

UNİLATERAL HERPES KERATİTİ OLAN HASTALARIN BİLATERAL OKÜLER YÜZEY VE GÖZYAŞI OSMOLARİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Evaluation of Bilateral Ocular Surface and Tear Osmolarity in Patients With Unilateral Herpes Keratitis

Hasan Ali BAYHAN¹, Seray ASLAN BAYHAN¹, Bekir KÜÇÜK²

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tek taraflı herpetik keratit tanısı ile takip edilen hastaların kuru göz bulgularını ve gözyaşı osmolaritelerini değerlendirmek ve bu bulguların hastalık olmayan diğer gözde var olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışmada kliniğimiz kornea biriminde tek taraflı herpetik keratit tanısı ile takip edilen 40 hastanın keratit olan gözü (Grup 1) ve keratit olmayan diğer gözü (Grup 2) ile 40 kontrol olgusunun bir gözü (Grup 3) değerlendirildi. Olguların detaylı göz muayeneleri ve gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), Schirmer testleri ve osmolarite cihazı ile ölçülen gözyaşı osmolariteleri kaydedildi. Tüm bireylerin alt ve üst kapak meibografi çekimleri yapıldı ve meibomian bez kayıp oranları manuel olarak ölçüldü.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların (22 erkek, 18 kadın) ortalama yaşı $53,5 \pm 9,6$ yıl iken, kontrol grubunun (21 erkek, 19 kadın) ortalama yaşı $52,4 \pm 9,2$ yıl idi ($p>0,05$). Osmolarite skoru Grup 1 ve 2'de sırasıyla $307,5 \pm 6,9$ ve $303,4 \pm 7,8$ mOsm/L iken Grup 3'te $295,5 \pm 6,3$ mOsm/L olarak bulundu ($p<0,05$). Schirmer test skoru ve GYKZ sırasıyla Grup 1'de $8,2 \pm 3,2$ mm/5 dk ve $5,9 \pm 2,1$ sn; Grup 2'de $10,5 \pm 3,5$ mm/5 dk ve $8,5 \pm 3,9$ sn iken kontrol grubunda $14,6 \pm 2,3$ mm/5 dk ve $12,1 \pm 2,4$ sn idi (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p<0,05$). Gruplar arasında meibomian bez kaybı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Unilateral stromal herpetik keratit, keratitin olduğu gözde daha şiddetli olmak üzere, bilateral kuru göz bulgularına yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Herpes Keratiti; Kuru Göz; Meibografi; Osmolarite

ABSTRACT

Objective: In this study, it was aimed to evaluate the dry eye findings and tear osmolarities of patients with unilateral herpetic keratitis and to investigate whether these findings were present in the fellow eyes without disease.

Material and Methods: In this prospective study, 40 patients with unilateral herpetic keratitis were subdivided as eyes with keratitis (Group 1) and fellow healthy eyes (Group 2) and one eye of 40 control subjects were evaluated. Detailed ophthalmological examinations of the cases and tear osmolarities measured with osmolarity instrument, tear break up time (TBUT), and Schirmer test scores were recorded. All subjects underwent lower and upper lid meibography and meibomian gland loss rates were measured manually.

Results: The mean age of patients in the study group (22 males, 18 females) was 53.5 ± 9.6 years, while the mean age of the control group (21 males, 19 females) was 52.4 ± 9.2 years ($p>0.05$). Osmolarity score was 307.5 ± 6.9 and 303.4 ± 7.8 in groups 1 and 2, respectively and 295.5 ± 6.3 mOsm / L in the control group ($p<0.05$). Schirmer test score and TBUT were 8.2 ± 3.2 mm/5min and 5.9 ± 2.1 sec in Group1; 10.5 ± 3.5 mm/5min and 8.5 ± 3.9 sec in Group 2 and 14.6 ± 2.3 mm/5 min and 12.1 ± 2.4 sec in the control group respectively (both, $p<0.05$). There was no significant difference in meibomian gland loss rates between groups ($p>0.05$).

Conclusion: Unilateral stromal herpetic keratitis leads to bilateral dry eye, with more severe keratitis in the affected eye.

Keywords: Herpes Keratitis; Dry Eye; Meibography; Osmolarity.

¹Yozgat Bozok Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Merkez/ Yozgat/Türkiye
²Kayseri Şehir Hastanesi,
Göz Hastalıkları Bölümü,
Kayseri/Türkiye

Hasan Ali BAYHAN, Doç. Dr.
(0000-0001-8514-9450)
Seray ASLAN BAYHAN, Doç. Dr.
(0000-0002-2364-6890)
Bekir KÜÇÜK, Uzm. Dr.
(0000-0002-4185-0656)

İletişim:

Doç. Dr. Hasan Ali BAYHAN
Yozgat Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları, Merkez/Yozgat/Türkiye
Telefon: +90 505 272 9225
e-mail: alihanbayhan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 11.09.2020

Kabul tarihi/Accepted: 25.11.2020

DOI: 10.16919/bozoktip.787249

Bozok Tıp Derg 2021;11(1):1-5

Bozok Med J 2021;11(1):1-5

Giriş

Herpes simplex keratiti kornea ülserlerinin en yaygın nedenlerinden biridir ve gelişmiş ülkelerdeki enfeksiyöz körlüğün en sık sebebidir (1,2). Herpetik oküler enfeksiyon olguların % 90'ında tek taraflıdır ve hastaların % 80'inde ilk tutulum herpetik keratit olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın akut fazında hastalar irritasyona bağlı hiperlakrimasyondan şikayet etseler de hastalık kronik fazda genellikle kuru göz semptomları ile ilişkilidir (3).

Gözyaşı osmolaritesi ölçümü kuru göz sendromunun tanısında ve ciddiyetinin belirlenmesinde hızlı sonuç veren bir yöntemidir. Gözyaşı osmolaritesindeki artış kuru göz hastalarının oküler yüzeylerinde oluşan hasarda temel rolü oynamaktadır (4). Daha önceki çalışmalarda gözyaşı osmolaritesi değerinin kuru göz tanısında tek başına en iyi parametre olduğu ve hastalık şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmiştir (4,5)

Sık görülen unilateral görme kaybı nedeni olan herpetik keratit tek taraflı olsa da hasta semptomları genellikle bilateral olarak belirtilmektedir (3,6). Ancak literatürde herpetik keratitli hastaların hastalıktan etkilenmemiş olduğu düşünülen diğer gözlerini değerlendiren yeterli çalışma yoktur.

Bu çalışmada tek taraflı herpetik keratit tanısı ile takip edilen hastaların kuru göz bulgularını ve gözyaşı osmolaritelerini değerlendirmek ve kuru göz bulgularının hastalık olmayan diğer gözlerinde var olup olmadığını incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma kapsamında Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı kornea departmanında tek taraflı herpetik keratit tanısı ile takip edilen 40 hastanın keratit olan gözü (Grup 1), keratit olmayan gözü (Grup 2) ve 40 kontrol hastasının bir gözü (Grup 3) değerlendirildi.

Tüm araştırma Helsinki deklarasyonu kurallarına uygun şekilde ve hastaların bilgilendirilmiş onam formları alınarak yürütüldü. Çalışmanın yürütülmesi için yerel etik kuruldan (Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu; 19.04.2016/41) onay alındı. Çalışma için Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından BAP projesi (6602a-TF-16-52) desteği alındı. Herhangi bir sistemik hastalığı bulunanlar, kapak

malformasyonu, blefariti olanlar, herpetik keratit dışı göz hastalığı, göz cerrahisi, oküler lazer hikayesi, oküler travma hikayesi olanlar ve kontakt lens kullanan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm grupların gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), Schirmer testi, TearLab osmolarite cihazı (TearLab Corporation) ile gözyaşı osmolarite ölçümleri, alt ve üst kapak meibografi çekimleri değerlendirildi. Schirmer testi, Schirmer kağıdı proparacaine (proparacaine HCl, Alcaine %0,5, Alcon) ile topikal anestezi yapıldıktan ve alt fornixin kurulanmasının ardından alt göz kapağının orta ve üçte bir lateral kısmının kesişimine yerleştirildi. Schirmer kağıdı yerleştirildikten sonra hastadan karşıya bakması ve normal şekilde göz kırpması istendi. Schirmer kağıdı 5 dakika sonra alınarak ölçüm kaydedildi.

GYKZ flöresein uygulanmasından sonra hastanın üç kez gözünü kırpması ve daha sonra gözlerini açık tutarak bakması istenerek ölçüldü. Kobalt mavisi altında korneadaki kuru noktanın oluşma süresi değerlendirilerek kaydedildi. Testler arasında 10 dakika beklendi.

Katılımcıların alt kapak meibografi çekimleri Sirius cihazı (CSO, Italy) ile yapıldı ve meibomian bez kaybı aynı tecrübeli kişi tarafından katılımcıların grubu bilinmeden manuel olarak ölçüldü.

Gözyaşı osmolarite ölçme sistemi

TearLab osmolarite ölçme sistemi "çip üzeri laboratuvar sistemi" olarak adlandırılmaktadır. TearLab osmolarite ölçüm cihazı 50 nl gözyaşı miktarı ile non-invaziv olarak ve 5 sn gibi kısa bir sürede osmolarite değerini sayısal olarak vermektedir. Inferior lateral menisküsten alınan gözyaşının osmolaritesi mOsm/L olarak hesaplanmaktadır. Alt fornixten el probunun kiti ile gözyaşı menisküsü toplandı. Ölçüm öncesi her gün cihaz kendi kalibrasyon kartuşu ile test edildi. Kalibrasyon sonrası her ölçüm için tek kullanımlık ticari kartuşlar kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler 'SPSS'16.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM) ortamında bilgisayara kaydedildi. Karşılaştırmalarda Student t testi, ki-kare ve ANOVA testleri kullanıldı. Değerlendirmeler %95 güven aralığında yapıldı, p değerinin 0,05 den küçük olması istatistiksel anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Herpetik keratiti bulunan hastaların (22 erkek, 18 kadın) ortalama yaşı $53,5 \pm 9,6$ yıl iken, kontrol grubunun (21 erkek, 19 kadın) ortalama yaşı $52,4 \pm 9,2$ yıl idi. Gruplar yaş ve cinsiyet açısından homojen idi (ikisi de; $p>0,05$; Tablo 1).

Grupların kuru göz bulgularını içeren verileri Tablo 2’de gösterilmektedir. Hem Grup 1 hem de Grup 2’nin osmolarite ölçüm değerleri kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek idi (sırasıyla, $p=0,008$ ve $p=0,011$). Osmolarite skoru açısından Grup 1 ve 2 arasındaki fark anlamlı idi ($p=0,016$).

Schirmer test skoru ve GYZK sırasıyla Grup 1’de $8,2 \pm 3,2$ mm/5 dk ve $5,9 \pm 2,1$ sn; Grup 2’de $10,5 \pm 3,5$ mm/5 dk ve $8,5 \pm 3,9$ sn iken kontrol grubunda $14,6 \pm 2,3$ mm/5 dk ve $12,1 \pm 2,4$ sn idi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,05$). Alt ve üst kapak meibomian bez kaybı en fazla Grup 1’de mevcuttu ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı.

TARTIŞMA

Human herpes virüs 1 olarak adlandırılan herpes simpleks Tip 1 virüsü (HSV-1) göz çevresi dokuları etkileyerek oküler enfeksiyonlara neden olabilmekte, gözde yanma, batma, bulanık görme gibi kuru göz

semptomlarına yol açabilmektedir. Kuru göz; rahatsızlık, görme bulanıklığı ve gözyaşı tabakası kararsızlığına yol açabilecek ve oküler yüzeye hasar verebilecek bir hastalıktır. Artmış gözyaşı osmolaritesi ve oküler yüzey inflamasyonu hastalığa eşlik etmektedir (7).

Literatürde herpetik keratitli hastalarda kuru göz bulgularını değerlendirilen çalışma sayısı kısıtlı sayıdadır. Lin ve ark. herpetik keratitli hastaların gözde yanma, batma, yabancı cisim hissi gibi kuru göz şikayetlerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (8). Smard-Lebrun ve ark. tek taraflı herpetik keratitli hastaların diğer gözlerinde şikayetleri olmasa da bazı kuru göz bulgularının bulunabileceğini belirtmişlerdir. (9). Yine Jabbarvand ve ark. nörotrofik ülserli herpetik keratitli vakaların oküler yüzeylerinin normal olgulardan daha bozuk olduğunu bildirmişlerdir (10).

Keijser ve ark. tek taraflı herpetik keratiti bulunan olguların florometri ölçümlerini kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında herpes hastalarının her iki gözünde de gözyaşı miktarında azalma bildirmişlerdir (11). Florometri rutin klinik pratikte çok kullanılmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda kuru göz tanısında tek başına en iyi parametre olan osmolarite ölçümü ve objektif klinik testler kullanılmıştır. Çalışmamız unilaterale herpetik keratiti olan olguların

Parametre	Herpetik keratit grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş (yıl)	$53,5 \pm 9,6$	$52,4 \pm 9,2$	$>0,05$
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	22/18	21/19	$>0,05$
Lateralite (sağ/sol)	Grup 1: 21/19	20/20	$>0,05$
	Grup 2: 19/21		
Geçirilmiş ortalama atak sayısı	$2,7 \pm 2,2$	-	-

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
Schirmer (mm/5 dk)	$8,2 \pm 3,2^*$	$10,5 \pm 3,5^+$	$14,6 \pm 2,3^{*+}$	
Gözyaşı kırılma zamanı (sn)	$5,9 \pm 2,1^* \lambda$	$8,5 \pm 3,9^+ \lambda$	$12,1 \pm 2,4^{*+}$	
Osmolarite (mOsm/L)	$307,5 \pm 6,9^* \lambda$	$303,4 \pm 7,8^+ \lambda$	$295,5 \pm 6,3^{*+}$	
Meibomian bez kaybı (%)	Alt kapak	$20,34 \pm 12,86$	$18,61 \pm 11,13$	$17,48 \pm 10,31$
	Üst kapak	$18,69 \pm 9,01$	$16,71 \pm 8,86$	$15,86 \pm 7,33$

* , Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel anlamlı; $p<0,05$ +, Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel anlamlı; $p<0,05$ λ, Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel anlamlı; $p<0,05$, mm: milimetre, dk: dakika, sn: saniye

özellikle gözyaşı osmolaritelerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve GYKZ'nın da daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu değişiklikler hastalığın olduğu gözde daha belirgin olsa da hastaların her iki gözünü de etkilemektedir. Bu kontralateral etkinin nedenleri ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır. Daha önceki çalışmalarda asemptomatik kişilerin gözyaşlarında da herpes simpleks virüsünün atıldığı ortaya konmuştur (12). Buna göre, kontralateral gözde de oküler inflamasyon ve kuru göze neden olabilecek asemptomatik herpetik tutulum olabilir ancak çalışmalarda asemptomatik hastaların gözyaşında tespit edilen virüs geçici ve aktif değildir. Yine herpetik keratiti olan olguların daha önceden bilateral kuru göze sahip olduğu ve bu durumun herpetik keratit için predispozan olduğu düşünülmüştür ancak kuru göze sekonder kornea ülserlerinin genellikle steril olması ve enfeksiyöz olmaması bu hipotezi zayıflatmaktadır (13).

Çalışmamızda hasta grubunda osmolaritenin artması ve GYKZ'da düşme olması sekresyon azlığından ziyade buharlaşma fazlalığını düşündürmektedir. Hamrah ve ark. in vivo konfokal mikroskopi ile yaptıkları çalışmada tek taraflı herpes keratitinin her iki gözdeki korneal sinirlerde azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (2). Korneal trigeminal sinirler her iki taraftaki beyin sapını uyarmaktadır ve her iki gözdeki gözyaşı sekresyon azalması etkilenen gözdeki kornea hassasiyeti ile ilişkilidir. Çalışmamızda olguların göz kırpmaya sayısı ve korneal sinir ölçümleri değerlendirilmemiştir, ancak osmolarite artışının, herpetik keratit olgularında azalmış korneal duyarlılığa bağlı azalmış göz kırpmaya refleksi nedeniyle gözyaşı buharlaşmasındaki artışa bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda herpetik keratitin meibomian bez kaybına anlamlı etkisi olmadığı ortaya konmuştur ancak herpetik keratitli olguların her iki gözündeki meibomian bez kaybı kontrol grubundan bir miktar daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Daha önceki çalışmalarda meibomian bez kaybının yaş, cinsiyet ve hormonal etkenlere bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir (14,15). Herpetik keratit olgularında göz kırpmaya bağlı oluşabilecek meibomian fonksiyon bozukluğunu araştıran çalışma bulunmamaktadır. Ancak, daha önce semptomatik bilgisayar kullanıcılarında sürekli olarak göz kırpmaya refleksinin azalmasının meibomian bez disfonksiyonuna da neden olduğu bildirilmiştir.

Meibomian bezlerde fonksiyon bozukluğu ise sürekli bilgisayar kullanan bireylerin kuru göz bulgularının artmasına neden olmaktadır (16). Çalışmamızdaki herpetik keratit olgularında izlenen GYKZ azalması gözyaşı stabilitesindeki bozulmayı ve meibomian bezlerde fonksiyon bozukluğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

Herpetik keratit gözyaşı osmolaritesi ve kuru göz bulgularında artışa yol açmaktadır. Oküler yüzeydeki bozukluk sadece hasta gözle sınırlı kalmayıp sağlıklı olarak düşünülen diğer gözü de etkilemektedir. Bu nedenle tek taraflı herpetik keratit ile takip edilen hastaların diğer gözündeki oküler yüzey problemlerini engellemek için risk altındaki kişileri bilgilendirmek, taramak ve korumaya yönelik tedbirlere önem vermek gerekmektedir.

Tasdik ve Teşekkür

Bu çalışma için Bozok Üniversitesi Proje Koordinasyon Uygulama ve Araştırma Merkezi tarafından 6602a-TF-16-52 numaralı BAP projesi desteği sağlandı.

KAYNAKLAR

1. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J Pain*. 2008; 9(1) 3-9.
2. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology*. 2010; 117(10):1930-6.
3. Azher TN, Yin XT, Tajfirouz D, Huang AJ, Stuart PM. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management. *Clin Ophthalmol*. 2017 ;11(1) :185-91.
4. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(5):792-8.
5. Bron AJ, Tomlinson A, Foulks GN, Pepose JS, Baudouin C, Geerling G, et al. Rethinking dry eye disease: a perspective on clinical implications. *Ocul Surf*. 2014;12(2) :1-31.
6. Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickerbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res*. 2013;32(1) :88-101.
7. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf*. 2007;5(2):75-93.
8. Lin H, Liu ZG, Li W, Zhang M, Jing L, Chen W, et al. Preliminary investigation on tear film alterations in latent herpes stromal keratitis.

Zhonghua Yan Ke Za Zhi. 2010;46(9):785-90.

9. Simard-Lebrun A, Boisjoly H, Al-Saadi A, Mabon M, Chagnon M. Association between unilateral quiescent stromal herpetic keratitis and bilateral dry eyes. *Cornea*. 2010; 29(11) :1291-5.

10. Jabbarvand M, Hashemian H, Khodaparast M, Rafatnejad A. Do unilateral herpetic stromal keratitis and neurotrophic ulcers cause bilateral dry eye. *Cornea*. 2015; 34(7) :768-72.

11. Keijser S, van Best JA, Lelij AV, Jager MJ. Reflex and steady state tears in patients with latent stromal herpetic keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002; 43(1): 87-91.

12. Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED, Sloop GD, Thompson HW, Hill JM. HSV-1 DNA in tears and saliva of normal adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1) : 241-7.

13. Nishida T, Yanai R. Advances in treatment for neurotrophic keratopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009; 20(4): 276-81.

14. Pult H. Relationships between meibomian gland loss and age, sex, and dry eye. *Eye Contact Lens*. 2018; 44(2):318-24.

15. Yeotikar NS, Zhu H, Markoulli M, Nichols KK, Naduvilath T, Papas EB. Functional and morphologic changes of meibomian glands in an asymptomatic adult population. *Invest ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(10) :3996-4007.

16. Yee RW, Sperling HG, Kattek A, Paukert MT, Dawson K, Garcia M, et al. Isolation of the ocular surface to treat dysfunctional tear syndrome associated with computer use. *Ocular Surface*. 2007;5(4):308-15.