplazilere, entoksikasyonlara veya travmatik nedenlere bağlı görülebilir (Tablo 1).⁸⁻¹¹ Bu durumların çoğu kaş ve kirpiklerin beraber kaybına neden olurken, bir kısmı sadece kirpik kaybına yol açmaktadır.

Konjenital kirpik kaybına neden olan durumlarda sıklıkla kaş tutulumu da izlenmektedir. Klinik bulguların çocuklukta ortaya çıkması veya doğuştan var olması, ailevi özellikler sergilemesi,

TABLO 1: Kirpik kaybına neden olan durumlar.

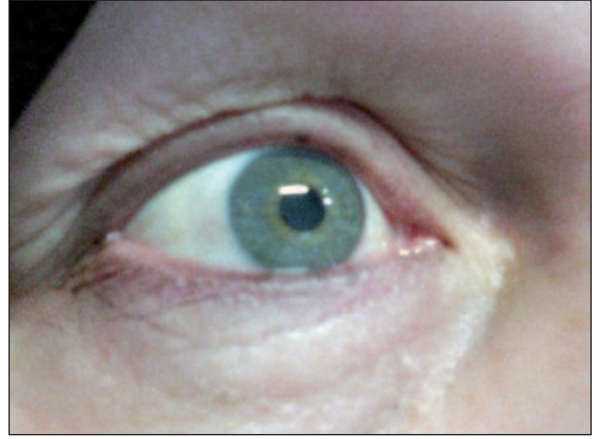
Durum	Kaynaklar
Konjenital nedenler: Ektodermal displazi, konjenital atrisi, kriptofalmoz, epidermoliz büllöza, progeria, okülovertebral displazi, lamellar iktiyozis, konjenital iktiyoziform eritroderma, eritrokeratoderma variabilis, Netherton sendromu, Conradi-Hünemann-Happle sendromu, IFAP sendromu, KID sendromu, herediter hipotrikoz, konjenital kıl şaft anomalileri (moniletriks, pili torti, vb.), Rothmund-Thomson sendromu, adrenomiyelönöropati, vitamin D-bağımlı rikets tip IIA, Ehlers-Danlos sendromu, inkontinensiya pigmenti, keratozis follikülaris spinuloza dekalvans, lipoid proteinoz, kapak kolobomu, Menkes hastalığı, diskeratoz konjenita, trikotiyodistrofi, Bloom sendromu, Treacher-Collins sendromu, Johanson-Bizzard sendromu, akrodermatitis enteropatika, Basan sendromu, Setleis sendromu, Omenn sendromu, Witkop sendromu, xeroderma pigmentozum.	8, 9-11, 20
Deri hastalıkları: Alopesi areata, psöriyazis, kontakt dermatit, atopik dermatit, seboreik dermatit, nörodermatit, rozase, iktiyoz, ekfoliyatif dermatit, foliküler musinoz, liken planopilaris, En coup de sabre, Parry-Romberg sendromu, epidermoliz büllöza, diskoid/sistemik lupus eritematozus, skleroderma, sarkoidoz, amiloidoz, dermatofitoz, akrodermatit, psödopelad, uleritema ophryogenes, telogen effluvium, anagen effluvium, Stevens-Johnson sendromu, frontal fibrozan alopesi.	10, 11, 16, 19, 20
İlaçlar ve entoksikasyonlar: Miotik ilaçlar, antikonvülsanlar, kolesterol düşürücü ilaçlar, anti-tiroid ilaçlar, kolşisin, kemoterapötikler (doksorubisin, siklofosfamid, metotreksat, setuksimab, paklitaksel, karboplatin, daunorubisin, epirubisin, etoposid, irinotekan, topotekan, vindesin, vinorelbin, melfalan), borik asit, epinefrin, botulinum toksin A, bromokriptin, propranolol, valproik asit, arsenik, bizmut, talyum, altın, cıva, kinin, vitamin A, barbitürat.	9-11, 20
Endokrin hastalıklar: Hipotiroidizm, hipertiroidizm, hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm, pitüiter yetmezlik, pitüiter nekroz sendromu.	9-11,20, 21
Travmatik nedenler: Radyoterapi, yanık (termal, kimyasal, elektrik), kapak lazerasyonu, avülsiyon, göz cerrahisi, göz kapağı dövmesi, hipotermal hasar, kriyoterapi, kokain-buharı.	9-11, 20
Enfeksiyöz hastalıklar: Enfeksiyöz blefarit, herpes simpleks, herpes zoster, bakteriyel folikülit, fronkül, vaksinia, mikotik enfeksiyonlar, demodeks follikülorum, erizipel, tüberküloz, sekonder ve tersiyer sifiliz, kolera, lepra, disekan selülit, folikülitis dekalvans, HIV enfeksiyonu, viral siğil, molloskum contagiozum, parakoksidiomikoz, pitriyazis palpebrum.	9-12, 20
Neoplaziler: Yassı hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, kutanöz T-hücreli lenfoma, melanom, lösemi, nevüs, seboreik keratoz, adneksiyal neoplaziler (sebase karsinom, ter bezi karsinomu).	9-11, 20
Psikiyatrik hastalıklar: Trikotilmani, trikoteiromani, trikotemnomani, trikodaganomani	10, 11, 18, 20
Diğer: Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı, orak hücreli anemi, mitokondriyopati, biotin eksikliği, malnütrisyon, MMR aşısı, idiyopatik.	9-11, 20

IFAP: "Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia" sendromu, KID: "Keratitis-lethylhysis-Deafness" sendromu; MMR: "Measles, Mumps, and Rubella" vaccine.

saç ve diğer ektodermal yapıların tutulumu, iktiyoz, poikiloderma veya vezikülobüllöz lezyonlar gibi ek dermatolojik bulguların ve multisistemik tutulumun izlenmesi konjenital nedenleri akla getirir. Kapak kolobomu gibi gelişimsel anomaliler, kıl shaft anomalileri, ektodermal displaziler, konjenital iktiyozlar, metabolik sendromlar ve herediter hipertrikozlar kirpik kaybının izlenebildiği konjenital sebepler arasında yer almaktadır.⁸⁻¹¹ Diğer konjenital sebepler Tablo 1’de görülmektedir.

Kirpik kaybına sık neden olan durumlardan biri kronik blefarittir.¹¹ Blefaritler, tutulum bölgesine göre ön ve arka blefarit olarak sınıflandırılmaktadır. Ön blefaritler göz kapağının deri ve kas ile ilişkili ön kısmını tutarken, arka blefarit göz kapağının tars ve konjonktivadan oluşan arka kısmını etkiler.^{11,12} Ön blefaritler sıklıkla stafilokokal veya seboreik iken, posterior blefaritler sıklıkla meibomian bez disfonksiyonuna bağlıdır, sıklıkla rozasea ile birlikte izlenmektedir.¹² Stafilokokal blefaritte kapak sınırında ve foliküllerde inflamasyona bağlı kirpik kaybı izlenebilir, seboreik blefaritte sekunder stafilokokal enfeksiyona veya kronik kaşımaya ikincil kirpik kaybı gelişebilir, posterior blefaritlerde ise eğer inflamasyon ön kısımlara yayılırsa kirpik kaybı izlenebilir.¹¹ Demodeks follikülöruma bağlı blefaritlerde de kirpik kaybı izlenebilir.¹³ Derin kutanöz enfeksiyonlar da kirpik diplerini tutarak kirpik kaybına neden olabilir. Leprada en sık görülen oküler bulgu madarozistis.⁹ Özellikle lepromatöz leprada ve 10 yıldan daha uzun süren hastalıkta izlenmektedir.¹⁰ Kirpik kaybına neden olabilen diğer derin enfeksiyonlar arasında sifiliz, tüberküloz, yaygın selülit, folikülit dekalvans, nekrotik herpes zoster, herpes simpleks ve dermofitik enfeksiyonlara bağlı kerion formasyonu yer almaktadır.¹⁰

Alopesi areata, kirpik kaybına sık neden olan hastalıklar arasındadır (Resim 2).^{10,11} Alopesi areata, sıklıkla saçları tutan, yamasal tarzda skarsız kıl dökülmeleri ile karakterize otoimmün bir hastalıktır.^{14,15} Alopesi areatada kirpik tutulumu, tüm vücut kıllarında dökülmeye eşlik edebileceği gibi, saç/kaş tutulumu ile beraber veya daha nadir izole bulgu olarak görülebilir.¹⁴⁻¹⁶ Perioküler tutulum, saç tutulumundan sonra en sık izlenen klinik bulgudur.²



RESİM 2: Alopesi areataya ikincil kirpik kaybı.

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

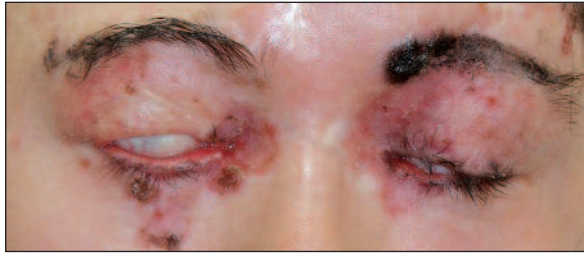
Alopesi areatanın temel ayırıcı tanısı trikotilomani ile yapılmalıdır. Trikotilomani, hastanın kıllarını tekrarlayıcı yolması ile karakterize, obsesif-kompulsif bir psikiyatrik hastalıktır. Klinik olarak, alopesik bölgede değişik boylardaki kılların ve tamamen normal görülen etkilenmemiş alanların varlığı ile karakterizedir.¹⁷ Alopesi arata-trikotilomani ayrımı saçlı deri biyopsisi ile yapılabilir. Çok sayıda katojen kıllar, pigment kümeleri ve kıl foliküllerinde travmatizasyon, trikotilomaninin en önemli histolojik bulguları arasındadır.¹⁷ Alopesi areatanında histopatolojisinde ise anajen kıllar etrafında perifoliküler ve intrafoliküler lenfositik infiltrat, anajen kıllarda minyatürizasyon ve pigmenter inkontinans izlenmektedir.¹⁴ Alopesiye neden olabilen bir diğer psikiyatrik bozukluk olan trikotemnomania ise kişinin saçlarını obsesif-kompulsif tarzda kesmesi/tıraş etmesidir.¹⁸ Klinik görünümü trikotilomaniden farklıdır, farklı boylarda kıllar izlenmez, histopatolojik bulgular normaldir.¹⁸ Alopesi ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir başka psikiyatrik bozukluk trikoteiromanidir.¹⁸ Tekrarlayıcı kaşıma/ovmaya bağlı kılların fiziksel olarak zarar görmesi ve alopesi gelişimi ile karakterizedir.¹⁸ Trikodaganomani ise birinin kendi kıllarını belirgin kıl kaybı oluşturacak şekilde ısırmasıdır.¹⁸

Kirpik kaybına neden olabilen dermatolojik hastalıklar arasında yer alan bir diğer durum atopik dermatittir. Atopik dermatitte izlenebilen oküler

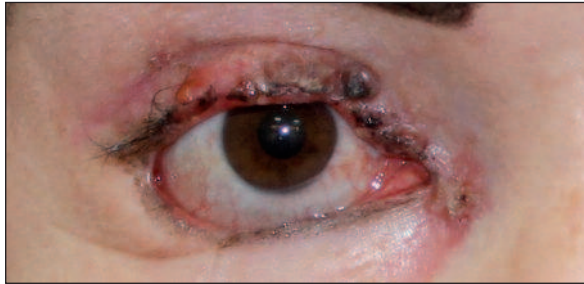
bulgular arasında göz kapağında dermatit, Dennie-Morgan kıvrımı, keratit, keratokonus ve katarakt yer almaktadır. Göz kapağındaki dermatite ikincil kirpik kaybı gelişebilir. Kaşların lateral 1/3'ünde dökülme de (Hertoghe bulgusu) atopik dermatitte izlenebilmekte ve kronik kaşımaya ikincil gelişmektedir.^{19,20}

Benzer olarak psöriyazis, seboreik dermatit, rozase, kontakt dermatit, foliküler musinozis gibi dermatolojik hastalıklar da göz kapağı tutulumuna ve blefarite neden olarak skarsız kirpik kaybına sebep olabilmektedir.¹¹ Diskoid lupus eritematozus, skleroderma, "en coup de sabre", liken planopilaris, uleritema ophryogenes, folikülit dekalvans, frontal fibrozan alopesi gibi dermatolojik hastalıklar skarlı kirpik kaybına yol açabilmektedir.^{10,11}

Kirpik kaybının bir diğer lokal nedeni neoplazilerdir. Nevüs, seboreik keratoz gibi benign neoplaziler lokal tutulumla bağlı olarak, bazal hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom, sebace karsinom ise lokal invazyon, skar ve deformasyona neden olarak kirpik kaybına neden olabilmektedir (Resim 3, 4).¹⁰ Daha nadir olarak melanom, kutanöz T-hüc-



RESİM 3: Epidermodisplazi verrusiformisli hastada çok sayıda perioküler kansere ikincil yaygın skarlı kirpik kaybı.
(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



RESİM 4: Göz kapağındaki bazal hücreli karsinoma ikincil kirpik kaybı.
(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

reli lenfoma, sklerozan ter bezi karsinomu göz kapağını tutarak kirpik kaybına yol açabilmektedir.¹⁰

Endokrinolojik hastalıklar da kirpik kaybına neden olabilmektedir. Bu durumda kirpik kaybına, kaş ve saç kaybı da eşlik eder. Hipertiroidizmde kıllar incilir, kırılır, yamasal tarzda alopesi izlenir. Yaklaşık %40 vakada difüz alopesi gelişebilir.²¹ Propiltiourasil tedavisi sonrası kirpiklerde düzelme bildirilmiştir.²² Hipotiroidizmde kıllar kalınsız, kırılabilir, difüz alopesi izlenebilir, tiroksin tedavisi sonrası alopeside değişken klinik yanıtlar bildirilmiştir.¹⁰ Kirpik kaybına neden olabilen diğer endokrinolojik hastalıklar arasında hiperparatiroidizm, hipoparatiroidizm, pitüiter yetmezlik ve pitüiter nekroz sendromu yer almaktadır.¹⁰

Lokal veya sistemik ilaçlar, entoksikasyonlar, travmatik nedenler kirpik kaybına neden olan diğer durumlar arasında yer almaktadır (Tablo 1).^{9-11,20}

KİRPİK KAYBI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Kirpik kaybı olan hastaya yaklaşımda bulguların konjenital mi, edinilmiş mi olduğu, eşlik eden kaş tutulumunun, saç tutulumunun ve diğer klinik bulguların olup olmadığı ve kıl kaybının skarlı mı, skarsız mı olduğu oldukça önemlidir. Konjenital olgularda eşlik eden diğer klinik bulgulara göre Tablo 1'de yer alan konjenital hastalıklar gözden geçirilmelidir. Edinilmiş olgularda, tek başına kirpik kaybı olduğu zaman öncelikle lokal sebepler (blefarit, lokal enfeksiyon, neoplazi, travmatik nedenler, topikal ilaçlar), alopesi areata veya psikiyatrik bozukluklara bağlı kirpik kaybı akla gelmelidir. Kirpik kaybına eşlik eden kaş ve/veya saç kaybı olan olgularda kıl kaybının skarlı mı, skarsız mı olduğu belirlenmelidir. Skarsız olgularda ayırıcı tanıda öncelikle alopesi areata, psikiyatrik bozukluklara bağlı alopesi, telojen/anajen efluvium, travmatik nedenler, deri hastalıkları, enfeksiyonlar, endokrin hastalıklar, ilaçlar ve entoksikasyonlar değerlendirilmelidir. Skarlı olgularda öncelikle skarlı alopesi nedenleri (liken planopilaris, diskoid lupus eritematozus, folikülit dekalvans, "en coup de sabre", frontal fibrozan alopesi vb.) ve travmatik nedenler gözden geçirilmelidir.

Olası ek oküler patoloji bulgularının ve kirpik diplerinin ayrıntılı değerlendirilmesi için her hastada rutin oftalmolojik muayene istenmelidir. Olası tanılara yönelik kirpiklerin mikroskopik incelenmesi, enfeksiyöz durumlarda yayma ve kültür inceleme, dermatozlara ve neoplazilere yönelik histopatolojik inceleme, endokrinolojik ve sistemik hastalıklara yönelik ayrıntılı fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri (parathormon, Ca, tiroif stimulan hormon, antinükleer antikor luteinizan hormon, folikül uyarıcı hormon vb.) istenmelidir.

Kirpik kaybı olan hastanın tedavisinde öncelikle altta yatan lokal ve sistemik hastalıkların tedavisi ve tetikleyici ilaçların düzenlenmesi gerekmektedir. Skarsız kayıplarda kirpik gelişimini uyaracak çeşitli kozmetik (maskaralar, kirpik dibi serumları vb.) ve ilaç (minoksidil, latanoprost) seçeneği kullanılabilir de FDA onayına sahip olan tek terapötik ajan, bimatoprost %0,03 oftalmik solüsyondür.^{1,4} Bimatoprostun kirpik büyümesine etkin olduğu çok-merkezli randomize kontrollü bir çalışma ile kanıtlanmıştır.²³ Bimatoprostun kirpiklere etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Kirpik foliküllerini stimüle ederek ve anajen evresine sokarak kirpik uzamasını sağladığı ve melanojenezi artırarak kirpiklerin koyulaşmasını sağladığı düşünülmektedir.¹ Topikal bimatoprost, kirpik diplerine günde bir kez steril bir aplikatör yardımı ile dermal uygulanır. Bu şekilde uygulama ile göz damlası şeklinde uygulamaya kıyasla daha az dozda uygulanabilir ve daha güvenlidir.¹ Uygulama sonrası solüsyonun fazlası göz kapağından temiz bir

bez yardımı ile uzaklaştırılmalıdır. Tedavi öncesinde yüzün temiz olması, bütün makyajın temizlenmiş olması, kontakt lens kullanıcılarında uygulama öncesi lensin çıkarılması ve uygulamadan sonra en az 15 dakika takılmaması önerilmektedir.¹ Skarlı kayıplarda ise lokal topikal tedaviler fayda etmeyeceği için kirpik transplantı, kirpik grefti gibi cerrahi prosedürler veya estetik kamufaj yöntemleri (maskara, dövme, artifisyonel kirpikler vb.) kullanılabilir.¹¹

TRİKOMEGALİ NEDENLERİ

Trikomegali genellikle kirpiklerde uzamaya verilen isimdir. Son çalışmalarda, kirpiklerin daha kıvrık hâle gelmesi ve pigmentasyon ve kalınlıklarındaki artış da trikomegali tanımı altında değerlendirilmektedir.²⁴ Günümüzde kullanılan objektif tanım, kirpiklerin 12 mm ve üzerinde uzunluğa sahip olmasıdır.²⁴

Trikomegali, konjenital veya edinilmiş birçok sebebe bağlı gelişebilmektedir (Tablo 2). Psikolojik olarak rahatsız edici boyutta olabilir, görme problemlerine, pitoz, trikiyaz ve korneal ülser gibi oküler komplikasyonlara neden olabilir.

Trikomegali diğer anormallikler izlenmeden sadece ailevi de olabilir. Çeşitli konjenital sendromların bir parçası olabilir (Tablo 2). Konjenital kalp hastalığının bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir. Trikomegali, iki sendromda tanımlayıcı diagnostik özellikler arasında yer almaktadır.²² Bu sendromlar; Oliver-McFarlane sendromu ve Cornelia de Lange sendromudur.²⁴

TABLO 2: Trikomegaliye neden olan durumlar.

Durum	Kaynaklar
Konjenital nedenler: Cornelia de Lange sendromu, Oliver-McFarlane sendromu, familial trikomegali, konjenital kalp hastalığı, Hermansky-Pudlak sendromu, Goldstein-Hutt sendromu, kon-rod distrofisi, Aghaei-Dastgheib sendromu, phylloid hipomelanozis, tirozinemi, Tip-I okülokutanöz albinizm, fenilketonüri, Kabuki makeup sendromu.	20, 23-25
Edinilmiş nedenler: Allerjik rinit, HIV enfeksiyonu, üveit, vernal konjonktivit, dermatomyozit*, sistemik lupus eritematozus*, metastatik renal adenokarsinom*, malnütrisyon*	20, 23, 28-32, 35-39
İlaçlar: EGFR inhibitörleri (monoklonal antikorlar: Setuksimab, panitumumab, tirozin kinaz inhibitörleri: erlotinib, gefitinib), siklosporin, interferon alfa, prostaglandin analogları (bimatoprost, latanoprost, travaprost), takrolimus*, topiramet*, zidovudin*	20, 23, 33, 34, 40-43, 44

*: Literatürde nadir (< 5 vaka raporu) şekilde yer almaktadır.

Oliver-McFarlane sendromu; trikomegali sendromu olarak da adlandırılır, nadir görülür, otozomal resesif geçişli olduğu düşünülmektedir.²⁴ Trikomegali, retinitis pigmentosa, mental retardasyon ve büyüme geriliği ile karakterizedir.²⁵ Diğer bildirilen bulgular arasında büyüme hormonu eksikliği, hipogonadizm, hipotiroidizm, alopesi areata, periferik nöropati, ataksi, koryoretinopati ve pitüiter disfonksiyon yer almaktadır.²⁵

Cornelia de Lange sendromu; tipik yüz görünümü, kısa boy, gelişme geriliği, mental retardasyon, hirsutizm, kardiyak, nörolojik, kas-iskelet anomalileri ve gastrointestinal malformasyonlarla karakterize, nadir görülen bir sendromdur.^{26,27} Tipik yüz görünümü; kavisli kaşlar, sinofiris, trikomegali, displastik ve düşük kulaklar, küçük burun, antevort nostriller, uzun ve belirgin filtrum ve ince üst dudak ile karakterizedir.²⁴

Edinilmiş trikomegali nedenleri arasında yer alan hastalıklardan biri allerjik rinittir. Oküler tutulumun izlendiği allerjik rinitle çocuklardaki kirpik uzunluğunun kontrole kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir.²⁸ Bunun, artan konjonktival mast hücrelerinden salınan prostaglandine bağlı olabileceği düşünülmektedir.²⁸ Ayrıca, bazı atopik dermatit olgularında da trikomegali bildirilmiştir, ancak bu bulgunun koincidental olup olmadığı netlik kazanmamıştır.²⁴

Edinilmiş trikomegali yapabilen bir diğer durum HIV enfeksiyonudur.²⁴ HIV-ilişkili trikomegali hem çocuk hem de erişkin hastalarda bildirilmiştir.^{29,30} HIV-ilişkili trikomegalinin etiyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. İmmünolojik disregülasyon, bilinmeyen bir viral proteine bağlı pilosebase ünite büyümesi, paraneoplastik hipertrikoz, malnütrisyon, zidovudine bağlı trikomegali gibi çeşitli faktörler sorumlu tutulmuştur.^{20,29} Eski çalışmalarda HIV-ilişkili trikomegalinin özellikle ilerlemiş hastalık ve artmış viral aktivite ile ilişkili olabileceği gösterilse de son yayınlar bunu desteklememektedir.^{24,29} Eski çalışmalarda HIV ile trikomegali birlikteliği daha sık iken, son yayınlarda HIV'li hastalarda trikomegalinin sık izlenmemesinin nedeninin etkin antiretroviral tedavi olabileceği düşünülmektedir.²⁹

Edinilmiş trikomegali ile ilişkili olabilen bir diğer durum üveittir.²⁴ Bayer ve ark., 90 endojen üveit hastasını ve 360 kontrolü dâhil ettikleri çalışmalarında, üveitli hastalarda hem üst hem de alt göz kapağındaki kirpiklerin kontrole kıyasla anlamlı olarak daha uzun olduğunu göstermişlerdir. Tek taraflı üveit varlığında bile bilateral trikomegali saptamış ve trikomegalinin üveitte izlenen immün sistem değişikliklerine bağlı olabileceği yorumunu yapmışlardır.³¹

Trikomegaliye neden olabilen bir diğer oküler hastalık, bilateral allerjik konjonktivit varlığı ile karakterize vernal konjonktivitir.^{24,32} Pucci ve ark., 93 hastayı ve 186 kontrolü dâhil ettikleri çalışmalarında, vernal konjonktivitli hastalarda üst kirpiklerin kontrole kıyasla anlamlı daha uzun olduğunu ve bunun oküler bulguların şiddeti ile korele olduğunu göstermişlerdir.³² Trikomegali nedeninin oküler inflamasyon ve immün reaksiyonlar olabileceğini öne sürmüşlerdir.³²

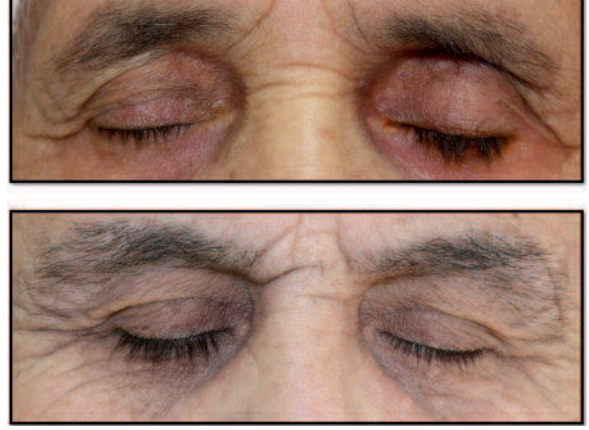
Sistemik veya topikal ilaç kullanımı da trikomegaliye neden olabilmektedir. Trikomegali ile birlikteliği daha sık bildirilen ilaçlar arasında EGFR inhibitörleri ve prostaglandin analogları yer almaktadır. EGFR, epidermisin bazal ve suprabazal tabakalarında, sebace bezlerde ve kıl foliküllerinin dış kök kılıfında eksprese edilmektedir.³³ EGFR overekspresyonu kanser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur ve günümüzde EGFR inhibisyonu mesane, meme, kolorektal, baş-boyun, akciğer ve over kanseri gibi birçok kanserin tedavisinde kullanılmaktadır.^{24,33} EGFR inhibisyonu ya setuksimab, panitumumab gibi monoklonal antikorlarla veya erlotinib, gefitinib gibi küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleri yolu ile sağlanabilir.³³ EGFR inhibitörlerinin yan etkileri arasında papülopüstüler döküntü, kserozis, kaşıntı, mukozit, paronişi ve trikomegali gibi deri bulguları yer almaktadır. Setuksimabın ve erlotinibin trikomegali ile birlikteliği diğer EGFR inhibitörlerine göre daha sık rapor edilmiştir.²⁴

Açık açılı glokom tedavisinde kullanılan topikal prostaglandin analogları (bimatoprost, latanoprost, travaprost) da trikomegali gelişimine neden olabilmektedir (Resim 5, 6).²⁴ Fare modellerinde



RESİM 5: Glokom nedeni ile her iki göze topikal prostaglandin analogu kullanan iki hastada çift taraflı trikomegali.

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



RESİM 6: Glokom nedeni ile tek göze topikal prostaglandin analogu kullanan iki hastada tedavi edilen gözde trikomegali.

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

prostaglandin $F_{2\alpha}$ ve latanoprostun kıl foliküllerini ve foliküler melanositleri stimüle ettiği, kıl foliküllerini telojen fazdan anajen faza soktuğu ve anajen fazı uzattığı gösterilmiştir.^{7,34} Çeşitli çalışmalarda, bimatoprostun latanoprostla kıyasla daha sık ve daha erken trikomegaliye neden olduğu gösterilmiştir.²⁴

Tablo 2’de yer alan diğer ilaçların da trikomegali ile ilişkisine dair literatür verisi mevcuttur, ancak daha önceki derlemelerde asetolazolamid, benoksapofen, kortikosteroidler, diazoksit, minoksidil, penisilamin, psoralen, streptomisin ve sülfat gibi ilaçların trikomegali ile ilişkili olabileceği belirtilse de bu ilişkiye dair çalışma ya da olguru şeklinde yeterli kanıt yoktur.²⁴

Trikomegali ile ilişkisi tam netlik kazanmayan, literatürde birlikteliği nadir olgular şeklinde rapor edilen durumlar arasında malnütrisyon, alopesi areata, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit ve metastatik renal adenokarsinom yer almaktadır.³⁵⁻³⁹ Bu durumlardaki trikomegalinin koinsidental olup olmadığı netlik kazanmamıştır.²⁴ Ayrıca, bazı kaynaklarda porfiri, akrodini, hipotiroidi, POEMS sendromu, anoreksi nevroza, lineer skleroderma, hepatopati, Kala-azar ve gebelik gibi durumların trikomegali ile ilişkili olabileceği belirtilse de bunlarla ilgili çalışma ya da olgu raporu şeklinde yeterli literatür kanıtı yoktur.^{20,24,31}

TRİKOMEGALİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Trikomegalisi olan hastaya yaklaşımda bulguların konjenital mi, edinilmiş mi olduğu, eşlik eden kaş tutulumunun, saç tutulumunun ve diğer klinik bulguların olup olmadığı ve ilişkili olabilecek ilaç kullanım öyküsünün sorgulanması oldukça önemlidir. Çocuklukta ortaya çıkan, kalıtsal ve sendromik özellikler sergileyen trikomegali hastalarında konjenital nedenler gözden geçirilmelidir. Konjenital hastalarda eşlik eden diğer klinik bulgulara göre Tablo 2’de yer alan konjenital hastalıklar gözden geçirilmelidir. Trikomegali diğer vücut kıllarında artış ile beraberse yaygın hipertrikoz nedenleri gözden geçirilmelidir. Edinilmiş trikomegali hastalarında öncelikle lokal nedenler (allerjik rinit, üveit, vernal konjonktivit, topikal ilaç/ilaç dışı ürün kullanımı) değerlendirilmelidir. Lokal nedenler bulunamazsa sistemik ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu, immün sistem disfonksiyonu, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi sistemik hastalıkların varlığı açısından ayrıntılı inceleme ve ek tetkikler yapılmalıdır. Trikomegaliye bağlı oküler komplikasyon riski nedeni ile her hastada oftalmolojik konsültasyon istenmelidir.

Trikomegali tedavisi için öncelikle hastanın tavrı, beklentisi ve olası oküler komplikasyonlar değerlendirilmelidir.²² Görmeyi bozan, trikiyazis ve korneal ülser riski taşıyan hastalarda mutlaka te-

davi gerekirken, komplike olmayan olgularda kirpiklerin periyodik kısaltılması veya hasta trikomegalisinden memnunsu tedavisiz takibi önerilebilir.²³

SONUÇ

Sonuç olarak, kirpik folikülleri morfolojik ve büyüme özellikleri açısından diğer kıl foliküllerinden farklılık göstermektedir. Kirpik kaybı ve trikomegalisi konjenital nedenlere, edinilmiş hastalıklara veya ilaç kullanımına bağlı gelişebilir.

Kirpiklerin ayrıntılı değerlendirilmesi altta yatan hastalıkların aydınlatılmasında ipuçları sağlayabilir. Altta yatan hastalığın saptanması, uygun ve etkin tedavinin belirlenebilmesi açısından oldukça önemlidir. Kirpik foliküllerinin moleküler özellikleri, ilaçların ve hastalıkların kirpik foliküllerine etki mekanizmaları ve kirpik patolojisi ile ilişkileri, netlik kazanmayan hastalıkların kirpik patolojileri ile ilişkisi hakkında daha ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Fagien S. Management of hypotrichosis of the eyelashes: Focus on bimatoprost. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2010;3:39-48.
- Thibaut S, De Becker E, Caisey L, Baras D, Karatas S, Jammayrac O, et al. Human eyelash characterization. *Br J Dermatol* 2010; 162(2):304-10.
- Na JI, Kwon OS, Kim BJ, Park WS, Oh JK, Kim KH, et al. Ethnic characteristics of eyelashes: a comparative analysis in Asian and Caucasian females. *Br J Dermatol* 2006; 155(6):1170-6.
- Jones D. Enhanced eyelashes: prescription and over-the-counter options. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35(1):116-21.
- Commo S, Gaillard O, Thibaut S, Bernard BA. Absence of TRP-2 in melanogenic melanocytes of human hair. *Pigment Cell Res* 2004;17(5):488-97.
- Dueland S, Sauer T, Lund-Johansen F, Ostensstad B, Tveit KM. Epidermal growth factor receptor inhibition induces trichomegaly. *Acta Oncol* 2003;42(4):345-6.
- Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F2 alpha and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp Dermatol* 2005;14(5): 323-8.
- Jordan DR. Eyelash loss. *Semin Plast Surg* 2007;21(1):32-6.
- Sachdeva S, Prasher P. Madarosis: a dermatological marker. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(1):74-6.
- Khong JJ, Casson RJ, Huilgol SC, Selva D. Madarosis. *Surv Ophthalmol* 2006;51(6):550-60.
- Kumar A, Karthikeyan K. Madarosis: a marker of many maladies. *Int J Trichology* 2012; 4(1):3-18.
- Bilgin B, Başmak H. [Gland disorders, blepharitis]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2012;5(2):1-6.
- Gao YY, Di Pascuale MA, Li W, Liu DT, Baradaran-Rafii A, Elizondo A, et al. High prevalence of Demodex in eyelashes with cylindrical dandruff. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(9):3089-94.
- Modjtahedi BS, Kishan AU, Schwab IR, Jackson WB, Maibach HI. Eyelash alopecia areata: case series and literature review. *Can J Ophthalmol* 2012;47(4):333-8.
- Oğuz O. [Alopecia areata]. *Türkderm* 2014;48 (Suppl 1):40-4.
- Barankin B, Taher M, Wasel N. Successful hair transplant of eyebrow alopecia areata. *J Cutan Med Surg* 2005;9(4):162-4.
- Uzun SK, Erturan I. [Primary psychocutaneous diseases]. *Türk J Dermatol* 2014;8(1):1-6.
- Fettaoğlu EÇ. [Hair loss related to primary psychiatric disorders]. *Türkderm* 2014;48 (Suppl 1):52-5.
- Barankin B, Guenther L. Rosacea and atopic dermatitis. Two common oculocutaneous disorders. *Can Fam Physician* 2002;48:721-4.
- Modjtahedi BS, Alikhan A, Maibach HI, Schwab IR. Diseases of periorcular hair. *Surv Ophthalmol* 2011;56(5):416-32.
- Rook A. Endocrine influences on hair growth. *Br Med J* 1965;1(5435):609-14.
- Jordan DR, Ahuja N, Khouri L. Eyelash loss associated with hyperthyroidism. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2002;18(3):219-22.
- Smith S, Fagien S, Whitcup SM, Ledon F, Somogyi C, Weng E, et al. Eyelash growth in subjects treated with bimatoprost: a multicenter, randomized, double-masked, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(5):801-6.
- Paul LJ, Cohen PR, Kurzrock R. Eyelash trichomegaly: review of congenital, acquired, and drug-associated etiologies for elongation of the eyelashes. *Int J Dermatol* 2012;51(6): 631-46.
- Haimi M, Gershoni-Baruch R. Autosomal recessive Oliver-McFarlane syndrome: retinitis pigmentosa, short stature (GH deficiency), trichomegaly, and hair anomalies or CPD syndrome (chorioretinopathy-pituitary dysfunction). *Am J Med Genet A* 2005; 138A(3):268-71.
- Boyle MI, Jespersgaard C, Brøndum-Nielsen K, Bisgaard AM, Tümer Z. Cornelia de Lange syndrome. *Clin Genet* 2014 doi: 10.1111/cge.12499. [Epub ahead of print].
- Kaba S, Doğan M, Bulan K, Demir N, Üstyoğlu L, Doğan ŞZ. [Cornelia de Lange syndrome: a case report]. *The Journal of Medical Investigations* 2012;10(3):109-12.
- Levy Y, Segal N, Ben-Amitai D, Danon YL. Eyelash length in children and adolescents with allergic diseases. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(5):534-7.
- Almagro M, del Pozo J, García-Silva J, Martínez W, Castro A, Fonseca E. Eyelash length in HIV-infected patients. *AIDS* 2003; 17(11):1695-6.
- Patrizi A, Neri I, Trestini D, Landi C, Ricci G, Masi M. Acquired trichomegaly of the eyelashes in a child with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11(1):89-91.
- Bayer A, Bagkesen H, Sobaci G. Acquired trichomegaly in uveitis. *Can J Ophthalmol* 2007;42(1):101-6.
- Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Massai C, Bernardini R, Caputo R, et al. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics* 2005;115(1):e86-91.
- Fabbrocini G, Panariello L, Cacciapuoti S, Bianca D, Ayala F. Trichomegaly of the eyelashes during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: report of 3 cases. *Dermatitis* 2012;23(5):237-8.

34. Tauchi M1, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lütjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost. *Br J Dermatol* 2010;162(6):1186-97.
35. Honma M, Shimamura T, Komatsu S, Minami-Hori M, Hinooka R, Iizuka H. Eyelash trichomegaly: report of a case following diffuse hair loss associated with transient malnutrition. *J Dermatol* 2013;40(9):759-60.
36. Nazareth MR, Bunimovich O, Rothman IL. Trichomegaly in a 3-year-old girl with alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 2009;26(2):188-93.
37. Santiago M, Travassos AC, Rocha MC, Souza S. Hypertrichosis in systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol* 2000;19(3):245-6.
38. Sharma RC, Mahajan VK, Sharma NL, Sharma A. Trichomegaly of the eyelashes in dermatomyositis. *Dermatology* 2002;205(3):305.
39. Vélez A, Kindelán JM, García-Herola A, García-Lázaro M, Sánchez-Guijo P. Acquired trichomegaly and hypertrichosis in metastatic adenocarcinoma. *Clin Exp Dermatol* 1995;20(3):237-9.
40. Weaver DT, Bartley GB. Cyclosporine-induced trichomegaly. *Am J Ophthalmol* 1990;109(2):239.
41. Berglund EF, Burton GV, Mills GM, Nichols GM. Hypertrichosis of the eyelashes associated with interferon-alpha therapy for chronic granulocytic leukemia. *South Med J* 1990;83(3):363.
42. Özdoğan M, Gür G, Kadayıfçılar S, Boyacıoğlu S, Özgür O, Teletar H. An unusual adverse effect of interferon: hypertrichosis of the eyelashes. *J Interferon Cytokine Res* 2000;20(7):633-4.
43. Kadayıfçılar S, Boyacıoğlu S, Kart H, Gursoy M, Aydın P. Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis. *Eye (Lond)* 1999;13(Pt 2):241-6.
44. Howaizi M. Pegylated interferon-induced eyelid and eyebrow trichomegaly during chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(12):1945-6.