



Oküler Graft-Versus-Host Hastalığında Yaşa Göre Klinik Bulgular

Age-Related Differences in the Clinical Patterns of Ocular Graft-Versus-Host Disease

© Rana Altan-Yaycıoğlu*, © Yonca Aydın Akova**, © Oya Dönmez***

*Adana Medline Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

**Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

***İzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Oküler graft-versus-host hastalığının (GVHH) yaşa göre klinik bulgularını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya oküler GVHH tanısı konan hastalar dahil edildi ve hastalar Grup 1 (18 yaş ve altı) ile Grup 2 (18 yaş üstü) olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Demografik ve klinik bulgular kaydedilerek iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 20 hastanın (11'i Grup 1, 9'u Grup 2'de) 40 gözü dahil edildi. Takip süresi en az 6 ay idi. Tüm hastalarda yanma, kuruluk ve yabancı cisim hissi mevcuttu. Konjonktival hiperemi, skatrisyel konjonktivit ve limbal kök hücre yetmezliği Grup 2'de daha sık gözlemlendi. Prezervansız suni gözyaşlarına ek olarak, hastalara siklosporin A %0,05 (%65), otolog/allojenik serum göz damlaları (%80) verildi ve silikon tıkaçlar (%28) uygulandı. Grup 1'de 6 aylık tedaviyi takiben GVHH skorlamasında ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinde düzelme gözlemlendi ($p<0,0005$).

Sonuç: Oküler GVHH'de konjonktival sikatrizasyon ve limbal kök hücre yetmezliği erişkinlerde daha sık görülmektedir. Topikal siklosporin, otolog/allojenik serum damlaları ve punktal tıkaçlar orta veya daha şiddetli olgularda yardımcı olur. Erken tanı ve uygun tedavi ile özellikle genç hastalarda klinik bulgular ve görme keskinliğinde düzelme gözlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva, kornea, kuru göz, graft-versus-host hastalığı, meibomian bezi disfonksiyonu

Abstract

Objectives: To evaluate age-related differences in clinical patterns of ocular graft-versus-host disease (GVHD).

Materials and Methods: In this cross-sectional study, patients diagnosed with ocular GVHD were evaluated in two groups: Group I included those aged 18 years or younger and Group II included those over 18 years of age. Demographic and clinical information were recorded and compared between the groups.

Results: Forty eyes of 20 patients were included (11 patients were in Group I and 9 patients were in Group II). Follow-up was at least 6 months. All patients had burning, dryness, and foreign body sensation. Conjunctival hyperemia, cicatricial conjunctivitis, and limbal stem cell disease was observed more frequently in Group II. In addition to non-preserved artificial tears, cyclosporine A 0.05% (65%) and autologous/allogeneic serum eye drops (80%) were given and silicone plugs were inserted (28%). In Group I, an improvement in GVHD scoring and best corrected visual acuity was observed after 6 months of treatment ($p<0.0005$).

Conclusion: In ocular GVHD, conjunctival cicatrization and limbal stem cell deficiency might be observed more often in adults. Topical cyclosporine, autologous/allogeneic serum drops, and punctal plugs are helpful in moderate or more severe cases. With early diagnosis and treatment, an improvement in clinical signs and visual acuity might be observed, particularly in younger patients.

Keywords: Conjunctiva, cornea, dry eye, graft-versus-host disease, meibomian gland dysfunction

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yonca Akova, Bayındır Kavaklıdere Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: yoncaakova@yahoo.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-0177-9517

Geliş Tarihi/Received: 28.11.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.01.2022

Cite this article as: Altan-Yaycıoğlu R, Aydın Akova Y, Dönmez O. Age-Related Differences in the Clinical Patterns of Ocular Graft-Versus-Host Disease. Turk J Ophthalmol 2022;52:366-373

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (allo-HKHT) birçok hematolojik malignite ve malign olmayan hastalık için yapılmaktadır. Endikasyonların artmasının yanı sıra elde edilen başarı da yapılan işlemlerin sayısında artışa neden olmuştur. Allo-HKHT'nin malign hücrelere immün yanıtı indükleyerek çalıştığı düşünülmektedir.¹ Akut veya kronik olabilen graft-versus-host hastalığı (GVHH), allo-HKHT sonrası morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. HLA uyumlu hastaların yaklaşık %30-70'inde kronik GVHH gelişmektedir.² Kronik GVHH oküler, oral, vajinal ve gastrointestinal mukoza dahil tüm mukozal yüzeyleri etkileme potansiyeline sahip pleiotropik multi-organ tutulumlu enflamatuvar bir sendromdur.³

Kronik GVHH hastalarının %60-90'ında oküler tutulum gözlenebilmektedir.⁴ Allo-HKHT sonrası sağkalım oranları ile birlikte oküler GVHH sıklığı da artmaktadır. Oküler GVHH primer olarak oküler yüzey, kornea, konjonktiva, göz kapağı ve lakrimal bezleri etkiler. Tanı kriterlerine göre, yeni başlangıçlı kuru, kumlu veya ağrılı gözler; skatrisyel konjonktivit; keratokonjonktivit sikka ve birleşen punktat keratopati alanları oküler GVHH'nin ayırt edici belirtileridir.³ Oküler GVHH'de kuru göz hastalığı (KGH) genellikle allojenik GVHH'den sonra 6 ila 9 ay içinde gelişir.⁵ Semptomlar arasında iritasyon, yanma, ağrı, kızarıklık, fotofobi, bulanık veya azalmış görme, aşırı epifora ve gözlerde kum hissi yer alır.

Klinik pratiğimizde çocuklar ve erişkinler arasında oküler GVHH'nin klinik özelliklerinde bazı farklılıklar gözlemledik. Kronik GVHH'nin oral komplikasyonları ile ilgili daha önce yapılan bir çalışmada erişkin hastalarda çocuklara göre daha yaygın semptomlar geliştiği bildirilmiştir.⁶ Bu nedenle çalışmamızda oküler GVHH tanısı alan hastaların klinik paternlerini değerlendirmeyi ve bu paternlerin yaşlara göre sıklıklarındaki farklılıkları araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel gözlemsel çalışmada, oküler şikayetleri nedeniyle göz polikliniğine yönlendirilen ve oküler GVHH tanısı alan allo-HKHT öyküsü olan hastalar değerlendirildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi Kriterleri'ne uygun olarak yürütüldü. Yerel etik kuruldan onayı alındı (#BTEDK-12/20). Hastalar Nisan 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında tanı protokollerinin sınıflandırma kriterleri hakkında hemfikir olan iki doktor (R.A.Y. ve Y.A.A.) tarafından muayene edildi (Tablo 1).³ Çalışmaya dahil edilecek hastaların en az 6 ay izlenmiş olması zorunlu tutuldu.

Hastalar çocuklar (Grup 1) ve yetişkinler (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı düzenlemelerine göre 18 yaş altı hastalar çocuk olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle 18 yaş ve altı hastalar Grup 1'e, 18 yaş üstü hastalar Grup 2'ye alındı. Tüm hastalar öykü, subjektif yakınmalar, klinik bulgular ve tedaviler açısından değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, HKHT endikasyonu,

ilişkili tıbbi ve oküler öyküleri, kullandıkları sistemik ilaçlar ve daha önce verilen topikal oküler tedaviler kaydedildi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), biyomikroskopi ve fundus muayenesi bulguları ile göz içi basınç değerleri kaydedildi. İlk muayene (0. gün) ve 6. ayda (180. gün) elde edilen veriler kaydedildi.

Deneyimlerimize göre, oküler GVHH her iki gözü de etkilemek zorunda değildir. Oftalmolojik çalışmalarla ilgili bir çalışmada gözler arası korelasyonun düşük olması durumunda her iki gözden elde edilen verilerin analiz edilmesi gerektiği belirtilmiştir.⁷ Bu nedenle hastaların her iki gözünü de değerlendirmeye almaya karar verdik.

EİDGK Snellen eşeli ile ondalık değer olarak ölçüldü ve istatistiksel karşılaştırma için LogMAR'a dönüştürüldü.

Epifora, kuru/kumlu his, yanma, iritasyon, yabancı cisim hissi, kızarıklık, subjektif ağrı, fotofobi ve bulanık görme gibi subjektif semptomlar spesifik sorular sorularak değerlendirildi. Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi anketi çocuklarda kullanılmadığından değerlendirmeye alınmadı. Bunun yerine, hastalardan semptomlarını 0-4 arasında derecelendirmelerini istedik (0, şikayet yok; 1, günlük aktiviteleri etkilemeyen hafif şikayetler; 2, günlük aktiviteleri hafif derecede etkileyen orta dereceli şikayetler; 3, günlük aktiviteleri etkileyen şiddetli şikayetler; ve 4, fotofobi ve ağrı nedeniyle gözünü açamama).

Oküler yüzey, prezervansız floresein uygulamasından önce ve sonra biyomikroskop ile değerlendirildi. Kornea ve konjonktivanın punktat boyanmasını değerlendirmek için sarı bariyer filtre ve kobalt mavi aydınlatma kullanıldı. Kornea boyanması yok, hafif, orta ve diffüz olarak 0-3 arasında skorlandı. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçüldü ve 5 saniyeden küçük değerler anormal kabul edildi. Aköz gözyaşı üretimi anestezi yapılmadan Schirmer testi ile değerlendirildi.

Klinik semptom ve bulguların prevalansı ve şiddeti değerlendirildi. Kuru gözün şiddeti kornea floresein boyaması, Schirmer testi, GKZ ve subjektif semptomlar ile değerlendirildi ve önerilen derecelendirme sistemine göre skorlama yapıldı.⁸

Tablo 1. ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü ("National Institutes of Health") görüş birliği geliştirme projesine göre oküler graft-versus-host hastalığı skorlaması³

Skor	Semptomlar
Skor 0	Semptom yok
Skor 1	Günlük yaşam aktivitelerini etkilemeyen hafif kuru göz semptomları (göz damlası kullanılmasını gerektiren veya asemptomatik keratokonjonktivit sikka bulguları)
Skor 2	Görme bozukluğuna neden olmadan günlük yaşam aktivitelerini kısmen etkileyen (günde >3 kez damla veya punktum tıkaçı gerektiren) orta derecede kuru göz semptomları
Skor 3	Günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkileyen veya çalışmaya engel olan (ağrıyı hafifletmek için özel gözlük kullanması gereken) veya keratokonjonktivit sikka kaynaklı görme kaybı ve oküler semptomlar nedeniyle çalışmaya engel olan şiddetli kuru göz semptomları

Ek olarak, kullanılan topikal ilaçlar hastaların kayıtlarından kaydedildi. Bazı hastalara topikal otolog/allojenik serum verildi. Serum hazırlığı için, hastadan veya bir akrabasından kan alındı ve kan yoluyla bulaşan hastalıklar standart testler kullanılarak tarandı. Steril koşullarda 20 mL tam kan antekübital venden alındı. Kan hemen 1.500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı. Serum daha sonra son konsantrasyon %30 olacak şekilde dengeli tuz çözeltisi ile seyreltildi ve beş flakona bölündü. Hastalara dört flakonu derin dondurucuda ve beşinci flakonu 4 °C'de tutmaları söylendi. Her flakon çözüldükten sonra bir hafta boyunca kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Klinik belirti ve semptomların prevalansları ve tedavi yöntemleri gösterildi. Çalışma parametreleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Analizler ki-kare testi veya eşleştirilmiş Student's t-testi ile yapıldı. Olasılık değerinin (p) 0,05'in altında olması klinik olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 20 hastanın 40 gözü dahil edildi. Ortanca yaşı 12 yıl (ortalama 11,45±5,07 yıl, aralık 3-17 yıl) olan 11 hasta (4 kadın, 7 erkek) Grup 1'e dahil edildi. Ortanca yaşı 45 yıl (ortalama 44,44±1,64 yıl, aralık 25-61 yıl) olan 9 hasta (4 kadın, 5 erkek) Grup 2'ye dahil edildi. Göz kliniğinde ortalama takip süresi Grup 1'de (ortalama 15,67±18,88 ay) Grup 2'ye (8,82±5,78 ay) göre daha uzundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,13, Student's t-testi).

Grup 1'de HKHT endikasyonu 4 hastada talasemi majör, 3 hastada akut lenfoblastik lösemi, 2 hastada akut miyeloblastik lösemi ve 2 hastada aplastik anemi idi. Grup 2'de HKHT endikasyonu 6 hastada akut miyeloblastik lösemi, 1 hastada akut lenfoblastik lösemi, 1 hastada aplastik anemi ve 1 hastada miyelofibrozis idi. On dört hastanın (Grup 1'de 7 hasta ve Grup 2'de 7 hasta) donörleri ile akrabalık bağı varken 6 hastanın (Grup 1'de 4 hasta ve Grup 2'de 2 hasta) donörleri ile akrabalık bağı yoktu. HKHT ile oftalmolojik muayene arasında geçen süre Grup 1'de 15,05±12,79 ay (aralık 4-48 ay) ve Grup 2'de 23,89±22,48 ay (aralık 8-84 ay) idi. Grup 2'de arada geçen süre daha uzun olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,06, Student's t-testi).

Olguların subjektif şikayetleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm hastalarda yanma, kuruluk ve yabancı cisim hissi vardı ve çoğu hasta fotofobi (%95), kızarıklık (%95), bulanık görme (%85) ve epiforadan (%80) şikayet etti. Şikayetler arasındaki fark araştırıldığında Grup 1'de Grup 2'ye göre epiforanın anlamlı olarak daha sık görüldüğü bulundu (p=0,000). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da kaşıntı Grup 2'de daha yaygındı (p=0,067).

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü ("National Institutes of Health") (Tablo 1) tarafından önerilen sınıflamaya göre yapılan GVHH skorlamasının dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.³ Tüm hastalar oküler semptomlarla başvurduğu için hiçbir hastada skor 0 değildi. Altı aylık tedavinin ardından (180. gün), Grup 1'de skorlar istatistiksel olarak daha iyiydi (p<0,0005), çünkü

10 hasta skor 3'ten 2'ye düştü. Grup 2'de bir hastanın skoru iyileşme göstererek 3'ten 2'ye düştü ancak aradaki fark anlamlı değildi (p=0,331).

Grup 1'de EİDGK, başvuruda (0. gün) 0,49±0,39 iken, 6 aylık (180. gün) izlemde 0,33±0,29'a yükseldi (p=0,004). Grup 2'de ise 0. günde 0,23±0,37 olan EİDGK, 180. günde 0,16±0,26'ya kadar iyileşme gözlenmesine rağmen aradaki fark anlamlı değildi (p=0,087).

Tablo 3'te ilk muayenede kaydedilen klinik bulgular yer almaktadır. Meibomian bezi disfonksiyonu (MBD) 1 hasta hariç tüm hastalarda mevcuttu (%95). Konjonktival hiperemi Grup 1'de Grup 2'ye göre daha az izlendi (p=0,004). Altı gözde (%15) psödomembran mevcuttu. Grup 2'de skatrisyel konjonktivit sıklığı anlamlı düzeyde yüksekti (%67'ye kıyasla %32, p=0,028). Limbal kök hücre yetmezliği sadece Grup 2'de yer alan hastalarda izlendi (44%, p=0,000). Otuz altı gözde (%90) kornea epitelinin boyandığı saptandı. Boyanma derecesi 5 gözde hafif, 11 gözde orta ve 20 gözde yaygındı. Beş hastanın 5 gözünde persistan kornea epitel defekti görüldü; 3'ü 1 ay boyunca bandaj kontakt lens kullandı, diğer 2'si 2 hafta içinde iyileşti. Beş gözde (%12,5) keratit vardı. Bunlarda etiyolojik patojen 3 gözde bakteri, 1 gözde herpes virüsü ve 1 gözde *Candida* idi.

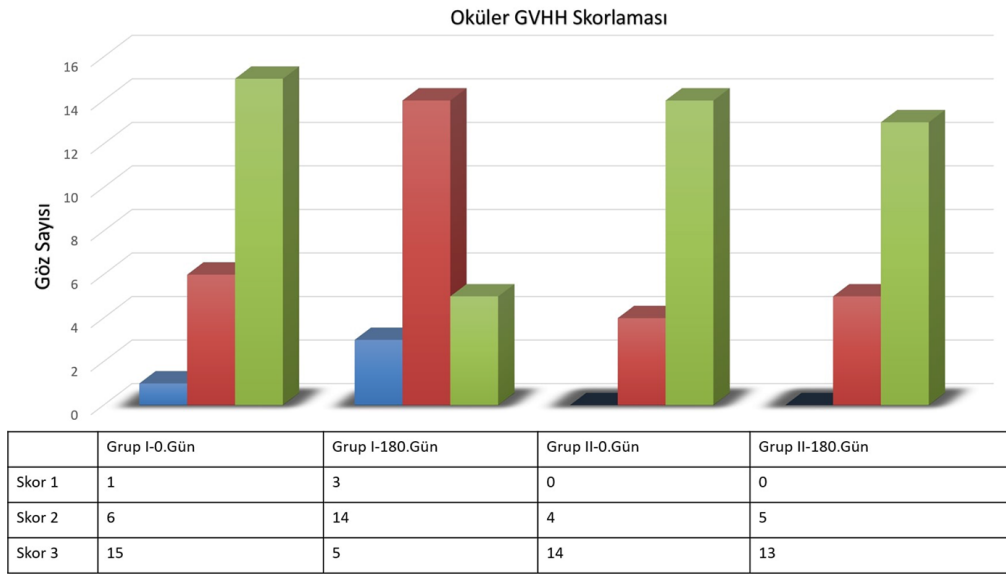
Grup 2'de 2 hastanın (53 ve 61 yaş) 4 gözünde takip sırasında katarakt gelişti. Ayrıca Grup 2'de biri herpetik, diğeri fungal keratitli olmak üzere 2 gözde göz içi basıncı yükseldi.

Tedavi stratejileri Tablo 4'te verilmiştir. Tüm gözlere prezervansız yapay gözyaşı, 18 göze (%45) kayganlaştırıcı jel, 10 göze (%25) koenzim Q10 (Visudrop®, Visufarma) içeren göz damlası reçete edildi. Siklosporin A tedavisinin başlangıcında yanma ve hiperemi şikayetlerini gidermek için kısa süreli loteprednol kullanıldı. Toplam 26 göze (%65) %0,05 siklosporin (Restasis®, Allergan veya Depores®, Deva), 26 göze (%65) dekspantenol içeren jel (Recugel®, Bausch&Lomb) ve 6 göze (%15) topikal matriks rejenerasyon ajanı (Cacicol®, Thea Laboratuvarları) verildi. Sadece Grup 2'de yer alan hastaların %44'üne oral doksisisiklin verildi.

Tablo 2. 18 yaş ve altı (Grup 1) ve 18 yaş üstü (Grup 2) hastaların subjektif yakınmaları

	Toplam (n=40)		Grup 1 (n=22)		Grup 2 (n=18)		p
	n	%	n	%	n	%	
Fotofobi	38	95	22	100	16	89	0,109
Epifora	32	80	22	100	10	56	0,000*
Yanma	40	100	22	100	18	100	1,000
Kuruluk	40	100	22	100	18	100	1,000
Kaşıntı	30	75	14	64	16	89	0,067
Yabancı cisim hissi	40	100	22	100	18	100	1,000
Kızarıklık	38	95	22	100	16	89	0,109
Ağrı	10	25	4	18	6	33	0,271
Bulanık görme	34	85	20	91	14	78	0,247

n: Göz sayısı, *İstatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. Olguların oküler graft-versus-host hastalığı klinik skoruna göre dağılımı (grafik altı tabloda her skoru alan göz sayısı belirtilmiştir)
GVHH: Graft-versus-host hastalığı

Tablo 3. 18 yaş ve altı (Grup 1) ve 18 yaş üstü (Grup 2) hastaların klinik bulguları

	Toplam (n=40)		Grup 1 (n=22)		Grup 2 (n=18)		p
	n	%	n	%	n	%	
Periorbital pigmentasyon	30	75	14	64	16	89	0,067
Trikiyazis	1	2,5	1	4,5	0	0	0,360
Pitoz	1	2,5	1	4,5	0	0	0,360
Lagoftalmus	4	10	2	9	2	11	0,832
Konjonktival hiperemi	34	85	14	64	18	100	0,004*
Psödomembran	6	15	4	18	2	11	0,533
Skatrisyel konjonktivit	19	48	7	32	12	67	0,028*
Meibom bezi disfonksiyonu	38	95	22	100	16	89	0,109
Filamenter keratit	16	40	8	36	8	44	0,604
Korneal epitelyal boyanma	36	90	18	82	18	100	0,057
Keratit	5	12,5	2	9	3	17	0,471
Limbal kök hücre hastalığı	8	20	0	0	8	44	0,000

n: Göz sayısı, *İstatistiksel olarak anlamlı

Tüm gözlerin 32'sine (%80) otolog/allojenik serum göz damlası verilerek kornea epitel problemlerinde iyileşme sağlandı. Grup 2'de 16 gözde (%89) otolog serum kullanıldı. Grup 1'de bazı çocuklar venöz kan alınmasından korktuğu ve bazıları zayıf olduğu için allojenik serum tercih edildi. Bu nedenle Grup 1'de gözlerin 16'sında (%73) allojenik serum kullanıldı.

Grup 2'de 11 hastaya geçici veya silikon punktum tıkaçı takıldı. Fungal keratit olan 1 göze amniyotik membran transplantasyonu, 2 hastanın 4 gözüne ise katarakt cerrahisi yapıldı.

Tablo 4. Çalışma grubumuzdaki hastalara önerilen tedavi

	Toplam (n=40)		Grup I (yaş ≤18 yıl) (n=22)		Grup II (yaş >18 yıl) (n=18)		p
	n	%	n	%	n	%	
Yapay gözyaşı (polivinil + povidon veya sodyum hyalüronat veya trehaloz)	40	100	22	100	18	100	1
Sodyum hyalüronat + lipid bileşenleri	8	20	6	27	2	17	0,203
Karbomer jel	24	45	18	82	6	33	0,002*
Koenzim Q10	10	25	8	36	2	17	0,067
Dekspantenol	26	65	12	55	14	78	0,125
Siklosporin A %0,05	26	65	10	45	16	89	0,180
Cacicol®	6	15	0	0	6	33	0,003*
Moksifloksasin	22	55	10	45	12	67	0,180
Loteprednol	28	70	10	45	18	100	0,0002 *
Tetrasiklin	8	20	0	0	8	44	0,0005*
Otolog/allojenik serum	32	80	16	73	16	89	0,204
Punktum tıkaçı	11	28	0	0	11	61	0,00002*

n: Göz sayısı, *İstatistiksel olarak anlamlı

Tartışma

Oküler GVHH, lakrimal fonksiyonel üniteyi etkileyerek gözyaşı üretiminin azalması, aşırı gözyaşı buharlaşması ve ilişkili kornea ve konjonktiva enflamasyonun bir sonucu olarak lakrimal bez disfonksiyonu, MBD ve sonuçta kuru göz sendromuna yol açabilir.⁹ Sunulan çalışmada oküler GVHH'li hastalarda allo-HKHT'den yaklaşık 19 ay sonra MBD ve KGH gözlenmiştir. Klinik özellikler yaş gruplarında benzer olmasına

rağmen, konjonktival hiperemi, skatrizasyon ve limbal kök hücre yetmezliği, 18 yaşından büyük hastalardan oluşan Grup 2'de daha sıklıkla. Hemen prezervansız yapay gözyaşı ile topikal tedaviye başlandı ve gerektiğinde %0,05 siklosporin A ve otolog/allojenik serum eklendi. Bu tedavi yaklaşımı, Grup 1'de semptomlar, klinik bulgular ve EİDGK'nin istatistiksel anlamlı bulunan iyileşmesine yardımcı oldu.

Lakrimal bez, kronik GVHH'nin neden olduğu hasara en duyarlı organlardan biridir. Başlangıç fazında, T-hücreleri ve diğer enflamatuvar hücreler lakrimal bezdeki özellikle orta büyüklükteki kanalları hedef alır. İmmün aracılı fibrozis nazolakrimal kanalın yanı sıra sıklıkla lakrimal ve meibomian bezlerinin kanallarını tıkamaktadır.⁹ Stromal fibroblastlarda artış, glandüler interstisyumda fibrozis, periduktal alanda T-hücre infiltrasyonu ve fibroblast aktivasyonu izlenmiştir.¹⁰ Duktal fibrozis, duktal stenoz ve sekretuar kapasitede azalma gibi lakrimal bezde yaygın yıkım doku atrofisine yol açmaktadır.¹¹ Konjonktival ve lakrimal bezlerin yıkımı ve fibrozisinden oluşan hastalık süreci, aköz ve müsinoz gözyaşı üretiminin azalmasına ve sonuçta keratokonjonktivit sikka gelişmesine neden olur.¹²

Oküler GVHH'nin en sık bildirilen semptomu, tipik olarak allojenik HKHN'den 6 ila 9 ay sonra gelişen kuru gözdür.⁵ Çalışma grubumuzda HKHN ile oftalmolojik muayene arasındaki süre 4 ile 84 ay arasındaydı (ortalama $19,03 \pm 18,12$ ay). Kronik GVHH'nin, immünoşüpresif tedavinin azaltılmasından veya kesilmesinden sonra geliştiği öne sürülmüştür.¹³ Bulgu ve belirtiler arasında görme keskinliğinde dalgalı seyir, yanma, yabancı cisim hissi, ağrı, kırmızı irite gözler, fotofobi ve aşırı epifora yer alır.¹¹ Benzer şekilde çalışmamızdaki tüm hastalarda yanma, kuruluk ve yabancı cisim hissi ve hastaların çoğunda fotofobi, kızarıklık, bulanık görme ve epifora vardı. İlginç bir şekilde, epifora genç hastalarda anlamlı ölçüde daha yaygındı. Bu olasılıkla rezerv gözyaşı kapasitesi ile ilişkili olabilir.

Oküler GVHH'de kuru göz yaygın olarak blefarit ve MBD ile karşımıza çıkar.¹⁴ Enflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibrotik değişiklikler ve duktal obstrüksiyonun eşlik ettiği meibomian bezi tutulumunun prevalansı %47,8 olarak bildirilmiştir.⁹ Olgularımızın %95'inde MBD mevcuttu. Çalışmamıza sadece oküler GVHH tanısı almış hastaları dahil ettiğimiz için prevalansın daha yüksek olması olasıdır. Kronik oküler GVHH, meibomian bez yapısını diğer kuru göz tiplerine göre daha şiddetli etkileyebilecek immünolojik bir süreçtir.¹⁵ Lenfosit agregasyonuna bağlı duktal epitel yıkımı, lenfosit infiltrasyonuna bağlı epitel hücre dökülmesi veya psödomembran oluşumu ve meibomian bezi orifisleri, duktuslar, kanallar ve asinüsler çevresinde yaygın fibrozis görülebilmektedir.¹⁶ Meibografide, Hwang ve ark.¹⁷ meibomian bezlerindeki agresif yıkımın gözlerin %80'inden fazlasında meibomian bezi kaybına yol açtığını göstermiştir.

Konjonktival tutulum gösteren çıkarılabilir olguların %9-41'inde görülür ve kronik GVHH'nin neden olduğu ciddi sistemik bozukluğunun bir belirtisi olarak kabul edilir.¹⁸ Oküler GVHH'de konjonktival hiperemi, kemozis ve psödomembran oluşumu sıklıkla.¹⁹ Hastaların %12-17'sinde psödomembranöz konjonktivit (evre 3) bildirilmiştir. Oküler GVHH'li

hastalarımızın %85'inde konjonktival hiperemi, %15'inde psödomembran oluşumu ile karşılaştık. Grup 2'deki tüm hastalarda (>18 yaş) hiperemi görülürken genç hastalara (Grup 1) göre hiperemi sıklığı anlamlı olarak yüksekti. Bu hastaların konjonktival biyopsilerinde goblet hücre yoğunluğunda azalma, skuamöz metaplazide artış, ileri goblet hücre kaybı ve enflamatuvar hücreler gözlendiği bildirilmiştir.²⁰ Ayrıca Grup 2'de daha sık (%67) olmak üzere tüm gözlerin %48'inde skatrissel konjonktivit saptadık. Konjonktivanın skatrizasyonu palpebral, tarsal veya forniksiyel olabilir, bu da fornikslerin oblitere olmasına, semblefaron oluşumuna, kapak skarına ve trikiyazis, entropiyon veya ektropiyon gelişimi, lagoftalmos, kirpik kaybı ve lakrimal punktal darlık gibi göz kapağı anatomisinde geniş çaplı değişikliklere yol açabilir.²¹

MBD, gözyaşı filmi buharlaşmasını artırarak oküler yüzey kuruluşunu şiddetlendirir.²² Bu nedenle MBD'nin eşlik ettiği KGH, sekonder konjonktival subepitelyal değişikliklere, punktat keratopati gibi korneal epitelyal hasara, filamenter keratite, ağırlı erozyonlara ve sekonder korneal enfeksiyonlara yol açabilir. Daha az sıklıkla steril kornea stroma nekrozu ve perforasyonları bildirilmiştir.² Oküler GVHH tanısı ve derecelendirilmesi için korneal floreseinin boyanması önerilmektedir.⁸ Hastalarımızın %90'ında da görülen yüzeyel punktat keratopati en sık rastlanan kornea bulgusudur. Kornea neovaskülarizasyonu, persistan epitel defektleri, kornea ülserasyonu ve hatta perforasyon geliştiği bildirilmiştir.¹⁹ Oküler GVHH hakkında yapılan *in vivo* konfokal mikroskopi çalışmalarında, dendritik hücreler ile globüler bağışıklık hücrelerinin yoğunluğunun arttığı, hiperreflektif aktive keratosit ağının olduğu ve sub-bazal kornea sinir yoğunluğunun azaldığı ve kıvrımlılığının arttığı gösterilmiştir.²³ Hastalarımızın %12,5'inde sekonder enfeksiyon ve epitel dökülmesi ile ilişkili keratit izledik. İlginç bir şekilde, limbal kök hücre yetmezliği sadece Grup 2'de hastaların %44'ünde görüldü.

Oküler GVHH tedavisi, semptomların şiddetini azaltmayı, hastalık aktivitesini kontrol etmeyi, doku hasarı ve engelliliği önlemeyi amaçlamaktadır.²⁴ En basit tedaviden başlayarak ve gerektiğinde giderek daha agresif müdahalelere geçiş yaparak aşamalı tedavi önerilir. Bu yaklaşım lubrikasyon, gözyaşı koruma, gözyaşı buharlaşmasının önlenmesi, enflamasyonun azaltılması, epitelyal destek, destekleyici bakım ve cerrahi girişim olarak sıralanabilir.¹¹

Yatmadan önce prezervansız yapay gözyaşı ve visküz merhem ile yoğun lubrikasyon, oküler yüzeyin bütünlüğünü korumak ve gözyaşı filminde enflamatuvar mediyatörleri seyreletmek için önemlidir.¹¹ Bu nedenle çalışmamızdaki her hastaya yapay gözyaşı sık kullanılacak şekilde reçete edildi.

Göz kapağı hijyeni, ılık kompresler, orta ila sert masaj ve kapak kenarı temizliği ile meibomian bezi ekspresyonu artırılarak gözyaşı filmi buharlaşması azaltılabilir. Topikal antibiyotik merhemler ve sistemik tetrasiklin türevleri ek fayda sağlayabilir.²⁵ Sekiz gözde oral doksisisiklin kullandık. Ayrıca bazı hastalarımızda olduğu gibi lipid içeren yapay gözyaşı damlalar da tedaviye eklenebilir.

Oküler GVHH için tedavi seçenekleri arasında topikal kortikosteroidler ve siklosporin A gibi anti-enflamatuvar ajanlar, otolog/allojenik serum göz damlaları, takrolimus, tranilast, terapötik kontakt lensler ve punktum oklüzyonu yer almaktadır.^{14,26}

Şiddetli göz kuruluğu olan hastalarda geçici veya kalıcı punktum oklüzyonu yapılabilir. Enflamatuvar sitokinler içeren gözyaşının retansiyon süresinin artmasının oküler yüzey enflamasyonunu kötüleştirebileceği endişelerine rağmen, oküler GVHH hastalarında bunun güvenli ve etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.²⁷ Takılması ve izlemi zor olduğu için genç hastalarda (Grup 1) punktum tıkaçı kullanmayı tercih etmedik. Ancak erişkin hastaların %61'ine (Grup 2) punktum tıkaçı takıldı.

Topikal steroidler lenfosit apoptozunu teşvik eder ve hücre aracılı enflamasyonu baskılar. Oküler GVHH'de skatrisyel değişikliklerin eşlik ettiği konjonktival enflamasyonu azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir.²⁰ Ancak kortikosteroidlerin olası yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda sadece kısa süreli ve düşük sıklıkta kullanılmalıdır. Genellikle siklosporin A'nın başlangıç döneminde olmak üzere, sadece kısa süreli loteprednol kullandık.

Siklosporin A etkisini, T-hücre aktivasyonunun inhibe ederek ve konjonktiva ile lakrimal bezde enflamatuvar sitokinleri baskılayarak gösterir.²⁸ Ön segment enflamasyonunun azalmasının, gözyaşı üretiminin artmasına olanak sağladığı düşünülmektedir. Siklosporin ayrıca goblet hücre yoğunluğunu artırır ve epitelial hücre apoptozunu azaltır. Bunun Schirmer skorları, GKZ ve subjektif şikayetlerde iyileşmeyi beraberinde getirdiği bildirilmiştir.²⁹ GVHH'li 16 hastada (32 göz) yapılan bir çalışmada, hastaların %62,5'inde kuru göz semptomları düzelmiş ve 90 gün sonra tüm gözlerde korneal floresein boyanmasında iyileşme gözlenmiştir.³⁰ Malta ve ark.³¹ lakrimal bez enflamasyonunu azaltmak ve nakil sonrası kuru göz gelişmesini önlemek için siklosporin A'ya allojenik kök hücre transplantasyonundan önce başlanmasını önermiştir. Mantıklı bir yaklaşım olmasına rağmen, preoperatif siklosporin kullanımını rutin tedavi rejimine almadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda hafif-orta şiddette olgulara (%65) topikal siklosporin başladı ve klinik belirti ve semptomlardaki iyileşmenin bir kısmının bu tedavi ile ilişkili olduğu düşünüyoruz.

Yakın zaman önce topikal takrolimus tedavisinin lokal enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.³² Ne yazık ki, takrolimus ve tranilast ülkemizde oftalmolojik kullanım için mevcut değildir, bu nedenle kullanamadık ve etkilerini gözlemleyemedik.

Otolog veya allojenik serum göz damlaları da dahil olmak üzere kandan üretilen göz damlaları, epidermal büyüme faktörü, A vitamini, dönüştürücü büyüme faktörü-beta ve fibronektin gibi çeşitli faktörler içerir.³³ Otolog serum göz damlalarının, konjonktiva ve kornea epitelinde apoptozu belirgin şekilde baskıladığı gösterilmiştir. Serumdaki ana protein olan albümin, *in vivo* olarak oküler yüzey hasarını iyileştirmiş ve *in vitro* olarak serum yoksunluğundan sonra apoptozu önlemiştir.³⁴ Oküler GVHH ile ilişkili ciddi kuru göz hastalarında otolog serum göz

damlalarının başarılı sonuçları bildirilmiştir. Rocha ve ark.³⁵, oküler GVHH'li 2 olguda otolog serum göz damlalarının yararlı etkileri olduğunu gözlemlemişlerdir. Oküler GVHH ve şiddetli kuru göz gelişen 14 hastada yapılan bir çalışmada, otolog serum göz damlası ile tedavi sonrasında semptom skoru, kornea boyanma skoru ve gözyaşı dinamiklerinde anlamlı düzelme gözlenmiştir.³⁶ Çalışmamızda 32 göze (%80) otolog/allojenik serum göz damlası verildi. Grup 2'de gözlerin %89'unda otolog serum kullanıldı. Hastanın küçük yaşta olması, venöz kan alınmasından korkması veya aktif sistemik enflamasyonu olması nedeniyle otolog serumun seçenek olmadığı durumlarda sağlıklı aile bireylerinden allojenik serum göz damlası hazırlanması önerilmektedir.³⁷ Çalışmamızda da Grup 1'deki (<18 yaş, pediatrik hastalar) gözlerinin %73'ünde allojenik serum kullandık. Her iki grupta da subjektif şikayetlerde ve klinik bulgularda anlamlı düzelme gözlemledik. Dört hafta boyunca allojenik serum tedavisi kullanılan prospektif bir çalışmada, kuru göz olan hastalarda oküler GVHH ile ilişkili semptom ve bulgularda belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir.³⁸ Yazarlar, lakrimal bezdeki fibrozis nedeniyle aköz gözyaşı miktarında iyileşme olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, orta ila şiddetli olgularda bile, goblet hücresi sayısının artması olasılıkla oküler yüzey ve kuru göz semptomlarının iyileşmesine neden olmaktadır. Hafif-orta şiddetli olgularda da hastalık ilerlemeden önce otolog/allojenik serum tedavisinin kullanılabileceğine inanıyoruz.

Kontakt lens kullanımı oküler yüzeyi korumak için bir seçenektir. Yumuşak silikon hidrojel lensler yüksek oksijen geçirgenliğine sahiptir, uzun süreli takılabilir ve bandaj kontakt lens olarak kullanılabilir. Semptomatik rahatlama sağlamanın yanı sıra, korneayı göz kapaklarının sürtünme kuvvetlerinden, dış ortamdan ve gözyaşı filmi buharlaşmasından korumaya da yardımcı olurlar.² Kornea epitel defekti tedavisinde biri 2 hafta ve diğeri 1 ay süre ile olmak üzere 2 hastada bandaj silikon kontakt lens kullandık. PROSE ("Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem", Oküler Yüzey Ekosisteminin Protezle Değiştirilmesi) ve diğer ticari olarak mevcut cihazlar gibi skleral lensler ile ilgili deneyimimiz olmamasına rağmen, oküler GVHH semptomlarını hafiflettikleri gösterilmiştir. Bu büyük çaplı sert gaz geçirgen lensler açıkta kalan yüzeyin çoğunu kaplar ve lens arasında oluşan sıvı haznesi oküler yüzeyin sürekli hidrasyonunu sağlar.³⁹

Bazı olgularda epitel debridmanı, lateral tarsorafı, amniyotik membran transplantasyonu, forniks rekonstrüksiyonu, limbal kök hücre transplantasyonu, tektonik keratoplasti gibi cerrahi girişimlerin yapıldığı bildirilmiştir.^{11,19} Grup 2'de 1 göze amniyon membranı nakli ve 4 göze katarakt cerrahisi yapmamız gerekti.

Altı aylık tedaviden sonra Grup 1'de klinik skora ve EİDGK anlamlı olarak düzeldi. Grup 2 değerleri de tedaviden sonra daha iyiydi, ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu farklı sonuçların çocuklar ve yetişkinler arasındaki histopatolojik farklılıkların doğası ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Erişkinlerde hastalık, lakrimal bezler, meibomian bezleri ve goblet hücrelerinde skatrisyel

değişikliklere yol açan daha ciddi bir seyre sahiptir. Çocuklarda, tedaviye erken başlanırsa bu hücrelerin hala kısmen iyileşme potansiyeli vardır. Ancak bu hipotezi desteklemek için yaşa göre histopatolojik değerlendirmenin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Oküler GVHH nadir ve atlanan bir bozukluk olduğu için çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem sayısının az olmasıdır. Daha geniş örneklemli daha ileri çalışmalar, bu hastalığın yaşa bağlı klinik özelliklerine ışık tutmaya yardımcı olabilir.

Sonuç

Sonuç olarak, oküler GVHH hem çocukları hem de erişkin hastaları etkileyen bir hastalıktır. Oküler GVHH'nin klinik spektrumu KGH'den görmeyi tehdit eden yüzey enflamasyonuna kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Hastaların topikal tedavi seçeneklerine verdikleri yanıtlar da değişkendir. Prezervansız yapay gözyaşı ile sadece hafif olgularda tatmin edici sonuçlara ulaşılabilmektedir. Hafif-orta şiddetteki olgularda topikal siklosporin faydalıdır. Ototolog/allojenik serum göz damlaları hafif-orta şiddette olgularda tercih edilen tedavi olmalıdır. Allojenik serum damlaları da otolog serumun bulunmadığı durumlarda iyi bir alternatiftir. Erişkinlerde konjonktival skatrizasyon ve limbal kök hücre yetmezliği gibi skatrisyel değişikliklere daha sık rastlanmıştır. Altı aylık tedaviden sonra, pediatrik hastalarda EİDGK'nin yanı sıra klinik skorlamada da anlamlı iyileşme görüldü. En iyi sonuca ulaşabilmek için erken tanı ve tedavi şarttır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Yerel etik kuruldan onayı alındı (#BTEDK-12/20).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: R.A.Y., Y.A.A., O.D., **Konsept:** R.A.Y., Y.A.A., O.D., **Dizayn:** R.A.Y., Y.A.A., O.D., **Veri Toplama veya İşleme:** R.A.Y., Y.A.A., O.D., **Analiz veya Yorumlama:** R.A.Y., Y.A.A., O.D., **Literatür Arama:** R.A.Y., Y.A.A., O.D., **Yazan:** R.A.Y., Y.A.A., O.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-1826.
2. Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:540-547.

3. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-956.
4. Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006; 17:344-348.
5. Shikari H, Amparo F, Saboo U, Dana R. Onset of ocular graft-versus-host disease symptoms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2015;34:243-247.
6. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral complications of chronic graft-versus-host disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019:lgz007.
7. Zhang HG, Ying GS. Statistical approaches in published ophthalmic clinical science papers: a comparison to statistical practice two decades ago. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1188-1191.
8. Ogawa Y, Kim SK, Dana R, Clayton J, Jain S, Rosenblatt MI, Perez VL, Shikari H, Riemens A, Tsubota K. International chronic ocular graft-versus-host disease (GVHD) consensus group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (part I). *Sci Rep*. 2013;3:3419.
9. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, Watanabe R, Yamada M, Yoshino M, Ono M, Yang HY, Mashima Y, Oguchi Y, Ikeda Y, Tsubota K. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1125-1130.
10. Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, Mashima Y, Yamada M, Mori T, Okamoto S, Oguchi Y, Kawakami Y. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1888-1896.
11. Munir SZ, Aylward J. A review of ocular graft-versus-host disease. *Optom Vis Sci*. 2017;94:545-555.
12. Hassan AS, Clouthier SG, Ferrera JL, Stepan A, Mian SI, Ahmad AZ, Elner VM. Lacrimal gland involvement in graft-versus-host disease: a murine model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2692-2597.
13. Vigorito AC, Campregher PV, Storer BE, Carpenter PA, Moravec CK, Kiem HP, Fero ML, Warren EH, Lee SJ, Appelbaum FR, Martin PJ, Flowers ME; National Institutes of Health. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVHD. *Blood*. 2009;114:702-708.
14. Riemens A, te Boome L, Imhof S, Kuball J, Rothova A. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:485-494.
15. Choi W, Ha JY, Li Y, Choi JH, Ji YS, Yoon KC. Comparison of the meibomian gland dysfunction in patients with chronic ocular graft-versus-host disease and Sjögren's syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:393-400.
16. Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, Tatematsu Y, Kamoi M, Uchino M, Yaguchi S, Dogru M, Tsubota K. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy. *Mol Vis*. 2011;17:2533-2543.
17. Hwang HS, Ha M, Kim HS, Na KS. Longitudinal analysis of meibomian gland dropout in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ocul Surf*. 2019;17:464-469.
18. Jabs DA, Wingard J, Green WR, Farmer ER, Vogelsang G, Saral R. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1343-1348.
19. Giannaccare G, Pellegrini M, Bernabei F, Scoria V, Campos E. Ocular surface system alterations in ocular graft-versus-host disease: all the pieces of the complex puzzle. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:1341-1351.
20. Townley JR, Dana R, Jacobs DS. Keratoconjunctivitis sicca manifestations in ocular graft-versus-host disease: pathogenesis, presentation, prevention, and treatment. *Semin Ophthalmol*. 2011;26:251-260.
21. Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol*. 2013;58:233-251.

22. Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, Shen JF, Schornack MM. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Eye Contact Lens*. 2015;41:256-261.
23. Kheirkah A, Qazi Y, Arnoldner MA, Suri K, Dana R. In vivo confocal microscopy in dry eye disease associated with chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:4686-4691.
24. Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, Alves M, Berchicci L, Galvin J, Greinix H, Hale GA, Horn B, Kelly D, Liu H, Rowley S, Schoemans H, Shah A, Lupo Stanghellini MT, Agrawal V, Ahmed I, Ali A, Bhatt N, Byrne M, Chhabra S, DeFilipp Z, Fahnehjelm K, Farhadfar N, Horn E, Lee C, Nathan S, Penack O, Prasad P, Rotz S, Rovó A, Yared J, Pavletic S, Basak GW, Battiwalla M, Duarte R, Savani BN, Flowers MED, Shaw BE, Petříček I. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation: Expert review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the CIBMTR and Transplant Complications Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:662-673.
25. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, Goto E, Matsumoto Y, O'Brien T, Rolando M, Tsubota K, Nichols KK. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2050-2064.
26. Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*. 2003;22:S19-S27.
27. Sabti S, Halter JP, Braun Fränkl BC, Goldblum D. Punctal occlusion is safe and efficient for the treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with ocular GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:981-984.
28. Pflugfelder SC, Solomon A, Stern ME. The diagnosis and management of dry eye: a twenty-five-year review. *Cornea*. 2000;19:644-649.
29. Rao SN, Rao RD. Efficacy of topical cyclosporine 0.05% in the treatment of dry eye associated with graft versus host disease. *Cornea*. 2006;25:674-678.
30. Lelli GJ Jr, Musch DC, Gupta A, Farjo QA, Nairus TM, Mian SI. Ophthalmic cyclosporine use in ocular GVHD. *Cornea*. 2006;25:635-638.
31. Malta JB, Soong HK, Shtein RM, Musch DC, Rhoades W, Sugar A, Mian SI. Treatment of ocular graft-versus-host disease with topical cyclosporine 0.05%. *Cornea*. 2010;29:1392-1396.
32. Abud TB, Amparo F, Saboo US, Di Zazzo A, Dohlman TH, Ciolino JB, Hamrah P, Dana R. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology*. 2016;123:1449-1457.
33. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1467-1474.
34. Kojima T, Higuchi A, Goto E, Matsumoto Y, Dogru M, Tsubota K. Autologous serum eye drops for the treatment of dry eye diseases. *Cornea*. 2008;27 Suppl 1:S25-S30.
35. Rocha EM, Pelegriño FS, de Paiva CS, Vigorito AC, de Souza CA. GVHD dry eyes treated with autologous serum tears. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:1101-1103.
36. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M, Mashima Y, Watanabe R, Kuwana M, Tsubota K, Ikeda Y, Oguchi Y. Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:579-583.
37. Chiang CC, Lin JM, Chen WL, Tsai YY. Allogeneic serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Cornea*. 2007;26:861-863.
38. Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28:479-483.
39. Jacobs DS, Rosenthal P. Boston scleral lens prosthetic device for treatment of severe dry eye in chronic graft versus host disease. *Cornea*. 2007;26:1195-1199.