

Sjögren sendromuna bağlı gelişen kuru göz hastalığında meydana gelen oküler yüzey değişikliklerinin konfokal mikroskopisi ile değerlendirilmesi

Evaluation of ocular surface changes in dry eye disease due to Sjögren's syndrome by confocal microscopy

Cem Şimşek

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sjögren sendromuna bağlı olarak gelişen kuru göz hastalığında meydana gelen oküler yüzey değişikliklerini oküler yüzey testleri ve konfokal mikroskopisi ile değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde Sjögren sendromuna bağlı kuru göz hastalığı ile takip edilen 25 hastanın ve 25 sağlıklı kontrol grubunun verileri prospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara genel sistemik hastalık sorgusu ile birlikte tam oftalmik muayene yapıldı. Oküler yüzeyi değerlendirmek için çalışmaya katılan bireylerde oküler yüzey hastalıkları indeksi, Schirmer 1 testi, gözyaşı kırılma zamanı, korneal flöresein boyanma, strip meniskometri testi ve konfokal mikroskopisi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Sjögren sendromlu olgularda Schirmer 1 testi $2,4\pm 1,1$ mm, gözyaşı kırılma zamanı $3,1\pm 0,9$ saniye, korneal flöresein boyanma skoru $4,1\pm 2,2$, strip meniskometri skoru $1,8\pm 0,8$ mm, oküler yüzey hastalıkları indeksi skoru $22,1\pm 11,6$, dendritik hücre yoğunluğu $38\pm 11,3$ hücre/mm² ve subbazal sinir yoğunluğu 950 ± 375 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ olarak değerlendirilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise Schirmer 1 testi $15,1\pm 6,2$ mm, gözyaşı kırılma zamanı $12,2\pm 3,4$ saniye, korneal flöresein boyanma skoru $2,2\pm 1,8$, strip meniskometri skoru $5,7\pm 2,1$ mm, oküler yüzey hastalıkları indeksi skoru $4,3\pm 2,5$, dendritik hücre yoğunluğu $8,3\pm 2,7$ hücre/mm² ve subbazal sinir yoğunluğu 1077 ± 320 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu olgularda dendritik hücre yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, subbazal sinir yoğunluğu anlamlı derecede düşük olarak değerlendirildi ($p<0,001$).

Sonuç: Lazer tarayıcı in vivo konfokal mikroskopisi, Sjögren sendromu olan hastalarda kornea hücreleri morfolojisi, inflamatuvar hücre yoğunluğu ve sinir lifi yoğunluğu gibi yapıların değerlendirilmesi için yararlı bir yöntemdir. Bu nedenle oküler yüzey değerlendirmesi ile birlikte konfokal mikroskopisi sonuçlarının detaylı analiz edilmesi hastaların tanı ve tedavisinde yol gösterici olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Sjögren sendromu, kuru göz hastalığı, konfokal mikroskopisi, strip meniskometri.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the ocular surface alterations in dry eye disease related to Sjögren's syndrome.

Materials and Methods: The data of 25 patients followed up in our clinic with dry eye disease due to Sjögren's syndrome and 25 healthy control groups were evaluated prospectively. In order to evaluate the ocular surface, the ocular surface diseases index, Schirmer 1 test, tear film break-up time, corneal fluorescein staining, strip meniscometry test and confocal microscopy results were evaluated.

Results: In patients with Sjögren's syndrome, Schirmer 1 test was 2.4 ± 1.1 mm, tear film break-up time was 3.1 ± 0.9 seconds, corneal fluorescein staining score was 4.1 ± 2.2 , strip meniscometry score was 1.8 ± 0.8 mm, ocular surface diseases index score was 22.1 ± 11.6 , dendritic cell density 38 ± 11.3 cells/mm² and subbasal nerve density 950 ± 375 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$.

Sorumlu yazar: Cem Şimşek
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz
Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Muğla, Türkiye
E-posta: cemsimsek1@hotmail.com
Başvuru tarihi: 16.09.2021 Kabul tarihi: 26.11.2021

In the healthy control group, Schirmer 1 test was 15.1±6.2 mm, tear film break-up time was 12.2±3.4 seconds, corneal fluorescein staining score was 2.2±1.8, strip meniscometry score was 5.7±2.1 mm, ocular surface diseases index score was 4.3±2.5, dendritic cell density was 8.3±2.7 cells/mm² and subbasal nerve density was evaluated as 1077±320 µm/mm². Dendritic cell density was found to be significantly higher and subbasal nerve density was found to be significantly lower in patients with Sjögren's syndrome compared to the control group (p<0.001).

Conclusion: *Laser scanning in vivo confocal microscopy is a useful method for evaluating structures such as corneal cell morphology, inflammatory cell density, and nerve fiber density in patients with Sjögren's syndrome. For this reason, detailed analysis of confocal microscope results together with ocular surface evaluation guides the diagnosis and treatment of patients.*

Keywords: *Sjögren's syndrome, dry eye disease, confocal microscopy, strip meniscometry.*

GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), esas olarak gözyaşı ve tükürük bezlerinde lenfosit infiltrasyonu ve ilerleyici yıkımla seyreden genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çok faktörlü otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Literatürde bildirilen SS görülme sıklığı 4/100 ile 1/1000 arasında değişmektedir ve en sık yaşamın dördüncü ve beşinci dekadında görülmekle birlikte her yaşta insanı etkileyebilmektedir (3). Kadınlarda erkeklere oranla 9 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (4). Bağımsız geliştiğinde primer Sjögren sendromu (pSS), romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi diğer romatizmal hastalıklarla birlikte görülür ise sekonder Sjögren sendromu (sSS) olarak adlandırılır (5, 6). Sjögren sendromunda görülen lakrimal gland disfonksiyonu gözyaşı film tabakasının aköz bileşenini etkileyerek kuru göz hastalığı (KGH)'ye neden olabilmektedir (7). Lakrimal ve tükürük bezlerinin hipofonksiyonu, lenfositik infiltrasyon nedeniyle gelişen asiner ve duktal epitel hücrelerinin yıkımından kaynaklanır. Primer SS'li hastaların %95'inden fazlası, bu hastalığın karakteristik özellikleri olan oküler ve oral kuruluk semptomları sergiler. Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS II) Raporu'na göre: "Kuru göz, gözyaşı filminin homeostaz kaybı ile karakterize, gözyaşı filmi stabilitesinin bozulması, osmolarite artışı, oküler yüzey iltihabı ve hasarı ile birlikte nörosensöriyel anormalliklerin etiyolojik rol oynadığı oküler yüzeyin çok faktörlü bir hastalığı" olarak tanımlanmıştır (8). Ayrıca, Sjögren hastalığı klasik olarak aköz yetmezlik ile giden KGH ile bilirse de yapılan çalışmalar, meibomian glandların dâhil birçok komponentin ve gözyaşı filminin tümünü etkileyen bir inflamasyonun varlığını göstermiştir (9). Bununla birlikte oküler yüzeyin inflamasyonu, ağrı ve rahatsızlık semptomları ile de ilişkilidir. Sjögren

sendromlu hastalarda KGH'nin yanı sıra önemli ekstra glandüler bulgular arasında kornea ülserasyonu, steril stromal nekroz, üveit ve sklerit bulunur. Bu bulgular, hastaların 1/3'lük kısmında sistemik hastalığın ilk belirtisi olabilir (10). Bu nedenle de SS'deki oküler değişikliklerin araştırılması, hasta morbiditesini önlemek, hastalığın tanısının daha erken dönemde belirlenebilmesi, gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşımaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu'ndan 01/IX sayılı karar numarası ile 16.01.2020 tarihinde onay alınmıştır. Çalışma yapılırken Helsinki Bildirgesi ilkeleri esas alınmıştır. Tüm katılımcılar bu çalışmanın doğası ve amacı hakkında detaylı bilgi aldıktan sonra bilgilendirilmiş onam formu vermiştir. Hastalardan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır. Çalışmadan önce gönüllülerden detaylı bir anamnez alınması, her katılımcı için Snellen eşeli ile uzak görme keskinliği değerlendirilmesi, aplanasyon tonometri ile göz içi basınç ölçümü, yarı kırık lamba mikroskopisi ve indirekt oftalmoskopi dâhil olmak üzere rutin oftalmolojik muayeneler eksiksiz tamamlandı. Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi göz hastalıkları polikliniğine başvuran, pSS tanısı bulunan 18-70 yaş arası 25 kişi ve 25 sağlıklı kontrol grubu dâhil edilmiştir. Çalışmamızın dışlama kriterleri; Sjögren sendromu dışında oküler yüzeyi etkileyebilecek sistemik hastalık öyküsü, geçirilmiş oküler cerrahi, kontakt lens kullanım öyküsü, topikal antiglokomatöz, topikal NSAİİ ve topikal steroid damla kullanımı, kuru gözle ilişkili olmayan oküler yüzey inflamasyonu veya enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Katılımcılarda, Oküler Yüzey Hastalıkları İndeksi (OYHİ), gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer 1 testi, Strip

meniskometri (SM) tüp skoru, korneal flöresein boyanma skoru bakılmış ve in vivo konfokal mikroskopi (İVKM) kullanılarak kornea dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir morfolojisi değerlendirilmiştir.

Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHI)

Oküler yüzey hastalıkları indeksi anketi (11), kuru göze bağlı oküler iritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorudan oluşan bir ankettir. Çalışmamıza dâhil edilen pSS hastaları ve sağlıklı kontrol grubundaki tüm hastalara bu anket yüz yüze uygulanmış ve yanıtları kaydedilmiştir. Yanıtlar, 0 (hiçbir zaman) ve 4 (her zaman) aralığında puanlama yapılarak işaretlenmektedir. Skor, yanıtlara göre, $OYHI = \frac{[(\text{cevaplanan tüm soruların toplam skoru}) \times 100]}{[(\text{cevaplanan toplam soru sayısı}) \times 4]}$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Schirmer 1 testi, Gözyaşı Kırılma Zamanı, Korneal Flöresein Boyanma, Strip Meniskometri

Schirmer 1 testi, topikal anestezi uygulanmadan steril Schirmer kağıdının (Tearflo; Alcon Laboratories, Inc., Fort Worth, TX, USA) alt göz kapağının dış 1/3' lük kısmına yerleştirilmesinin ardından 5 dakika beklenecek şekilde kağıdın ıslanma miktarı ile belirlenen değerin kaydedilmesi ile gerçekleştirildi. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerlendirilmesi, steril flöresein çubuğun konjonktivaya olan teması sonrası katılımcılardan gözlerini kapatıp açmaları ve kapatmadan beklemeleri istenerek biyomikroskopta kobalt mavisi ışığı yardımı ile ilk kuru noktanın oluştuğu anın saniye olarak kaydedilmesi ile yapıldı ve aynı zamanda biyomikroskopta korneanın flöresein boyanması değerlendirildi. Gözyaşı kırılma zamanı, üç ölçüm yapılarak bu ölçümlerin ortalama değerinin kaydedilmesi ile gerçekleştirildi. Flöresein boyama skoru, yatay olarak bölünmüş korneanın her üçte birlik kısmı için 0'dan 3'e derecelendirme ölçeği (0-boyanma yok, 1-hafif boyanma, 2-orta boyanma ve 3-geniş boyanma) kullanılarak toplam 9 puan üzerinden değerlendirildi (12). Strip meniskometri tüp skoru, gözyaşı menisküsünde biriken gözyaşı miktarını değerlendirmek amacı ile SM şeritleri ile değerlendirilmektedir. Strip, alt kapakta gözyaşı menisküsüne göz yüzeyine temas olmadan dokundurulup 5 saniye sonra stripteki ıslanma miktarı üzerindeki skala ile milimetre cinsinden ölçülmüştür.

İn vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ve Görüntü Analizi

Tüm değerlendirmelerden sonra en son %0,5 proparakain hidroklorür (Alcaine®, Alcon, Fort Worth, Texas, ABD) damla ile topikal anestezi uygulanmasının ardından HRT III (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) cihazı ile Rostock kornea modülü kullanılarak İVKM uygulandı. HRT' ye dâhili olarak monte edilen lazer kaynağı, 670 nm' lik kırmızı dalga boylu bir diyot lazeri sağlamaktadır. Elde edilen yüksek çözünürlüklü gerçek zamanlı görüntüler, 1 µm/piksel çözünürlükle 400 x 400 µm' lik (yatay 3 dikey) bir alanı kaplayan 384 x 384 pikselden oluşuyordu. Görüntüler, 8 bit veri çözünürlüğü ve 128 bitlik ikili kayan nokta formatında bir JPEG formatında kaydedildi. Her korneadan her biri 100 görüntü içeren altı ile sekiz tam dizi kaydedildi (her çerçeve 160,00 µm²'lik bir alanı temsil ediyor). Korneal morfolojik analiz için her korneanın örtüşmeyen üç temsili görüntüsü seçildi. İVKM çekilmeden önce mikroskop objektifinde bulunan TomoCap (Heidelberg Engineering) içine ve üzerine birer damla Viscotears jel (Alcon Laboratories, Inc., Texas, ABD) yerleştirildi. Daha sonra TomoCap' in ucu hastanın korneası ile temas ettirilerek hastadan sabit bir noktaya bakması istenip çekim gerçekleştirildi. Merkezi korneadan elde edilen en iyi 3 görüntü değerlendirmeye alınarak ortalamaları alınmıştır. Sinir sayısı ve sinir yoğunluğu sinir liflerinin yarı otomatik izlenmesine izin veren ve miktar tayini sağlayan ImageJ yazılımından NeuronJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) eklentisi kullanılarak ölçüldü. Dendritik hücreler parlak hücre gövdelerinden dolayı ayırt edilerek subbazal sinir pleksusunda, ImageJ yazılımı kullanılarak manuel olarak sayıldı. Sinir tortuosite ve reflektivite derecesi, Oliveira-Soto ve Efron tarafından bildirilen ölçeğe (0-4) göre değerlendirildi (13).

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS Sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Farklı zaman noktalarında, iki faktörün etkilerini analiz etmek için, gözyaşı miktarını, vital boyama skorlarını ve korneal subbazal hücre parametrelerini karşılaştırmak için 2 yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA testi yapıldı. Tukey testi, çoklu karşılaştırma testi olarak gerçekleştirildi. %5' in altındaki P değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvuran toplam 13 (%52) kadın ve 12 (%48) erkek olmak üzere 25 pSS grubu ve 14 (%56) kadın 11 (%44) erkek olmak üzere 25 sağlıklı kontrol grubundan oluşan 50 kişi dâhil edildi. Çalışmaya katılan bireylerin yaş ortalaması $60 \pm 4,5$ (en küçük yaş 42 ve en büyük yaş 74 olmak üzere) yılı ve gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,001$). Ortalama takip süreleri $4 \pm 1,1$ aydı. Çalışma sırasında takipten çıkan hasta olmadı.

Oküler yüzey bulguları sonuçları

Kontrol grubu ile SS'li hastalar arasında gözyaşı fonksiyonlarının, oküler yüzey bulgularının ve konfokal mikroskop değerlerinin karşılaştırılması Tablo-1'de gösterilmiştir. Oküler yüzey hastalıkları indeksi skoru sağlıklı bireylerde $4,3 \pm 2,5$ (en küçük değer 0, en büyük değer 10) iken, SS'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve $22,1 \pm 11,6$ (en küçük değer 17, en büyük değer 65) olarak ölçüldü ($p < 0,001$). Ortalama Schirmer 1 testi değeri, SS'li hastalarda $2,4 \pm 1,1$ mm (en küçük değer 0, en büyük değer 8) ve kontrol grubunda ortalama değer $15,1 \pm 6,2$ mm (en küçük değer 8, en büyük değer 22) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu olgularda Schirmer 1 testi değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Ortalama GKZ, SS'li hastalarda $3,1 \pm 0,9$ saniye (en küçük değer 1, en büyük değer 8) kontrol grubunda ortalama GKZ $12,2 \pm 3,4$ saniye (en küçük değer 7, en büyük değer 15) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu olgularda

kontrol grubuna göre GKZ anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$). Ortalama flöresein boyanma skorları, SS'li hastalarda $4,1 \pm 2,2$ (en küçük değer 2, en büyük değer 13) kontrol grubunda ise ortalama flöresein boyanma skorları $2,2 \pm 1,8$ (en küçük değer 0, en büyük değer 6) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu grupta ortalama flöresein boyanma skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Ortalama SM tüp değerleri SS'li hastalarda $1,8 \pm 0,8$ mm (en küçük değer 0, en büyük değer 6) ve kontrol grubunda ortalama SM tüp değeri $5,7 \pm 2,1$ mm (en küçük değer 2, en büyük değer 10) olarak ölçüldü. Sjögren sendromlu olgularda kontrol grubuna göre SM tüp değeri anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edildi ($p < 0,001$).

In vivo konfokal mikroskopi (İVKM) sonuçları

Dendritik hücre yoğunluğu sağlıklı bireylerde $8,3 \pm 2,7$ hücre/mm² (en küçük değer 5, en büyük değer 17) iken, SS'li hastalarda $38,1 \pm 11,3$ hücre/mm² (en küçük değer 13, en büyük değer 55) olarak ölçüldü. Dendritik hücre yoğunluğu SS'li olgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ölçüldü ($p < 0,001$). Ortalama kornea subbazal sinir yoğunluğu SS'li hastalarda 950 ± 375 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ (en küçük değer 256, en büyük değer 1255) ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama 1077 ± 320 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ (en küçük değer 763, en büyük değer 1544) olarak değerlendirildi. Sjögren sendromlu grupta ortalama subbazal sinir yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edildi ($p < 0,001$).

Tablo-1. Sjögren sendromlu hastalarda ve sağlıklı bireylerde, gözyaşı fonksiyonlarının, oküler yüzey vital boyama skorlarının ve lazer tarayıcı in vivo konfokal mikroskop sonuçlarının karşılaştırılması. OYHİ: Oküler yüzey hastalıkları indeksi, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı.

	Sağlıklı Bireyler (n=25)	Sjögren Sendromlu Hastalar (n=25)	P Değeri
OYHİ	$4,3 \pm 2,5$	$22,1 \pm 11,6$	($p < 0,001$)
Schirmer 1 Test (mm)	$15,1 \pm 6,2$	$2,4 \pm 1,1$	($p < 0,001$)
GKZ (sn)	$12,2 \pm 3,4$	$3,1 \pm 0,9$	($p < 0,001$)
Flöresein Boyanma Skoru	$2,2 \pm 1,8$	$4,1 \pm 2,2$	($p < 0,001$)
SM Tüp (mm)	$5,7 \pm 1,8$	$1,8 \pm 0,8$	($p < 0,001$)
Dendritik Hücre Yoğunluğu (hücre/mm ²)	$8,3 \pm 2,7$	$38,1 \pm 11,3$	($p < 0,001$)
Kornea Subbazal Sinir Yoğunluğu ($\mu\text{m}/\text{mm}^2$)	1077 ± 320 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$	950 ± 375 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$	($p < 0,001$)

TARTIŞMA

Sjögren sendromu, esas olarak ekzokrin yapıdaki gözyaşı ve tükürük bezlerini etkileyen otoimmün bir hastalıktır. Başta kornea ve konjonktival dokularda epitel hasarına neden olan aköz gözyaşı eksikliğine bağlı ciddi kuru göz hastalığına neden olur.

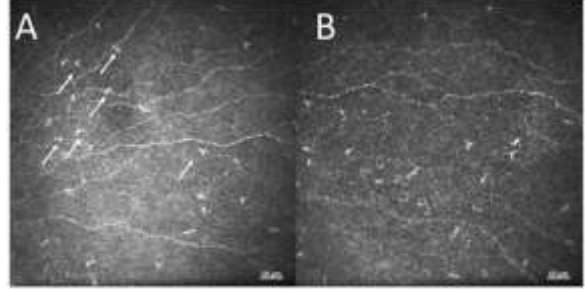
Bu çalışmada, SS'li hastalarda oküler yüzeyde meydana gelen morfolojik değişikliklerin değerlendirilmesi ve sağlıklı olgularla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle Schirmer 1 testi değerleri, OYHİ skoru, GKZ, korneal flöreseın boyanma skoru, SM tüp değerleri, dendritik hücre yoğunluğu ve subbazal sinir hücresi yoğunluğu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İn vivo konfokal mikroskopi, inflamatuvar hücre yoğunluğu, konjonktival ve kornea epitel hücre yoğunluğu, kornea sinir değişiklikleri ve konjonktival skuamöz metaplazi dâhil olmak üzere kuru gözün etkisini hücresele düzeyde göstermek için daha önce kullanılmıştır (14, 15). Sjögren hastalığı, oküler yüzeyi etkileyen inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır. Oküler yüzey, Th-17' yi indükleyebilen IL-6, IL-1, TGF- β 1 ve IL-23 dâhil olmak üzere önemli miktarda sitokin içerir (16, 17). Bu sitokin açısından zengin ortam, kuru göz hastalığında sitokinlerin önemli bir rolü olduğunu düşündürür. Genellikle SS'nin ilk bulgusu KGH' dir ve erken dönemde hayat kalitesini bozan en önemli nedenlerden birisi olarak gösterilir (18). Bununla birlikte üveit, episklerit, sklerit, optik nöropati, retinal vaskülit, sikatrizan konjonktivit, steril kornea ülseri veya kornea erimesi ve perforasyonu gibi görmeyi tehdit eden hastalıklar da pSS' de normal popülasyona oranla daha sık görülmektedir. Bu nedenle SS hastalarının oftalmolojik muayenelerinin yapılması, KGH tanısı olan hastaların bu açıdan dikkatli incelenmesi önemlidir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer çalışmalar incelendiğinde, Benitez-del-Castillo ve ark.'nın İVKM ile yaptıkları bir çalışmada korneadaki yüzeyel epitel hücre yoğunluğunun, sağlıklı kontrol grubuna göre Sjögren hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu ve kornea bazal epitel hücre yoğunluğunun ise her iki grupta anlamlı bir fark oluşturmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda Sjögren hastalarında azalmış subbazal hücre yoğunluğu, kornea anterior keratosit yoğunluğunda önemli oranda artma olduğu ve posterior keratosit yoğunluğunda ise anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Bu durumun nedeni

olarak inflamatuvar sürecin bazı sinir büyüme faktörlerini salgılamak üzere keratositlerde artışa yol açtığı düşünülebilir (19). Aktive keratositler, Sjögren hastalarında subbazal sinir pleksusunun aktivasyon süreciyle ilişkili olarak bazı büyüme faktörleri üretip salgılayabilmektedir. Matsumoto ve ark. yaptıkları çalışmada, ortalama kornea epitel hücre yoğunluğunu, sağlıklı hastalara göre Sjögren hastalarında daha düşük ve ortalama hücre alanını daha büyük olarak göstermişlerdir (20). Kuru göz hastalığının, proinflamatuvar mediatörlerin salınımının arttığı bir hastalık olduğu düşünülürse, kornea epitel hücrelerinde oluşan bozulma beklenebilecek bir durum olarak düşünülebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda SS'li hastalardaki korneadaki dendritik hücre yoğunluğunun sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21, 22). Biz de bu çalışmada daha önceki yapılan çalışmalara paralel olarak SS'li hastalarda dendritik hücre yoğunluğunun daha fazla olduğunu gösterdik. Dendritik antijen sunan hücreler, kornea immünolojisinde kritik bir rol oynar ve hem sağlıklı hem de etkilenmiş kornealarda İVKM ile gözlemlenebilir. Dendritik hücrelerin göçü ve olgunlaşması, proinflamatuvar stimülasyona yanıt olarak aktifleşir (23, 24). Sjögren sendromunun eşlik ettiği KGH'de dendritik hücrelerin oküler yüzey inflamasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Benitez ve Villani (19) daha önceki yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıkları SS'li hastalarda korneal subbazal hücre yoğunluğunda belirgin bir azalma tespit ederken, Tuominen ve Tuisku (25) ise herhangi bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Yine Benitez ve ark. tarafından yapılan çalışmada subbazal hücre yoğunluğu ile birlikte sinir hücresi sayısında da belirgin bir azalma gösterilmiştir. Biz de bu çalışmada, SS hastalarında, sağlıklı kontrollere göre kornea subbazal epitel sinir yoğunluğunun önemli ölçüde azaldığını gözlemledik. Kornea sinirleri esas olarak trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alır ve epitel hücreleri arasında serbest sinir uçları olarak sonlanır. Sinir lifleri kornea trofizminde önemli bir etkiye sahiptir ve sağlıklı korneanın korunmasına katkıda bulunur. Enfeksiyöz keratitte artan dendritik hücreler ile azalmış subbazal korneal sinirler arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon olduğu, bununla birlikte korneadaki bağışıklık ve sinir sistemleri arasında potansiyel bir etkileşim olduğu bildirilmiştir (26).

Ayrıca dendritik (bağışıklık) hücrelerin, yaralanmadan sonra intraepitelyal kornea bazal sinirlerinden aksonal enkazın temizlenmesine aracılık ettiği de bildirilmiştir (27). Başka bir deyişle, dendritik hücreler, nöronal akson kaybını indükleyen sitokinleri salgımlarken, akson artıklarının uzaklaştırılmasında da rol oynayabilirler (28). Bu, artan dendritik hücreler ile azalmış intraepitelyal korneal bazal sinirler arasındaki pozitif korelasyonun başka bir açıklamasıdır (29). Biz de buradan yola çıkarak SS'li kuru göz hastalarında inflamatuvar hücrelerin subbazal sinir pleksusunda sinir liflerinin azalmasını indükleyebileceğini varsayıyoruz. Şekil-1'de gösterildiği gibi, SS hastalarında subbazal sinir liflerinin yakınında birçok inflamatuvar hücre gözlenmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkarak SS'li kuru gözlerde kornea innervasyonunun değişmesinden kaynaklanan oküler yüzey bozuklukları, bir tür nörotrofik keratopati gibi görünmektedir. Gelecekte SS ile ilgili yapılacak klinik çalışmalarda İVKM kullanılarak bu ilişkileri ve ilaç etkileşimlerini doğrulamamız gerekmektedir.



Şekil-1. Korneal subbazal sinirlerin ve dendritik hücrelerin temsili in vivo konfokal mikroskopi görüntüleri. (A) Sjögren sendromlu hastadan alınan görüntü, subbazal sinir lifleri ve dendritik inflamatuvar hücreler görülmektedir (beyaz oklar, subbazal sinir pleksusu çevresinde yoğunlaşmış inflamatuvar subbazal hücreleri göstermektedir). (B) Subbazal sinir pleksusunda sinir liflerinin azalması ve silikleşmesi görülmektedir.

SONUÇ

Biz bu çalışmada İVKM kullanarak SS'li kuru göz hastalarında kornea hücrelerinin ve sinirlerinin morfolojik değişikliklerini değerlendirdik. Artan inflamatuvar hücre popülasyonları ve subbazal sinir lifi denervasyonu, bununla birlikte anormal morfoloji dâhil olmak üzere birçok değişiklik bulduk. Sjögren sendromlu hastalarda korneadaki mikroskobik değişikliklerin oküler yüzey kuruluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte İVKM, SS'li kuru göz hastalarında tedavinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir yararlı bir araçtır.

Çıkar çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Takagi Y, Nakamura H, Origuchi T, Miyashita T, Kawakami A, Sumi M, Nakamura T. IgG4-related Mikulicz's disease: ultrasonography of the salivary and lacrimal glands for monitoring the efficacy of corticosteroid therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013; 31 (5): 773-5.
2. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci*. 2018; 1 26: 37-48.
3. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010; 9 (5): A305-10.
4. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren's syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2007; 32: 284-91.
5. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin. Immunol*. 2019; 203, 81-121.
6. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2005; 366, 321-31.
7. Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: Relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2009; 28 (3), 155-77.
8. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017 Jul; 15 (3): 276-83.

9. Goto E, Matsumoto Y, Kamoi M, et al. Tear evaporation rates in Sjogren syndrome and non-Sjogren dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2007; 144: 81–85.
10. Akpek EK, Mathews P, Hahn S, ve ark. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome. *Ophthalmology.* 2015; 122: 56–61.
11. Büyükbaş Z, Gündüz MK, Bozkurt B, Zengin N. Bilgisayar Kullanıcılarında Görülen Oküler Yüzey Değişikliklerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Ophthalmol.* 2012; 42; 190-6.
12. Toda I, Tsubota K. Practical double vital staining for ocular surface evaluation. *Cornea.* 1993; 12: 366–7.
13. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea.* 2001; 20: 374–84.
14. Kojima T, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. The application of in vivo laser scanning confocal microscopy as a tool of conjunctival in vivo cytology in the diagnosis of dry eye ocular surface disease. *Mol Vis.* 2010 Nov 19; 16: 2457-64.
15. Lee OL, Tepelus TC, Huang J et al. Evaluation of the corneal epithelium in non-Sjögren's and Sjögren's dry eyes: an in vivo confocal microscopy study using HRT III RCM. *BMC Ophthalmol.* 2018 Dec 4; 18 (1): 309.
16. Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol* 2009; 182 (3): 1247–52.
17. Zheng X, Bian F, Ma P, et al. Induction of Th17 differentiation by corneal epithelial-derived cytokines. *J Cell Physiol.* 2010; 222 (1): 95–102.
18. Utine CA, Akpek EK. Sjögren Sendromu ve ilişkili Kuru Göz Sendromunun İmmunopatolojisi. *TOD Journal.* 2010; 40: 97-106.
19. Benitez del Castillo JM, Wasfy MA, Fernandez C, Garcia-Sanchez J. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004 Sep; 45 (9):3030-5.
20. Matsumoto Y, Ibrahim OMA, Kojima T, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K. Corneal In Vivo Laser-Scanning Confocal Microscopy Findings in Dry Eye Patients with Sjögren's Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jul 20;10(7):497.
21. Wakamatsu, TH, Sato, EA, Matsumoto, Y, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjögren's syndrome. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 144–50.
22. Lin, H, Li W, Dong N, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010, 51, 122–8.
23. Kobayashi Y, Matsumoto M, Kotani M, Makino T. Possible involvement of matrix metalloproteinase-9 in Langerhans cell migration and maturation. *J Immunol.* 1999, 163, 5989–93.
24. Dekaris I, Zhu SN, Dana MR. TNF-alpha regulates corneal Langerhans cell migration. *J Immunol.* 1999, 162, 4235–9.
25. Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helintö M, Tervo TM. Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44 (6): 2545-9.
26. Cruzat A, Witkin D, Baniyadi N, et al. Inflammation and the nervous system: The connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 5136–43.
27. Parlanti P, Pal-Ghosh S, Williams A, Tadvalkar G, Popratilo A, Stepp MA. Axonal debris accumulates in corneal epithelial cells after intraepithelial corneal nerves are damaged: A focused Ion Beam Scanning Electron Microscopy (FIB-SEM) study. *Exp. Eye Res.* 2020, 194. in press.
28. Stepp MA, Pal-Ghosh S, Downie LE, Zhang AC, Chinnery HR, Machet J, Girolamo ND. Corneal epithelial "Neuromas": A case of mistaken identity? *Cornea* 2020, 39, 930–4.
29. Xu, KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996, 15, 235–9.