

Ön Segment Cerrahileri ve Kuru Göz; Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

Anterior Segment Surgeries and Dry Eye; Diagnosis and Therapeutic Approach

Banu Öncel, İlkay Kılıç*, Yonca A. Akova*

Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Anabilim Dalı Ankara, Türkiye

Özet

Ön segment cerrahi tekniklerinin daha sık olarak uygulanmasına paralel olarak kuru göz görülme sıklığında artış izlenmektedir. Kuru göz oküler yüzeyi etkileyen ve inflamatuvar reaksiyon yaratan multifaktöryel bir hastalıktır. Sağlıklı oküler yüzeyin sağlanmasında kornea sinirleri önemli rol oynarlar. Göz kırpması ve gözyaşı refleksi için sağlam kornea innervasyonu gereklidir. Sinirsel iletimin bozulması lakrimal bez salgılanmasının regülasyonunu bozarak kuru göze neden olur. Ön segment cerrahileri ile kornea innervasyonuna zarar verilmektedir. Refraktif cerrahi ve katarakt cerrahisi sonrası gelişen kuru göz başarılı bir cerrahi sonrası hasta konforunu azaltmakta ve birçok komplikasyona zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle kuru göz için risk faktörlerinin ve kuru gözü tetikleyen mekanizmaların bilinmesi cerrahi öncesi ve sonrası gerekli önlemlerin alınması ve uygun tedavi seçeneğinin seçilmesi gerekmektedir. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 227-34)

Anahtar Kelimeler: Kuru göz, katarakt cerrahisi, refraktif cerrahi

Summary

Parallel to the frequent application of anterior segment surgical techniques, the frequency of dry eye disease is increasing. Dry eye is a multifactorial condition that affects the surface of the eye and induces an inflammatory response. Corneal nerves play an important role in the maintenance of a healthy ocular surface. Intact corneal innervation is mandatory for normal blinking and tearing reflexes. Damage to this neural circuit interrupts the normal regulation of lacrimal gland secretion and causes dry eye disease. Anterior segment surgeries damage corneal innervation. Even after a successful cataract or refractive surgery, the occurrence of dry eye leads to discomfort and several complications. Because of these problems, we have to know the risk factors and the triggering mechanisms of dry eye disease, to take precautions during and after the surgery, and to choose the appropriate surgical technique. (*Turk J Ophthalmol* 2012; 42: 227-34)

Key Words: Dry eye, cataract surgery, refractive surgery

Giriş

Günümüzde ön segment cerrahilerinde modern teknikler ve minimal invaziv prosedürlerin gelişmesi ile cerrahi sırasında meydana gelebilecek oküler yüzey hasarı en aza indirilmeye çalışılmaktadır. Ancak bu gelişmelere rağmen katarakt ve refraktif cerrahilerden sonra, oküler yüzey problemleri özellikle

kuru göz sık olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kuru gözü olan olguların semptom ve bulgularında ameliyat sonrası dönemde kötüleşme olmakta ve kusursuz bir cerrahiden sonra bile hastalar yanma, batma gibi semptomlardan yakınmaktadırlar. Hasta konforunu arttırmak ve cerrahi sonrası sağlıklı bir oküler yüzey elde etmek için risk faktörlerinin gözden geçirilmesi, kuru gözü tetikleyen mekanizmaların bilinmesi, cerrahi sırasında gerekli

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Banu Öncel, Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 546 07 27 Gsm: +90 507 703 48 42 E-posta: banuoncel@superonline.com

Geliş Tarihi/Received: 10.08.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.11.2011

önlemlerin alınması ve uygun tedavi seçeneğinin seçilmesi gerekmektedir. Bizim bu derlemede amacımız, her geçen sıklığı artan katarakt ve refraktif cerrahisinin kuru göze neden olma mekanizmalarını gözden geçirmek ve tedavi modalitelerini özetlemektir.

Kornea Sinir Anatomisi

Kornea, değişik sinir lifleri ile donatılmış olup vücutta yoğun olarak innerve edilen dokulardandır. Tavşanda yapılan bir çalışmada kornea epitelinde deriye göre 300-600, dış pulpasına göre ise 20-40 kat fazla sinir yoğunluğu saptanmıştır.¹ Normal göz kırpması ve sulanma refleksi için sağlam bir kornea innervasyonu gereklidir. Fizyolojik koşullarda korneadaki duysal sinirler beyin köküne afferent uyarı gönderir ve ara nöronlardan sonra efferent sinyal parasempatik ve sempatik sinirler yoluyla lakrimal bezi uyarır; böylece gözyaşı yapımı ve salınımı gerçekleşir.² Bu nöral arka meydana gelebilecek aksama lakrimal bez sekresyonunu bozarak kuru göz hastalığına neden olur.

Kornea duyarlılığı trigeminal sinirin oftalmik bölümünün uzun silier sinirlerini ile sağlanmaktadır. Uzun silier sinirler suprakoroidal boşlukta ilerleyerek limbusta korneaya girmeden önce birçok dala ayrılırlar. Limbusta esas olarak saat 3 ve 9 hizasından girerek saat 6 ve 12 hizasına doğru ilerlerler ve dallara ayrılırlar. Korneaya 1/3 orta stromadan radyal ve kornea yüzeyine paralel olarak giren sinirler dallandıkça öne doğru ilerlerler ve sonunda subbowman tabakada santral korneayı yoğun olarak innerve eden ağ oluşturur, Bowman tabakayı delerek epitelde kanat hücre tabakasında sonlanırlar.³⁻⁵ Kornea duyarlılığı yaşla azalmakla beraber santralde en yüksektir limbusta doğru gittikçe azalır.⁶ Uzun silier sinirler saat 3 ve 9 da limbusta girdiği için kornea duyarlılığı temporal ve nasal limbusta inferiora göre yüksektir.⁷

Sağlıklı Korneanın Korunmasında Sinirlerin Rolü

Sağlam kornea sinirleri sağlıklı kornea yüzeyinin korunmasında çok önemli rol oynamaktadır. Göz kırpması ve sulanma refleksi korneayı travmadan koruyan anahtar mekanizmadır. Kornea innervasyon bozukluğu kornea yüzeyinin gizli travmalara duyarlı olduğu ve epitel yaralanmalarının geç iyileştiği 'nörotrofik keratit' olarak bilinen ve altta yatan mekanizmanın nörotransmitter miktarında azalma olduğu dejeneratif bir tabloya neden olmaktadır.⁸ Nörotrofik keratitlerin büyük kısmı herpes simpleks-zoster keratiti, diyabet ve trigeminal sinir hasarına (anevrizma, intrakraniyal hastalık, orbita veya kafa travması nedeniyle) bağlı olarak gelişir. Keratorefraktif girişimler (fototerapötik keratektomi (PTK) ve laser in situ keratomileusis (LASIK)) de stroma veya subbazal kornea sinirlere hasar vererek hafiften ağır düzeye kadar nörotrofik kuru göze neden olabilir.⁹

Kornea sinirlerinde 17 farklı nöropeptit ve nörotransmitter tanımlanmıştır. Asetilkolin, katekolamin gibi klasik nörotransmitterler, kalsitonin gen alkalı peptit (CGRP) ve P maddesi gibi peptiderjik transmitterler bunlardan

bazılarıdır.¹⁰⁻¹³ Epitel hücrelerinin gelişiminde kornea sinir uçlarından salınan nörotransmitter ve sinir büyüme faktörlerinin (NGF) etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nörotransmitterlerden asetilkolin, korneanın sensiyel sinir uçlarından salınmakta ve epitel hücre mitozunu sağlayan siklik guanozin monofosfatın (CGM) hücre içi miktarını artırarak etki göstermektedir.¹⁴ Bu görüşü hayvan çalışmalarında anestetik kornealarda, epitel defektinin serikal sempatik denervasyonla artması ve disotonomik gözlerde asetilkolin azlığının (Riley-Day Sendromu) nörotrofik keratopati ile beraber olması da desteklemektedir.^{15,16} Bir diğer transmitter olan P maddesi ise, kornea sinir liflerinde CGRP ile beraber bulunarak epitel yenilenmesi ve tamirinde rol oynamaktadır.¹⁰

Korneada mekanik, kimyasal, termal duylardan sorumlu mekanoreseptör, polimodal reseptör ve termoreseptörler mevcuttur. Korneadaki duyarlılığı ölçmek için Cochet-Bonnet ve korneayı hava çarpması sonucu uyarıyan nonkontakt Belmonte esteziometre geliştirilmiştir. Cochet-Bonnet esteziometresi sadece mekanoreseptörleri uyarırken, Belmonte esteziometre ile ilave olarak polimodal reseptörler de uyarılmaktadır. Burada hava ile mekanoreseptörler uyarılmakta ve hava ile karışmış CO₂ ile lokal pH değişerek, polimodal reseptörleri uyarılmaktadır.¹⁷

Kuru Gözde Kornea Sinirlerinin Rolü

Uluslararası kuru göz kurultayı (2007) kuru gözü lakrimal fonksiyonel ünitenin (LFÜ) bir hastalığı olarak tanımlamıştır. LFÜ lakrimal bezler, oküler yüzey (kornea, konjonktiva ve meibomian bezler), göz kapakları ve onları innerve eden sensiyel ve motor sinirlerden oluşur. Bu ünite gözyaşı salınımını düzenleyerek, oküler yüzeyin bütünlüğü korur. Bu mekanizmada meydana gelebilecek aksama yada hastalık gözyaşı dengesini bozarak kuru göz semptom ve bulgularıyla ortaya çıkan oküler yüzey hastalığına neden olur. LFÜ'nün temeli oküler yüzeyden gelen sensiyel uyarılardır. Oküler yüzeyde duyarlılık azalması kuru göze iki yolla neden olmaktadır.¹⁸

1) Refleksle indüklenen lakrimal sekresyonun azalması

2) Göz kırpması sayısının azalması ve oküler yüzeyden gözyaşı buharlaşmasının artışı.

Refraktif cerrahi ve yaşlanma ile oküler yüzey sinirlerinde meydana gelen hasar, lakrimal bezlere giden normal refleks arkını bozmakta ve gözyaşı salınımının azalmasına neden olmaktadır. Azalmış gözyaşı salınımı kornea sinirlerindeki patolojik değişimleri tetikleyerek, kuru gözü daha da kötüleştirmektedir.¹⁹

Kuru Gözde Kornea Sinir Değişiklikleri

Kuru gözdeki kornea hipoestezisinin kornea sinirlerindeki morfolojik değişikliklerle beraber olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Yapılan konfokal mikroskopik çalışmalarında, Sjögren sendromu (SS) olan veya olmayan kuru göz olgularında kornea sinirleri araştırılmış, fakat sonuçlar birbirleriyle çok uyumlu bulunmamıştır. Primer SS' li hastalarda anormal

tortiyosite, sinir tomurcukları, bilye gibi formasyonlarda artış, sinir lifi demetlerinde incelleme gibi anormal subbazal sinir morfolojisi saptanmış, ancak sinir yoğunluğunda azalma saptanmamıştır.²⁰ Benítez del Castillo ve ark.'nın²¹ çalışmasında ise SS olan olgularda Schirmer testi ve subbazal sinir sayısı arasında korelasyon saptanmış, ancak Cochet-Bonnet esteziometre ile ölçülen kornea duyarlılığı arasında bağlantı saptanamamıştır. Aynı ekibin bir sonraki çalışmasında kuru göz olgularında üç farklı uyaran ile Belmonte esteziometre kullanılarak kornea duyarlılığı araştırılmış ve mekanik, kimyasal, termal duyarlılıkta azalma tespit edilmiştir.²² Başka bir yayında ise kuru göz olgularında kornea duyarlılığında azalma bulunmuş, ancak bu azalmanın kornea sinirlerinde morfolojik değişikliklerle birlikte olmadığı gösterilmiş, korneanın duyuşal adaptasyonunun kornea hipoestezisi ile sonuçlanarak gözyaşı dinamiklerini bozduğu öne sürülmüştür.²³ Zhang ve ark.²⁴ ise kuru göz olgularında korneal sinir sayısı ve yoğunluğunda artış olduğunu göstermiştir, ancak bu sonuç diğer çalışmaların sonuçlarıyla tamamen ters düşmektedir. Konfokal mikroskopi ile birbirleriyle çelişen sonuçların elde edilmesi, kuru gözün farklı evrelerinin subbazal sinirlerde değişik dejenerasyon ve rejenerasyon fazlarını indüklemesiyle açıklanmaktadır. Bu, aynı gözün farklı lokalizasyonlarında dahi sinirsel farklılıkların olduğunu ve kuru gözün şiddetinin aynı olmadığını gösteren çalışmalarla da doğrulanmıştır.²⁵

Kuru Göz Hastalığında Bulgu ve Semptomlar Arasındaki İlişki

Popülasyon bazlı çalışmalarda kuru göz testleri ile kuru göz semptomları arasında zayıf oranda bağlantı tespit edilmiştir.^{26,27} Schein ve ark.²⁶ 2240 kuru gözlü olguda, Schirmer testi, rose bengal boyanma skoru ile kuru göz semptomları arasında bağlantı bulamamışken, Hay ve ark.²⁸ 341 olguda kuru göz semptomları ile objektif ölçümler arasında zayıf bir bağlantı saptamıştır.

Kuru Gözde Kornea Sinir Değişiklikleri ile Bulgu ve Semptomlar Arasındaki Zayıf Bağlantıyı Nasıl Açıklayabiliriz?

Kuru gözün erken evresinde stabil olmayan gözyaşı filmi varlığında, çevresel uyarılar duyuşal sinir uçlarına kolay şekilde ulaşabilmekte ve oküler irritasyon semptomlarına neden olmaktadır. Sinir uçlarının dış etmenlere açık hale gelmesi, hiperosmolarite ve interlökin (IL) -1 α , IL -1 β , IL-6 ve tümör nekroz faktör- α gibi inflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve nöral dejenerasyona neden olmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin birçoğu sinir rejenerasyonuna neden olarak sinirlerde filizlenme, liflerde kıvrım artışı ve boncuklanma gibi değişikliklere neden olur. Geç evrede oluşan tüm bu değişiklikler kuru göz olgularında bulgu ve semptomlar arasındaki zayıf bağlantıyı açıklamaktadır.^{29,30}

Refraktif Cerrahi ve Kuru Göz

Fotorefraktif keratektomi'de (PRK) kornea epiteli kaldırılırken epitel sinirleri, lazer uygulanırken ise ablyasyon alanındaki ön stroma sinirleri zarar görmektedir. LASIK

cerrahisinde epitel sinir demetleri ve yüzeysel stroma sinir dalları fleb sınırında mikrokeratom ile kesilmekte, lazer ablyasyonu sinirlerde ek hasar oluşturmaktadır. Kornea sinirlerinin kesilmesi, kornea refleksi arkını bozarak gözyaşı yapımını azaltmaktadır. Bu nedenle PRK ve LASIK sonrası görülen en sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri kuru gözdür.³¹ Burada aköz yetmezliğin yanı sıra, değişmiş kornea şekline (daha düz veya dik) bağlı olarak kornea yüzeyinin gözyaşı ile kaplanmaması ve nörotrofik epitelyopati gibi faktörler suçlanmıştır. Fleb ve çevre korneada olan superfisyel epitelyal keratopati fluorescein, lizamin yeşili ve rose bengal boyaları ile boyanır. Hastalar yabancı cisim hissi, görme düzeyinde azalma veya dalgalanma gösteren görme kalitesinden yakındır.^{20,32}

Refraktif cerrahi sonrası kuru göz, olguların yaklaşık %60'ında 1. ayda gelişmektedir.³³⁻³⁵ Ancak, invivo konfokal mikroskopi çalışmaları kornea sinirlerinde ilk haftadan itibaren değişiklik meydana geldiğini göstermektedir. PRK'dan 1 hafta sonra subbazal sinirlerde rejenerasyon görülmeye başlandığı ve 8-12. haftada parsiyel ya da total iyileşme gözlemlendiği saptanmıştır.³⁶⁻³⁸ Prospektif bir çalışmada ise miyopik PRK sonrası 2. yılda sinir yoğunluğunda %80 iyileşme görülmüş ve bu değerler 5 yıl süreyle stabil kalmıştır.³⁹ Ancak bazı olgularda PRK'dan 5 yıl sonra bile subbazal sinir morfolojisinin normal haline dönmediği görülmüştür.⁴⁰

Korneada yer alan keratositler, epitel ve endotel hücreleri sinir büyüme faktörü (NGF) sentezlemektedir. Bu büyüme faktörü sinirlerin gelişimi, rejenerasyonu, yaşaması ve yara yeri iyileşmesinin hızlanmasından sorumlu nörotrofik ve immun düzenleyici mediyatördür.⁴⁰⁻⁴³ Korneadaki hasar NGF düzeyini arttırarak, nörotrofik ülserlerin iyileşmesini hızlandırmaktadır.⁴⁴ Ayrıca NGF'nin stroma iyileşmesinde esas olan epitel-stroma birleşmesinin sağlanmasında rol oynadığı da belirtilmiştir.^{45,46} Topikal NGF uygulanması ile LASIK sonrası kornea duyarlılığının arttığı da gösterilmiştir.⁴⁷

LASIK sonrası kuru göz için risk faktörleri; cerrahi öncesi miyopinin derecesi, ablyasyon derinliği ve fleb kalınlığıdır. Miyopi ne kadar yüksekse, ablyasyon derinliği ve sinirlerin epitele ulaşması gereken mesafe o kadar fazla olacaktır. Bu nedenle yüksek miyopisi olan olgular kuru göz gelişimi için daha risklidir.⁴⁸

Kadınlar kuru göz gelişimi için daha riskli olmalarına rağmen, LASIK sonrası kuru göz gelişiminde cinsiyet bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. LASIK olgularının çoğu kontakt lens kullanmış ve tolerans gösterememiş olgulardır, dolayısıyla bu hastalarda cerrahi öncesi de kuru göz sıklıkla mevcuttur. Ayrıca operasyon sonrası kullanılan antibiyotik, nonsteroid antiinflamatuvar damlalar da kuru göze neden olabilmekte veya var olan kuru gözün şiddetini arttırabilmektedir.⁴⁹

Miyopik PRK ve LASIK sonrası kornea duyarlılığının karşılaştırıldığı bir çalışmada LASIK sonrası kornea duyarlılığının ablyasyon zonunda ilk aylarda azaldığı, ancak 6.ayda eski değerlerine ulaştığı gösterilmiştir. PRK'lı olgularda ise kornea duyarlılığı santral kornea dışında cerrahi öncesi

düzeyle 1.ayda ulaşmış, santral kornea için ise bu süre 3 ayı bulmuştur. Bu çalışmada, kornea duyarlılığının ilk üç ayda LASIK 'te daha fazla etkilendiği, ancak 6. ayda iki grup arasında fark olmadığı görülmüştür.⁵⁰ Nejima ve ark.'nın⁵¹ çalışmasında ise LASIK' in kornea duyarlılığına daha fazla ve kalıcı hasar verdiğini gösterilmiştir. PRK sonrası kornea duyarlılığının azalsa da 6 ayda cerrahi öncesi seviyeye döndüğü, LASIK'te ise 12. ay sonunda bile, cerrahi öncesi seviyeye ulaşmadığı gösterilmiştir. Campos ve ark.⁵² 14 olguluk PRK serilerinde cerrahi sonrası 3. ayda preoperatif -6,50 D'den den daha düşük miyopisi olan olguların %95,7'sinde, preoperatif -9,00 D' den yüksek miyopisi olan olguların ise %86,2' sinde cerrahi öncesi kornea duyarlılık düzeyine erişim saptanmıştır.

Son zamanlarda yüksek miyop olgularda PRK tedavisi sırasında dilüe edilmiş mitomisin C (MMC) kullanımının korneal haze oranını azalttığı bildirilmektedir.⁵³⁻⁵⁵ Kymionis ve ark.⁵⁵ bilateral PRK (sağ göz: -5,50-0,50X170, sol göz: -5,00-1,00x180) ve sol göze ilave olarak MMC uygulaması yaptıkları bir olguda MMC kullanımına bağlı kuru göz geliştiğini bildirmişlerdir. Bu olguda, cerrahi sonrası 15 ay sağ gözde hafif haze dışında bulgu saptamazken, sol gözde kuru göz ve yüzeyel punktat keratopati saptanmıştır.

LASIK cerrahisi sonrası gözyaşı kırılma zamanı, Schirmer testi ve bazal gözyaşı sekresyonunun anlamlı derecede azaldığı bir takım çalışmalarla gösterilse de, bununla ilgili çelişkili yayınlarda mevcuttur.^{51,56,57} Kornea duyarlılığı LASIK sonrası anlamlı derecede azalsa da, zamanla duyarlılıkta düzelme gözlenmektedir. Cerrahi sonrası 6. ayda, nazal menteşeli grupta duyarlılık cerrahi öncesi değerlere ulaşabilirken, superior menteşe grubunda kornea duyarlılığı cerrahi öncesi seviyeye ulaşmamaktadır. Aynı zamanda superior menteşe yapılan olgularda 1. ayda Schirmer skorunun, nazal menteşeli gruba göre daha düşük, gözyaşı kırılma zamanında daha kısa olduğu saptanmıştır.⁵⁶ Bu sonuçların sinirlerin saat 3 ve 9 hizasından korneaya girmesine ve nazal menteşe grubunda sinirlerin korunmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Chuck ve ark.'nın⁵⁶ yaptığı bir çalışmada LASIK sonrası kornea duyarlılığı menteşe yakınında en yüksek saptanmış, santrale ve menteşeden periferite gittikçe, duyarlılığın azaldığı gösterilmiştir. 18 hastanın 28 gözüne LASIK uygulanan bir çalışmada (1,50-11,25 D aralığında), kornea duyarlılığı 3 hafta sonunda neredeyse cerrahi öncesi değerlere ulaşmış, duyarlılığın geri dönüşüyle ablyasyon derinliği ile korele bulunmamıştır.

Femtosaniye laser ile PRK ve LASIK'e göre daha az oranda kuru göz semptom ve bulguları görülmektedir. Bunun nedeni olarak da fleb hazırlanırken mekanik keratoma göre göze daha az emiş gücü uygulanması, daha ince fleb oluşturulabilmesi, dolayısıyla daha fazla stromal yatağın kalıp kornea innervasyonunun az zarar görmesi olarak gösterilmektedir. Emme halkasının yüksek basıncı goblet hücrelerine zarar verip münin tabakayı bozabilmektedir.^{57,58}

Mian ve ark.⁵⁷ femtosaniye laser uyguladıkları 33 hastanın 66 gözünde 1. haftada %22,9, 1. ayda ise %21,9 oranında kuru

göz saptamışlardır. Bu hasta grubunda kuru göze bağlı semptomlar hafif düzeyde olup, 1. ayda düzelmesine rağmen santral kornea duyarlılığındaki azalma cerrahi sonrası 1. yıla kadar devam etmiştir. Yapılan diğer çalışmalar, femtosaniye laser ile uygulanan LASIK'te superior menteşe veya nazal/temporal menteşe pozisyonunun kornea duyarlılığına veya kuru göz parametrelerine etkisi olmadığını göstermiştir.⁵⁹

Rodriquez ve ark.⁵⁸ femtosaniye laser (34 göz, cerrahi öncesi sferik eşdeğer -3,1±3,1 D) ve manuel mikrokeratom (30 göz, cerrahi öncesi sferik eşdeğer -2,0±3,8 D) ile yapılan LASIK olgularını karşılaştırmış ve tüm olgularda LASIK sonrası 6. aydan sonra düzelen goblet hücre kaybını göstermiştir. 1.hafta, 1. ay ve 3. ayda femtosaniye laser grubunda goblet hücre sayıları, mikrokeratom grubuna göre daha az bulunmuş, bu durum femtosaniye laserde emme halkasının konjonktivaya uyguladığı basınç süresinin daha uzun olması ile açıklanmıştır.

Toda ve ark.⁶⁰ LASIK öncesi olguları kuru gözü olan ve olmayan olarak iki gruba ayırmış, cerrahi sonrasında en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde ve komplikasyon oranları arasında fark bulmamıştır. Kuru gözü olan olgularda cerrahi sonrası dönemde gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer skorunda düşüklük saptanmasına rağmen, her iki grupta da bu parametreler cerrahi öncesi düzeye ulaşmıştır. Bu sonuçlara göre, kuru göz olgularında LASIK 'in güvenli ve etkili şekilde uygulanabileceği bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise kronik kuru göz ve refraktif regresyon arasındaki ilişkiyi araştırılmış, kronik kuru gözü olanların %27'sinde LASIK sonrası regresyon saptanırken, bu oran kuru gözü olmayan grupta %7 olarak bulunmuştur. Regresyon riskinin daha fazla refraktif düzeltme, daha derin ablyasyon ve kuru göz ile ilişkili olduğuna karar verilmiştir.⁶¹

Onaran ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise laser subepitelyal keratomileuzis (LASEK) uygulanan düşük ve orta dereceli miyop olgularda bazal gözyaşı sekresyonu ve gözyaşı kırılma zamanında cerrahi sonrası 1.hafta ve 1.ayda anlamlı bir azalma saptanırken bu değerlerin cerrahi sonrası 3. ayda cerrahi öncesi değerlere ulaştığı saptanmıştır.⁶²

Katarakt Cerrahisi ve Kuru Göz

Katarakt cerrahisi sonrası kuru göz iki şekilde karşımıza çıkabilmektedir; bunların ilki cerrahinin indüklediği kuru göz iken, ikinci ise var olan kuru gözün cerrahi sonrası dönemde şiddetlenmesidir. Her iki durumda da gözyaşı filminin instabilitesine bağlı olarak cerrahi sonrası dönemde optik aberasyonlarda artış, retinal imaj kalitesinde düzensizlik, cerrahi sonrası görmede dalgalanma olurken, cerrahi sırasında ise kötü görüntü kalitesi nedeniyle tekniğin güçleşmesi söz konusudur.⁶³

Katarakt cerrahisinden sonra meydana gelen kuru gözde uygulanan cerrahi teknik, korneal kesinin büyüklüğü, ilave yapılan cerrahi girişim, kullanılan topikal ilaçlar, hastanın eşlik eden sistemik hastalığı, yaş, cinsiyet ve sigara gibi faktörler rol oynamaktadır.⁶⁴

Katarakt cerrahisinin başlamasıyla, dakikalar içinde hücresel düzeyde cerrahi işlemlerin indüklediği nörojenik inflamasyon

devreye girmektedir. Korneal kesi ile kinin, araşidonik asit, nörotrofin gibi inflamatuvar sitokinler salınmakta ve bu sitokinler sinir reseptörlerindeki aksiyon potansiyelini ve uyarıya yanıtı değiştirerek kornea duyarlılığını etkilemektedir.⁶⁵ Ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonunda (EKKE), fakoemülsifikasyona göre daha büyük kesi yapıldığından cerrahi sonrası kuru gözle daha sık olarak karşılaşmaktadır. Fakoemülsifikasyon cerrahisinden sonra korneal duyarlılığın geri dönüşü yaklaşık olarak 60 gün iken, bu süre 4-5 saat kadranı büyüklüğünde limbal kesi yapılan EKKE'de 2 yıldan daha fazla sürebilmektedir.⁶⁶

Uzun süreli olarak kornea fizyolojisinin bozulmasıyla azalmış epitel hücre mitozu ve gecikmiş yara yeri iyileşmesi olmakta ve EKKE cerrahilerinden sonra, kuru gözü olan hastalarda rekürren epitel defekti, filamenter keratit, stromal keratolizis ve korneal ülserasyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Uzun süreli topikal antibiyotik, steroid ve nonsteroid kullanımının yanı sıra korneal sütür varlığı da bu durumu tetiklemektedir.⁶⁷ Li XM ve ark.'nın⁶⁸ çalışmasında katarakt cerrahisi öncesi kuru gözü olmayan olgularda, postoperatif 1. haftada başlayan ve 1. ayda şiddetlenen korneal ve konjonktival boyanma gözlemlenmiştir. Erken dönemde (1. hafta) korneal boyanması olan olgularda, 3 aya kadar korneal boyanmanın devam ettiği görülmüştür. Bu durum erken dönemde kuru göz geliştiren olgularda geç dönemde de, bulguların devam edeceğini göstermektedir. Kuru gözü olan olgulardan alınan impresyon sitolojisi örneklerinde ise özellikle alt kapakta daha yoğun olmak üzere skuamöz metaplazi saptanmıştır. Bu da postoperatif dönemdeki medikasyonun kuru gözü arttırdığını doğrulamaktadır. Özellikle, oftalmolojide kullanılan çoğu göz damlasında koruyucu olarak bulunan benzalkonyum klorür, deterjan etkisi ile hücre duvarındaki lipidlerde bozulma, müsin tabaka hasarı, oksidatif stres ve yüksek dozlarda apoptotik etki ile nekrotik hasara neden olabilmektedir. Amonyum bileşiğinin oküler yüzeyden atılımı günler sürebilmekte ve tüm bu etkilerle kornea ve konjonktiva epiteline toksik etki göstererek, oküler yüzeyin bozulmasına ve kuru göz semptomlarına neden olabilmektedir.⁶⁹ Akçay ve ark.⁷⁰ impresyon sitolojisi ile fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanan gözlerde cerrahi sonrası 3. ayda goblet hücre sayısında anlamlı azalma olduğunu göstermişlerdir.

Fakoemülsifikasyon cerrahisinde EKKE'ye göre kuru göze daha az olarak rastlanmasının yanı sıra, kuru gözlü olgularda daha az komplikasyon görülmektedir. Bu durum küçük korneal kesiyle ilişkili olarak iyileşme sürecinin daha erken olması, hızlı görsel rehabilitasyonu nedeni ile daha az süreyle topikal ilaç kullanılması ve sütür sayısının daha az/ hiç olmamasıyla açıklanmaktadır.⁷¹ Fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanında azalma olmakta ve cerrahi öncesi gözyaşı kırılma zamanı 10 saniyeden düşük olan olgularda, gözyaşı filmi stabilitesinde bozulma riski olarak

bulunmuştur.⁷² Ultrason enerjisi kornea epitel, stroma, keratosit, endotel ve sinir ağına hasar verebilmektedir.⁷³ Yapılan bazı çalışmalarda sert nukleus nedeni ile yüksek enerjili fako kullanımının insizyon bölgesinde yanık oluşumuna ve korneal sinir harabiyetinin santrale kadar ilerlemesine neden olarak, kornea duyarlılığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.^{64,73} Kohlhaas ve ark.⁷⁴ yaptıkları çalışmada skleral tünel kesiyile yapılan fakoemülsifikasyon cerrahisinde tünel hazırlamak üzere konjonktivanın açılması ve episkleral damarların koterizasyonunun kornea çevresindeki sinirlere zarar vererek, kornea duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. John ve ark.'nın⁷⁵ çalışmasında ise skleral tünel kesi ile fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulanan olgularda, kornea duyarlılık azalması skleral insizyon bölgesinde sınırlı kalmış ve santral korneaya ulaşmamıştır. Kornea innervasyon modeline dayanarak, korneayı innerve eden sinirler superior temporal limbusta hasara uğrarsa bu sinirlerin bir kısmı santral korneaya ulaştığı için santral kornea duyarlılık azalması beklenir. Bu nedenle bu modele John ve arkadaşlarının sonuçları ters düşmektedir.

Günümüzde katarakt cerrahisinde mikroinsizyonel kesiler tercih edilse de, kesi şekli kuru göz gelişimi açısından etkili olmaktadır.⁷⁴⁻⁷⁶ Tünel keside, tünelde mukus ve debris göllenmesine bağlı olarak yabancı cisim hissi meydana gelebilmektedir.⁷⁵⁻⁷⁷ Cho ve ark.⁶⁴ kuru gözü olmayan ve tünel kesiyile fakoemülsifikasyon yapılan hasta grubunda, tek planlı kesi yapılan gruba göre, postoperatif kuru göz semptomlarında belirgin artış saptamıştır. Kuru gözü olan grupta ise semptomlarda artış olmasına rağmen, bu durum kesi şekli ile ilişkisiz bulunmuştur.

Cerrahi öncesi kuru gözü olan olgularda, cerrahi sonrası kuru göz bulgularında artış olmaktadır.^{67,71} Khanal ve ark.⁶⁶ 3,2 mm'lik kornea tünel kesiyile fakoemülsifikasyon cerrahisi uygulamış ve göz içi lens implantasyonu aşamasından önce kesiyi genişleterek yaklaşık 4,1 mm yaptıkları olgularda kornea duyarlılığında ilk üç ayda anlamlı oranda azalma saptamıştır. Sitompul ve ark. ise temporal kesi ile fakoemülsifikasyon ve manuel küçük kesili katarakt cerrahisi (SICS) uyguladıkları olgularda Cochet-Bonnet esteziyometresiyle 1. gün, 7. gün ve 15. gün kornea duyarlılığını ölçmüş, temporal kesi uygulanan olgularda duyarlılık azalması saptarken manuel SICS uygulanan olgularda kornea duyarlılığında azalma saptamamıştır.⁷³

Preoperatif Değerlendirme

Katarakt ve refraktif cerrahisi sonrası meydana gelen kuru gözü önlemek ve postoperatif dönemde hasta konforunu arttırmak için preoperatif dönemde detaylı sorgulama ve dikkatli biyomikroskopik ön segment muayenesi önemlidir. Bu amaçla hastada preoperatif olarak mevcut olan kuru göz semptomları, eşlik eden kollajen bağ dokusu hastalığı, kontakt lens ve topikal antiglokmatöz kullanımını sorgulanmalıdır. Cerrahi öncesi yakınması olmayan hasta grubunda LASIK cerrahisi sonrası, kuru göze bağlı olarak anormal yara yeri

iyileşmesi, görmede dalgalanma, persistan epitel defekti, diffüz lameller keratit ve mikrobiyal keratit gibi komplikasyonlara yatkınlık olabilmektedir. Bu nedenle yakınması olmayan hastaların risk faktörleri gözden geçirilmeli ve riskli olan hastaların cerrahi sonrası dönemde kuru göz ve olası oküler yüzey problemleri açısından takibinin dikkatli şekilde yapılması gerekmektedir.

Biyomikroskopik muayenede gözyaşı menüsküsünün düzensiz ve yetersiz oluşu, gözyaşı kırılma zamanının kısa olması, korneada punktat epitel defekti, mukus plakları, filamenter keratit, konjonktivada artmış mukus iplikleri ve konjonktivaşalazis varlığının yanı sıra meibomian bezlerin fonksiyonunun ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Fluorescein, lizamin yeşili ve rose bengal ile yapılan oküler yüzey hasarına yönelik boyama ile de kuru gözü saptamak mümkündür. Ayrıca biyomikroskopik muayenede olası bazal membran distrofisi açısından da dikkatli olmak gerekir, makrokist ve geniş jeografik alan varlığında tanı koymak kolay iken, mikrokist ve rekürren korneal erozyon öyküsü olanlarda preoperative dönemde oküler yüzey normal olsa dahi, postoperatif dönemde iyileşmesi güç oküler yüzey problemleri meydana gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Katarakt cerrahisi hazırlık döneminde topikal anestetik ve dilatasyon damlalarından sonra epitelde düzensizlik ve punktat keratopati görülmesi (oküler yüzey stres testi) sağlıklı oküler yüzey sağlanmasında sorun olduğunu göstergesi olmakta ve cerrahi sonrası kuru göz gelişmesi olası olan hasta grubunu belirlemekte yol gösterici olmaktadır.⁷⁵

Cerrahi öncesi uygun boyanma ve drape ile dikkatli örtünme infeksiyonların önlenmesi ve epiteli korunması için önemlidir. Epitel problemi nedeniyle görüntü kalitesinin kötü olduğu olgularda, epitelin viskoelastik madde ile örtülmesi faydalı olacaktır.

Katarakt cerrahisinde uzun süreli mikroskop ışığına maruziyet ve yüksek enerjili fakoemülsifikasyon kullanımı kuru gözü şiddetlendireceğinden cerrahi süresi minimumda tutulması önemlidir.

Tedavi

Kuru gözde tedavi hedefi oküler yüzey inflamasyonunun azaltılması ve epitel iyileşmesinin uyarılması, nöral geri bildirim iyileştirilmesi, lakrimal gland inflamasyonunun azaltılması ve gözyaşı filminin normalleştirilmesidir. Bu amaçla ilk olarak cerrahisi öncesi yüzey bütünlüğünü sağlamak üzere entropiyon, ektropiyon ve lagoftalmus gibi anormal anatomi mevcutsa, düzeltilmesi gerekmektedir.

Eşlik eden blefarit ve meibomian bez hastalığı oküler yüzeydeki inflamasyonu arttıracığından, cerrahi öncesinde mutlaka tedavi edilmelidir. Tedavi amaçlı, cerrahi öncesi kapak hijyeni, sıcak pansuman ve masaj önerilip düşük doz steroid, topikal antibiyotiğin yanı sıra 4-6 hafta süreyle oral doksisisiklin tedavisi uygulanmaktadır.

Kornea ve konjonktivanın normal olduğu hafif kuru gözlü olgularda suni gözyaşı tek başına yeterli olurken, punktat keratit gibi kornea problemi olan, orta düzeyde kuru gözlü olgularda ilave olarak, gece için jel ve topikal siklosporin tedavisi gerekebilmektedir. Kornea hasarının ağır olduğu ciddi kuru göz vakalarında ise yüzey düzeline kadar cerrahinin ertelenmesi gerekir. Tedavi olarak da cerrahi öncesi ve sonrası dönemde en az 3-6 ay süreyle prezervan içermeyen gözyaşı damlaları kullanılmalıdır.⁷⁷ Ayrıca hızlı etkileri nedeni ile orta ve ciddi kuru gözü olan olgularda başlangıç inflamasyonunu azaltmak üzere düşük doz topikal steroid kullanılabilir. Marsh ve ark.⁷⁸ %1'lik prezervan içermeyen metilprednizolonun ciddi kuru gözü olanlarda semptomları azaltmasının yanı sıra, korneal boyanmayı da iyileştirdiğini saptamıştır. Ancak yan etki profili nedeniyle uzun süreli kullanmak yerine kuru göz alevlenmelerinde akut tedavi için tercih edilmelidir. İleri evre kuru göz olgularında otolog serum, topikal siklosporin, silikon/kollajen tıkaç, punktum koterizasyonu ve oral omega 3 desteği diğer önemli tedavi yöntemleridir.

Orta ve ciddi kuru gözü olan olgularda kuru göz tedavisinin yanı sıra preoperatif ve postoperatif dönemde prezervan içermeyen antibiyotik ve steroid kullanılmalı, nonsteroid antiinflamuar damlalardan ise kaçınmak gerekmektedir.

Punktum tıkaçları gözyaşının oküler yüzeyden drenajını azaltarak, oküler yüzeydeki aközünü koruyarak kuru göz tedavisinde etkili olmaktadır.⁷⁹ Ancak bazı olgularda inflamatuvar sitokinlerin yüzeyden uzaklaşmasını önleyerek kuru gözü arttırabilmektedir. Bu nedenle punktum tıkaçları, inflamasyon kontrol altına alındıktan sonra kullanılmalıdır. Albietz ve ark.⁸⁰ PRK ve LASIK geçirmiş olgularda postoperatif oküler yüzey rehabilitasyonu için punktum tıkaçı kullanımının kuru göz semptomlarını azalttığı ve goblet hücre yoğunluğunu arttırdığını bildirmiştir.

Topikal siklosporin %0,05, T hücreleri aracılığıyla etki göstererek oküler yüzey, lakrimal bez ve konjonktivada lenfosit infiltrasyonunu azaltır, goblet hücre sayısını artırır.⁸¹ Korneal-konjonktival boyanmayı azaltmasının yanı sıra, gözyaşı üretimini artırarak gözyaşı ihtiyacını azaltır ve semptomlarda iyileşme sağlar. Topikal siklosporinin epitel hücreleri ve lenfositler arasında apoptotik dengeyi de kurduğu gösterilmiştir.⁸¹ Salib ve ark.⁸² kuru gözü olup LASIK cerrahisi geçiren (-1,00 ile -10,63 D arası) olgularını cerrahiden 1 ay önce günde 2 kez prezervan içermeyen suni gözyaşı veya topikal siklosporin %0,05 kullananlar olarak ayırmış, ve olguları kuru göz semptom ve bulguları ve refraktif sonuçlar açısından karşılaştırmıştır. Siklosporin ile tedavi edilen grupta, Schirmer değerlerinin 3. ve 6. ayda daha yüksek saptanmasının yanı sıra, refraktif sonuçlar bu grupta tahmin edilen değerlere daha yakın bulunmuştur.

Topikal siklosporin, steroidlere oranla daha az yan etki profiline sahip olup kuru gözde uzun süreli güvenli şekilde kullanılabilir. Topikal siklosporinin kuru göz semptom ve bulgularını azaltmasının yanı sıra multifokal göz içi lens

implantasyonu uygulanan hastalarda, cerrahi öncesi 1 ay ve cerrahi sonrası 2 ay süreyle kullanımının oküler yüzeyi düzelterek kontrast duyarlılıkta artışa sebep olduğunu gösteren çalışmalar literatürde yer almaktadır.⁸³

Sonuç olarak gittikçe artan ve gelişim gösteren ön segment cerrahi teknikleri kuru göze neden olabilmekte veya zaten var olan kuru gözü artırabilmektedir. Cerrahi öncesi hastayı değerlendirmek, risk faktörlerini irdelemek ön segment cerrahi adayları için çok önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- Rozsa AJ, Beuerman RW. Density and organization of free nerve endings in the corneal epithelium of the rabbit. *Pain*. 1982;14:105-20.
- Dartt DA. Dysfunctional neural regulation of lacrimal gland secretion and its role in the pathogenesis of dry eye syndromes. *Ocul Surf*. 2004;2:76-91.
- Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:476-88.
- Muller LJ, Vrensen GF, Pels L, Cardozo BN, Willekens B. Architecture of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:985-94.
- Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology*. 1995;102:33-41.
- Brennan NA, Maurice DM. Corneal esthesiometry with a carbon dioxide laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30 (Suppl): 148.
- Lawrenson JG, Ruskell GL. Investigation of limbal touch sensitivity using a Cochet-Bonnet aesthesiometer. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:339-43.
- Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2001;41:1-11.
- Wilson SE. Laser in situ keratomileusis-induced (presumed) neurotrophic epitheliopathy. *Ophthalmology*. 2001;108:1082-7.
- Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Terso TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003;76:521-42.
- Ueda S, del Cerro M, LoCascio JA, Aquavella JV. Peptidergic and catecholaminergic fibers in the human corneal epithelium. An immunohistochemical and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;192:80-90.
- Jones MA, Marfurt CF. Peptidergic innervation of the rat cornea. *Exp Eye Res*. 1998;66:421-35.
- Tervo T, Tervo K, Eranko L, Vannas A, Eranko O, Cuello AC. Substance P immunoreaction and acetylcholinesterase activity in the cornea and Gasserian ganglion. *Ophthalmic Res*. 1983;15:280-8.
- Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1989;192:115-34.
- Shimizu T, Izumi K, Fujita S, et al. Capsaicin-induced corneal lesions in mice and the effects of chemical sympathectomy. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;243:690-95.
- Mittag TW, Mindel JS, Green JP. Trophic functions of the neuron. V. Familial dysautonomia. Choline acetyltransferase in familial dysautonomia. *Ann N Y Acad Sci*. 1974; 228:301-6.
- Belmonte C, Garcia-Hirschfeld J, Gallar J. Neurobiology of ocular pain. *Prog Retinal Eye Res*. 1997;16:117-56.
- DEWS Definition and Classification Subcommittee. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007;5:75-92.
- Battat L, Macri A, Dursun D, Plugfelder SC. Effects of laser in situ keratomileusis on tear production, clearance, and the ocular surface. *Ophthalmology*. 2001;108:1230-5.
- Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, Moilanen JA, Helintö M, Tervo M. Corneal innervation and morphology in primary Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2545-9.
- 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;45:3030-5.
- Benitez del Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:173-81.
- Hosal BM, Ornek N, Zilelioglu G, Elhan AH. Morphology of corneal nerves and corneal sensation in dry eye: a preliminary study. *Eye (Lond)*. 2005;19:1276-9.
- Zhang M, Chen J, Luo L, Xiao Q, Sun M, Liu Z. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2005;24:818-24.
- Erdelyi B, Kraak R, Zhivov A, Guthoff R, Nemeth J. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:39-44.
- Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, Bandeen-Roche K, West S. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly: A population-based perspective. *Ophthalmology*. 1997;104:1395-401.
- McCarty CA, Bansal AK, Livingston PM, Stanislavsky YL, Taylor HR. The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia. *Ophthalmology*. 1998;105:1114-9.
- Hay EM, Thomas E, Pal B, Hajeer A, Chambers H, Silman AJ. Weak association between subjective symptoms and objective testing for dry eyes and dry mouth: results from a population based study. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:20-4.
- Solomon A, Dursun D, Liu Z, Xie Y, Macri A, Plugfelder A. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2283-92.
- Yoon KC, Jeong IY, Park YG, Yang SY. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea*. 2007;26:431-7.
- Benitez-del-Castillo JM, del Rio T, Iradier T, Hernandez JL, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Decrease in tear secretion and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Cornea*. 2001;20:30-2.
- Solomon KD, Holzer MP, Sandoval HP, et al. Refractive surgery survey 2001. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:346-55.
- Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, Petroll WM, Alio JL, Tervo TM. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:393-97.
- Albietz JM, Lenton LM, McLennan SG. Effect of Laser in situ keratomileusis for hyopia on tear film and ocular surface. *J Cataract Refract Surg*. 2002;18:113-23.
- Yu EY, Leung A, Rao S, Lam DS. Effect of laser in situ keratomileusis on tear stability. *Ophthalmology*. 2000; 107:2131-5.
- Linna T, Tervo T. Realtime confocal microscopic observations on human corneal nerves and wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Curr Eye Res*. 1997;16:640-9.
- Corbett MC, Prydal JI, Verma S, Oliver KM, Pande M, Marshall J. An in vivo investigation of the structures responsible for corneal haze after photorefractive keratectomy and their effect on visual function. *Ophthalmology*. 1996;103:1366-80.
- Kauffmann T, Bodanowitz S, Hesse L, Kroll P. Corneal reinnervation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis: an in vivo study with a confocal videomicroscope. *Ger J Ophthalmol*. 1996;5:508-12.
- Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Recovery of corneal subbasal nerve density after PRK and LASIK. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:1059-64.
- Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 1997;237:1154-62.
- Riaz SS, Tomlinson DR. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: pharmacological strategies. *Prog Neurobiol*. 1996;49:125-43.
- Mearow KM, Dril Y, Diamond J. Increased NGF mRNA expression in denervated rat skin. *Neuroreport*. 1993;4:351-4.

43. Verge VM, Merlio JP, Grondin J, et al. Colocalization of NGF binding sites, trk mRNA, and low affinity NGF receptor mRNA in primary sensory neurons: responses to injury and infusion of NGF. *J Neurosci.* 1992;12:4011-22.
44. Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1063-9.
45. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *N Engl J Med.* 1998;338:1174-80.
46. Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology.* 2000;107:1347-51.
47. Joo MJ, Yuhan KR, Hyon JY, et al. The effect of nerve growth factor on corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1338-41.
48. De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK. *Am J Ophthalmol.* 2006; 141:438-45.
49. Gilbard JP, Gray KL, Rossi SR. A proposed mechanism for increased tear-film osmolarity in contact lens wearers. *Am J Ophthalmol.* 1986;102:505-7.
50. Pérez-Santoja JJ, Sakla HF, Cardona C, Chipont E, Alio JL. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:497-504.
51. Nejima R, Miyata K, Tanabe T, et al. Corneal barrier function, tear film stability, and corneal sensation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:64-71.
52. Campos M, Hertzog L, Garbus JJ, McDonnell PJ. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol.* 1992;114:51-4.
53. Gambato C, Ghirlando A, Moretto E, Busato F, Midena E. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology.* 2005;28:208-18.
54. Bedei A, Marabotti A, Giannechini I, et al. Photorefractive keratectomy in high myopic defect with or without intraoperative mitomycin C: 1-year results. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:229-34.
55. Kymionis GD, Tsiklis NS, Ginis H, Diakonis VF. Dry eye after photorefractive keratectomy with adjuvant mitomycin C. *J Refract Surg.* 2006;22:511-3.
56. Chuck RS, Quiros PA, Perez AC, McDonnell PJ. Corneal sensation after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:337-9.
57. Mian SI, Shtein RM, Nelson A, Musch DC. Effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1190-4.
58. Rodriguez AE, Rodriguez-Prats JL, Hamdi IM, Galal A, Awadalla M, Alio M. Comparison of goblet cell density after femtosecond laser and mechanical microkeratome in LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2570-5.
59. Donnenfeld ED, Solomon K, Perry HD, et al. The effect of hinge position on corneal sensation and dry eye after LASIK. *Ophthalmology.* 2003;110:1023-9.
60. Toda I, Asano-Kato N, Hori-Komai Y, Tsubota K. Laser-assisted in situ keratomileusis for patients with dry eye. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1024-8.
61. Albietsz JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:675-84.
62. Onaran Z, Kağmıcı B, Erdiñç MA, Bilgihan K, Hasanreisöđlü B. Laser subepitelial keratomileusis (LASEK) sonrası gözyaşı sekresyonu ve gözyaşı stabilitesi. *MN Oftalmoloji.* 2007;14:167-70.
63. Montés-Micó R. Role of tear film in the optical quality of the human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1631-5.
64. Cho YK, Kim MS. Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol.* 2009;23:65-73.
65. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res.* 2004; 78:513-25.
66. Khanal S, Tomlinson A, Esakowitz L, et al. Changes in corneal sensitivity and tear physiology after phacoemulsification. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2008;28:127-34.
67. Ram J, Sharma A, Pandav SS, Gupta A, Bambery P. Cataract surgery in patients with dry eyes. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24:1119-24.
68. Li XM, Hu Lizhong, Hu Jinping, Hu Wang W. Classifying the Severity of Corneal Ulcers by Using the "1, 2, 3" Rule. *Cornea.* 2007;26:16-20.
69. Debbasch C, Brignole F, Pisella PJ, Warnet JM, Rat P, Baudouin C. Quaternary ammoniums and other preservatives contribution in oxidative stress and apoptosis on conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:642-52.
70. Akçay Bİ, Akçetin TA, Eltutar K. Katarakt cerrahisi sonrası oluşan kuru göz hastalığının değerlendirilmesi. *MN Oftalmoloji.* 2010;17:147-51.
71. Ram J, Gupta A, Brar G, Kaushik S, Gupta A. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28:1386-9.
72. Liu Z, Luo L, Zhang Z, et al. Tear film changes after phacoemulsification. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2002;38:274-7.
73. Sitompul R, Sancoyo GS, Hutaaruk JA, Gondhowiardjo TD. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification. *Cornea.* 2008;27 Suppl 1:S13-8.
74. Kohlhaas M, Stahlhut O, Tholuck J, Richard G. Development of corneal sensitivity after phacoemulsification with scleral tunnel incision. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1997;211:32-6.
75. John T. Corneal sensation after small incision, sutureless, one-handed phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1995;21:425-8.
76. Hardten DR. Dry eye disease in patients after cataract surgery. *Cornea.* 2008;27:855.
77. Gipson IK, Hori Y, Argueso P. Character of ocular surface mucins and their alteration in dry eye disease. *Ocul Surf.* 2004;2:131-48.
78. Marsh P, Pflugfelder SC. Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106:811-6.
79. Baxter SA, Laibson PR. Punctal plugs in the treatment of dry eyes. *Ocul Surf.* 2004;2:255-65.
80. Albietsz JM, McLennan SG, Lenton LM. Ocular surface management of photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2003;19:636-44.
81. Gao J, Schwalb TA, Addeo JV, Ghosn CR, Stern ME. The role of apoptosis in the pathogenesis of canine keratoconjunctivitis sicca: the effect of topical cyclosporine A therapy. *Cornea.* 1998;17:654-63.
82. Salib GM, McDonald MB, Smolek M. Safety and efficacy of cyclosporine 0.05% drops versus unpreserved artificial tears in dry-eye patients having laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:772-8.
83. Donnenfeld ED, Solomon R, Roberts CW, Wittppenn JR, McDonald MB, Perry HD. Cyclosporine 0.05% to improve visual outcomes after multifocal intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36:1095-100.