

Topografik Gözyaşı Filmi Kırılma Zamanı Testi ve Meibografik Korelasyon Analizleri: Bir Korelasyon Çalışması

Topographic Tear Film Break Up Time Test and Meibographic Correlation Analysis: A Correlation Study

^{ID} Yakup ACET^a, ^{ID} Yaşar DAĞ^a

^aMardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

ÖZET Amaç: Topografik gözyaşı filmi kırılma zamanı testi (TKZ) ile meibomian bez (MB) kaybı arasındaki ilişkiyi incelemek. **Gereç ve Yöntemler:** Prospektif çalışmamız 295 gönüllünün 295 gözü ile yapılmıştır. Her gönüllünün TKZ testindeki topografik gözyaşı filmi ilk kırılma zamanı (T-İKZ) ve topografik gözyaşı filmi ortalama kırılma zamanı (T-OKZ) parametreleri ile meibografide MB kayıp miktarını hem kantitatif hem de kalitatif değerler açısından inceledik. **Bulgular:** T-İKZ 7,1 sn ve üzeri olan olguların alt kapak MB kayıp düzeyi, T-İKZ değeri 5 sn ve altı olan olgulardan daha düşük bulundu ($p=0,047$). T-İKZ değeri arttıkça MB kayıp değerleri azalmaktadır. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (sırasıyla alt ve üst kapak MB kayıp oranları için korelasyon $r=-0,114$, $p=0,092$, ve $r=-0,049$, $p=0,469$). **Sonuç:** TKZ testindeki ilk kırılma zamanı ve ortalama kırılma zamanı parametreleri ile MB kayıp parametreleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Ancak MB kayıp miktarı %25'in altı ve üstü olarak ve TKZ parametrelerini ≤ 5 sn, 5,1-7 sn ve $\geq 7,1$ sn olacak şekilde değer aralıklarına ayırdığımızda MB kayıp değerleri ile TKZ parametreleri arasında daha anlamlı sonuçların çıktığını gördük. T-İKZ değeri ≤ 5 sn olan gözlerde daha fazla MB kaybı varken, MB kayıp oranı ≥ 25 olan olgularda ise T-İKZ değerinin ≤ 5 sn olma oranı daha fazlaydı. MB kaybı ile gözyaşı filmi kırılma zamanı arasındaki karmaşık ilişkinin araştırılmasında ek parametrelere ve testlere ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ABSTRACT Objective: To evaluate the relationship between topographic tear film break-up time (T-BUT) and meibomian gland (MG) loss. **Material and Methods:** Our prospective study was conducted with 295 eyes of 295 participants. We examined the topographical first tear film break-up time (Tf-BUT), topographical average tear film break-up time (Ta-BUT) parameters and the amount of MG loss in meibography in each participant's T-BUT test, both quantitatively and qualitatively. **Results:** The lower lid MG losses in cases with Tf-BUT value ≥ 7.1 sec was found to be lower than those with Tf-BUT ≤ 5 ($p=0.047$). We found a negative correlation between T-BUT and MG loss parameters. However, this correlation is not statistically significant (correlation $r=-0.114$, $p=0.092$, and $r=-0.049$, $p=0.469$ for lower and upper lid MG loss rates, respectively). **Conclusion:** We did not detect a significant correlation between the first break-up time and average break-up time parameters in the T-BUT test, which is one of the tests evaluating tear film stability, and the MG loss parameters. However, loss rates above and below a 25% cut-off value in MG and/or when we divided the T-BUT parameters into value ranges of ≤ 5 sec, 5.1-7 sec and ≥ 7.1 sec, we found that more significant results were obtained between MG loss values and T-BUT parameters. We detected more MG loss in patients with a Tf-BUT value of ≤ 5 seconds, and a higher rate of ≤ 5 seconds in patients with a MG loss rate of $\geq 25\%$. We conclude that additional parameters and tests are needed to investigate the complex relationship between MG loss and tear film break-up time tests.

Anahtar Kelimeler: Meibografi; topografik gözyaşı filmi kırılma zamanı testi; topografik ilk kırılma zamanı; topografik ortalama kırılma zamanı; Scheimpflug kamera

Keywords: Meibography; topographic tear film break-up time test; topographic first break-up time; topographic mean break-up time; Scheimpflug camera

Correspondence: Yakup ACET

Mardin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Mardin, Türkiye

E-mail: dr.yakup.acet@gmail.com

Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Ophthalmology.

Received: 12 Feb 2022

Received in revised form: 30 Jun 2022

Accepted: 01 Aug 2022

Available online: 16 Aug 2022

2146-9008 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Gözyaşı filmi oküler dokuları fornikslerden başlayarak kesintisiz bir şekilde örtmekte ve arkasında kalan dokuları dış ortamdan ayıran bir bariyer gibi görev yapmaktadır.^{1,2} Lubrikasyon ve bariyer görevinin yanında ışığın ilk kırılmaya uğradığı yüzey olması nedeniyle optik açıdan önemli olduğu kadar içindeki sayısız antikor ve immün modulator bileşikler sayesinde de hem antimikrobiyal hem de korneal ve konjontival hücrelerin yaşam döngüsü için vazgeçilmez destekler sağlamaktadır.¹⁻⁶ Gözyaşı film kalınlığının 2-5 mikron arasında olduğu saptanmıştır.^{2,4,7-9} Gözyaşı filmi 3 katmandan oluşmaktadır. Bunlar en iç tabaka olan müsin katmanı, ortada aköz katman ve yaklaşık 40 nm kalınlığa sahip en dıştaki lipid katmanından oluşmaktadır.^{1,10-12} Gözyaşı filminin en dış tabakası olan lipid tabaka, altındaki diğer tabakaları kesintisiz sarar ve aköz tabakadaki sıvının hızlıca buharlaşmasını engeller.^{7,9,10,12-15}

Gözyaşı filminin lipid katmanı hem üst kapak hem de alt kapakta dizilmiş meibomian bezler (MB) tarafından salgılanmaktadır. Üst kapakta yaklaşık 30, alt kapakta ise yaklaşık 20 adet olan bezler, kapak kenarına dikey olarak tek bir sıra hâlinde dizilmişlerdir.¹⁶ Üst göz kapağındaki bezlerin uzunluğu yaklaşık 5 mm iken, alt göz kapağındaki bir bezin uzunluğu yaklaşık olarak 2 mm kadardır. Bu anatomik farklılıkların yanında alt ve üst kapaktaki bezlerin fonksiyonel yapılarında da farklılıklar mevcuttur, üst göz kapağındaki bezlerin total salgı hacmi (26 µL), alt kapaktakinin (13 µL) 2 katı kadardır.¹⁵⁻¹⁸

Kuru göz tanısı konulmuş hastaların %60-70'i evaporatif tip alt grubundan oluşmaktadır.^{19,20} Buradaki ana mekanizma aköz tabakanın buharlaşmasını önleyemeyen ve instabil gözyaşı filmine neden olan lipid tabakasının yetersizliği veya fonksiyon azlığıdır.^{21,22} Lipid tabakasındaki anormal bir durum kuru göz hastalarındaki oküler semptom ve rahatsızlıkların ana nedeni olarak görülmektedir.^{21,23}

Gözyaşı film stabilitesinde bozulma ve/veya gözyaşı filminde erken ortaya çıkan bir kırılma, kuru göz teşhisi için merkezi bir öneme sahiptir. Gözyaşı film stabilitesi, gözyaşı filmi kırılma zamanı testi ile değerlendirilmektedir. Bu test 2 şekilde yapılmaktadır: i) Fluoresein gözyaşı filmi kırılma zamanı (FKZ)

testi, ii) Topografik gözyaşı filmi kırılma zamanı (TKZ) testi.¹ Bilgisayar sistemlerindeki yazılımların gelişmesi ile TKZ testi gözyaşı film analizini dokümanete bir şekilde sunmaktadır. Sonuç çıktılarında gözyaşı filmi hem kantitatif hem de kalitatif olarak analiz ederler.^{17,24,25} Aynı şekilde meibografinin kantitatif ve kalitatif MB yapısını inceleme fırsatı vermesi, tıpkı TKZ testi gibi meibografinin de önemini ortaya çıkarmıştır.¹⁷ Lee ve ark. topografi cihazının hem MB kaybı hem de TKZ parametreleri için güvenilir ve kapsamlı bir inceleme yapabildiğini göstermişlerdir.¹⁷ Kuru göz vakalarının yaklaşık 2/3'ü evaporatif tip alt grubundan oluşmaktadır. Başka bir deyiş ile gözyaşının lipid kısmındaki düzensizlik veya azlıktan kaynaklanmaktadır.^{19,20} Gözyaşı filmindeki lipid katmanının tek kaynağı MB'ler olduğuna göre gözyaşı film stabilitesi ile MB'lerin ilintili olması beklenen bir durum olmalıdır.^{15,16} Pult ve ark. yaptıkları çalışmada, MB kaybı ile topografik ilk kırılma zamanı (T-İKZ) parametresi arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. MB kaybı arttıkça T-İKZ değerinin azaldığını gözlemlemişlerdir.¹⁵ Bu hipotezden yola çıkarak çalışmamızda, MB'lerdeki kayıp miktarı ile gözyaşı film düzeni arasındaki ilişkiyi hem kantitatif hem de kalitatif değerler açısından korelasyonlarını irdeledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

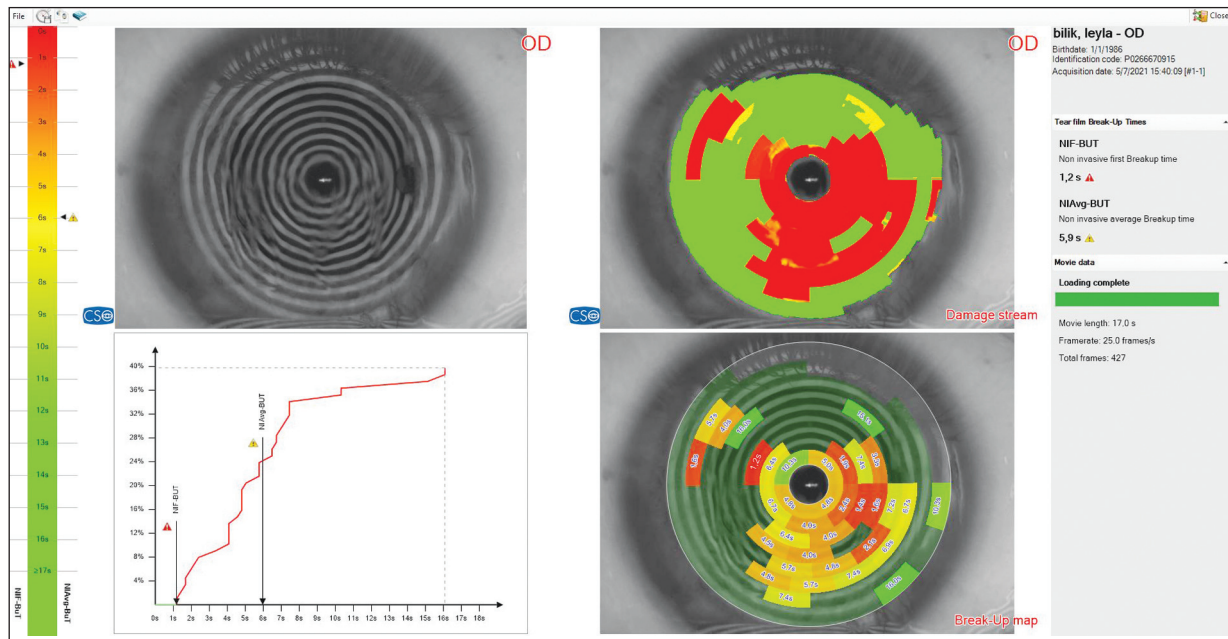
Çalışmamızı prospektif olarak tasarladık. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışma için Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29 Kasım 2021 tarih ve HRU/21.21.24 numaralı onayı mevcuttur. İl sağlık müdürlüğü ve hastanemizce çalışma izni verilmiştir. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya 300 kişi alınması planlandı. Göz polikliniğine rutin kontrol için başvuran tüm bireyler potansiyel gönüllülerimizi oluşturmaktadır; bu potansiyel katılımcı grubun içinde eksternal kapak deformitesi olan, gözde çapaklanma ve akıntı şikâyeti ile başvuran, kontakt lens kullanımı veya daha önce kullanım öyküsü olan, glokom tanısı ve/veya glokom ilaç kullanım öyküsü olan, Sjögren sendromu gibi sistemik hastalığa sahip olan, oküler veya refraktif cerrahi öz geçmişi olan, göz ölçümünde refraksiyon kusuru sferik ekivalan cinsinden (sferik

değer+silindirik değer yarısı) 3 diyoptriye aşan ve pitozisi olan bireyler çalışmaya alınmadı. Daha önce kuru göz hastalığı teşhisinin olup olmaması dikkate alınmadı, ancak kuru göz tedavisi için siklosporin veya steroid gibi ilaç kullanan, topikal antihistaminik ve/veya mast hücre stabilizatörü kullanan bireyler ile son 24 saatte topikal göz damlası kullanımı ve/veya topikal suni gözyaşı kullanımı olan bireyler de çalışmaya alınmadı. Bu koşullar dışında kalan gönüllülere muayene sırasında veya sonrasında oluşacak göz kırpmaların ve ovalamaların sonuca etki edebilme potansiyeli nedeniyle ilk önce korneal topografi cihazı - Sirius™ (CSO -Costruzione Strumenti Oftalmici S.r.l, İtalya) ile TKZ testi yapıldı. İşlemden önce hastalara işlem ile ilgili bilgi verildi; komut ile birlikte 2 defa gözlerini kırpmaları ve ardından yapabildikleri kadar gözlerini açık tutmaları istendi. İşlem öncelikli olarak sağ göz çekimi için planlandı, sağ göz çekimi yapılamayan hastaların sol gözü çalışmaya alındı (iki gözden biri). Test başladıktan sonraki ilk 5 sn içinde gözünü kırpan gönüllüler de çalışma dışı bırakıldı. TKZ testini başarılı bir şekilde tamamlayan gönüllülere aynı cihazın meibografi modülü ile hem alt hem de üst kapak meibografileri çekildi. Hem üst hem de alt kapak için en az 5 adet

meibografi çekimi yapıldı. TKZ testi ve meibografileri çekilen gönüllülerin ayrıntılı göz muayeneleri yapıldı; blefarit, konjonktivit, konkresyon veya oküler yüzey bozukluğu yapan kornea ve veya kapak deformitesi olan gönüllüler de dışlandı.

Topografik gözyaşı filmi kırılma zamanı testi (TKZ): Sirius™ korneal topografi cihazı yapısındaki plasido disklerinden oküler yüzeye yansıttığı ışıkla ve videokeratoskop ile kornea yüzeyinden yansıyan görüntüleri kullanarak saniyede yaklaşık 25 film karesinden elde ettiği görüntülerle gerçek zamanlı bir oküler yüzey videosu oluşturmaktadır. Gerçek zamanlı bu video görüntüsünü bünyesindeki özel yazılımı kullanarak T-İKZ değerini, ölçüm sürecince tüm kırılmaların ortalama zamanını -topografik ortalama kırılma zamanı (T-OKZ) değerini- ve ölçüm sürecince çekim alanının yüzdelik oranı olarak kaçında kırılmanın oluştuğunu kantitatif değerler olarak vermektedir. Ayrıca tüm kırılmaların zaman ve lokalizasyon bilgisini kalitatif değerler olarak vermektedir (Resim 1).²⁵

Meibografi Görüntülerinin Değerlendirilmesi: Sirius™ korneal topografi cihazı bünyesindeki kızıl-ötesi ışık kaynağını kullanarak, ters çevrilmiş kapaktaki MB'lerin mevcut durumunu görünür hâle



RESİM 1: Çalışmadaki bir gönüllünün topografik gözyaşı film testi çıktısı: İlk kırılmanın 1,2 sn de oluştuğu, ilk kırılmanın superiorda oluştuğu aynı zamanda ardıl kırılmaların zaman ve lokalizasyonu görülmektedir.

getirmektedir. Kızılötesi ışık ile elde edilen bu ham görüntüler daha sonra manuel olarak incelenen kapak alanını içine alacak şekilde üst ve alt mediyal ile üst ve alt lateralde 4 noktadan işaretlenir. İşaretlenen bu 4 nokta içerisindeki alan otomatik olarak kapak anatomisine uygun yamuk bir dörtgen şekle dönüşür, bu yamuk dörtgenin içi manuel olarak MB'lerin olduğu alan taranır ve cihaz tarafında otomatik olarak yeşile boyanır, yamuk dörtgenin geri kalan kısmı - MB'lerin olmadığı alan da- otomatik olarak kırmızıya boyanır. Yamuk dörtgendeki kırmızı alanın tüm alana bölümü ile hem yüzdelik hem de “beş nokta evreleme sistemine” göre MB kayıp oranı hesaplanmaktadır (Resim 2).

“Beş nokta evreleme” sistemine göre;²⁶

Evre 0: Hiç kayıp yok,

Evre 1: %25'ten daha az kayıp,

Evre 2: Kayıp oranı %26-50 arasında,

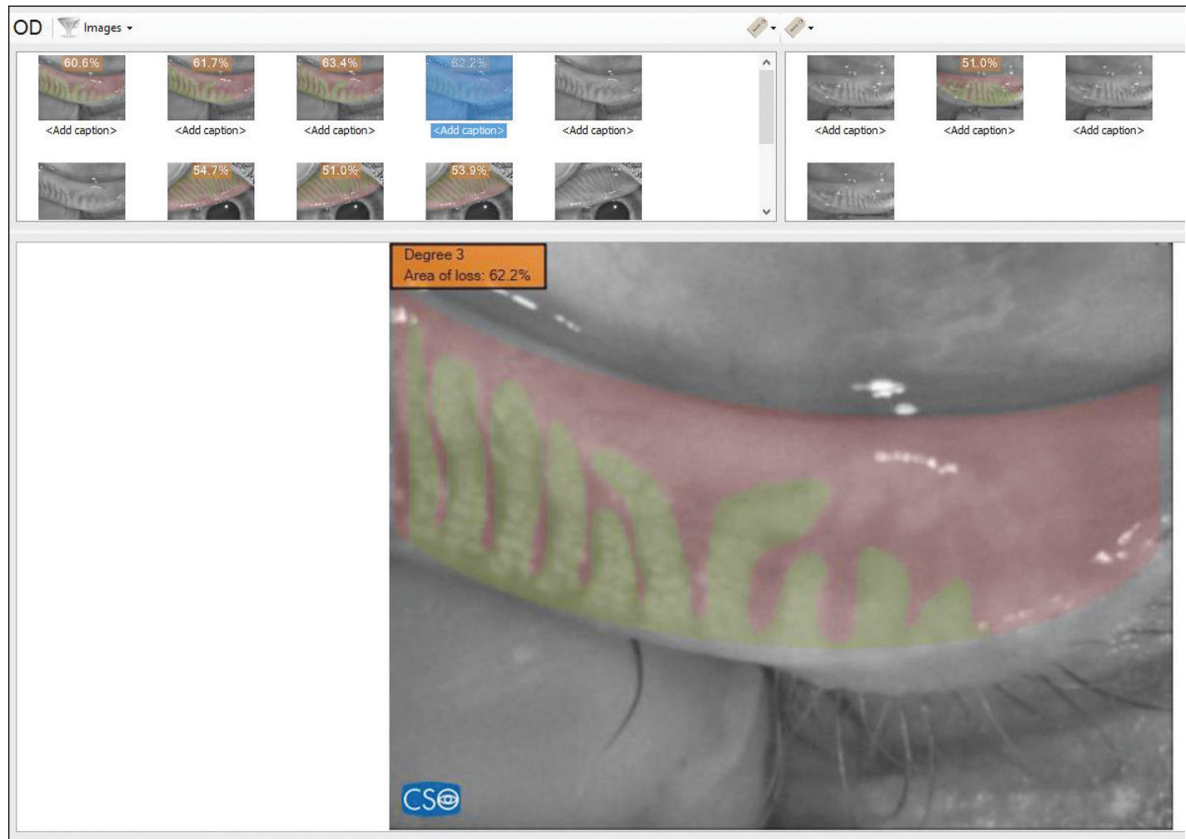
Evre 3: Kayıp oranı %51-75 arasında,

Evre 4: Kayıp oranı %75'in üzerinde olanlar olarak değerlendirilmiştir.²⁶

Çalışmamızda her hastanın hem üst hem de alt kapağından meibografi değerlendirilmesi için en az 5 görüntü alındı. Bu 5 görüntünün içinden MB'lerin görünürlüğü açısından netlik ve kontrastı en iyi olan 3 görüntü yukarıda anlatılan şekilde kayıp oranları ayrı ayrı çıkarıldı ve ardından bu 3 görüntüdeki ortalama kayıp oranı final kayıp miktarı olarak istatistiksel analiz için kullanıldı (Resim 2).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için Number Cruncher Statistical System 2007 (Kaysville, Utah, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluk-



RESİM 2: Çalışmadaki bir gönüllünün meibografik görüntüsü: Alt kapaktaki 3 farklı görüntüdeki meibomian bez kayıp miktarları toplanıp 3'e bölündü, böylece 3 farklı görüntüdeki ortalama kayıp miktarı olan %61,9'luk kayıp oranı istatistik için işlendi. Üst kapaktaki kayıp miktarı da aynı şekilde hesaplanıp ortalama meibomian bez kayıp miktarı %53,2 olarak kaydedilip istatistik için işlendi.

ları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınılandı. Normal dağılım gösteren niceliksel verilerin 2 grup karşılaştırmalarında Student t-test, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin 2 grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren 3 ve üzeri grupların karşılaştırmalarında one-way ANOVA testi ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni testi; normal dağılım göstermeyen 3 ve üzeri grupların karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis test ve ikili karşılaştırmalarında Bonferroni-Dunn testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Planlanan 300 katılımcının 5 tanesinin TKZ testleri ile meibografi çekimleri farklı gözler olduğundan bu katılımcılar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda 295 gönüllünün TKZ testi ve meibografi sonuçları incelenmiştir. Gönüllülerin %76,6'sı ($n=226$) kadın, %23,4'ü ($n=69$) erkek olgudan oluşmaktaydı. Olguların yaşları 18-66 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $26,91 \pm 7,87$ idi (Tablo 1).

Topografik gözyaşı filmi kırılma zamanı test sonuçları: Olguların tümü temel alındığında 220 gözde

TABLO 1: Demografik özelliklerin dağılımları.

		n	%
Yaş (yıl)	Minimum-maksimum (medyan) X $\pm$ SS	18-66 (25) 26,91 $\pm$ 7,87	
Cinsiyet	Kadın	226	76,6
	Erkek	69	23,4

SS: Standart sapma.

(%74,57) en az bir kırılmanın olduğu saptandı. Kadın olgularda en az bir kırılmanın olduğu göz sayısı 176 (%77,9) iken, erkek olgularda bu sayı 44 (%63,8) idi. Kadın olgularda, en az bir kırılmanın olduğu göz oranları açısından erkek olgulardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti ($p=0,018$) (Tablo 2a).

Meibografi Analiz Sonuçları: Tüm olgular temel alındığında ($n=295$) alt kapak meibografide ortalama kayıp oranı $41,40 \pm 15,60$ idi. “Beş nokta evreleme” sistemine göre en fazla olgu %55,2 (163 olgu) oranı ile Evre II kaybı olan olgulardı. Üst kapaktaki MB kaybı “beş nokta evreleme” sistemine göre en fazla olgu %62,4 (184 olgu) oranı ile Evre II kaybı olan olgulardı (Tablo 2b).

TKZ PARAMETRELERİ İLE MEİBOGRAFIK MB KAYIP PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

T-İKZ düzeyine göre alt kapak yüzdelik sistemde MB kayıp ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı fark-

TABLO 2a: Olgulardaki topografik gözyaşı filmi kırılma zamanı parametreleri.

		n	%
Kırılma oluşumu	Kırılma (+)	220	74,6
	Kırılma (-)	75	25,4
T-İKZ ($n=220$)	Minimum-maksimum (medyan)	1,2-14,4 (4,3)	
	X $\pm$ SS	5,07 $\pm$ 3,03	
	≤ 5	139	63,2
	5-7	31	14,1
	$\geq 7,1$	50	22,7
T-OKZ ($n=220$)	Minimum-maksimum (medyan)	1,4-15,3 (7,8)	
	X $\pm$ SS	7,96 $\pm$ 3,05	
	≤ 5	39	17,7
	5-7	46	20,9
	$\geq 7,1$	135	61,4

T-İKZ: Topografik gözyaşı filmi ilk kırılma zamanı (saniye olarak); T-OKZ: Topografik gözyaşı filmi ortalama kırılma zamanı. Ölçüm sürecince tüm kırılmaların ortalama değeri (saniye olarak).

TABLO 2b: Alt ve üst kapak meibografi analizleri.

		n	%
Alt kapak yüzdelik sistemde MB kayıp analizi	Minimum-maksimum (medyan)	7,9-92 (40,8)	
	X±SS	41,40±15,60	
	<25	47	15,9
	≥25	248	84,1
Alt kapak "beş nokta evreleme" sistemde MB kayıp analizi	Evre I	48	16,3
	Evre II	163	55,2
	Evre III	74	25,1
	Evre IV	10	3,4
Üst kapak yüzdelik sistemde MB kayıp analizi	Minimum-maksimum (medyan)	8-86,7 (32,4)	
	X±SS	34,11±13,89	
	<25	79	26,8
	≥25	216	73,2
Üst kapak "beş nokta evreleme" sistemde MB kayıp analizi	Evre I	79	26,8
	Evre II	184	62,4
	Evre III	28	9,4
	Evre IV	4	1,4

MB: Meibomian bez; SS: Standart sapma; "Beş nokta evreleme" sistemine göre; Evre 0: Hiç kayıp yok, Evre I: %25'ten daha az kayıp varsa, Evre II: Kayıp oranı %26-50 arasında ise, Evre III: Kayıp oranı %51-75 arasında ise ve Evre IV: Kayıp oranı %75'in üzerinde olanlar olarak değerlendirildi.

lılık göstermektedir ($p=0,018$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; T-İKZ değeri 7,1 sn ve üzeri olan olguların alt kapak yüzdelik kayıp ölçümleri, T-İKZ değeri ≤ 5 sn olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük bulundu ($p=0,047$). Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). T-İKZ düzeyi ile alt kapak yüzdelik kayıp düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,046$). T-İKZ değeri ≤ 5 sn olan grupta alt kapak yüzdelik kaybın %25 ve üzeri olma oranını daha yüksek bulduk. T-İKZ düzeyi ile alt kapaktaki 5 nokta evreleme kayıp sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık ($p=0,040$). T-İKZ düzeyi arttıkça alt kapaktaki evre azalmaktadır. T-İKZ düzeyine göre üst kapak yüzdelik kayıp ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,024$). Anlamlı farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; T-İKZ 7,1 sn ve üzeri olan olguların üst kapak yüzdelik kayıp ölçümleri, T-İKZ 5,1-7 sn arasında olan olgulardan düşük bulduk ($p=0,026$). Diğer ikili karşılaştırmalarda anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Alt kapak MB kaybı %25'in altında olan olgular ile kayıp oranı %25 ve üzeri olan olguların T-İKZ ölçümleri arasında ista-

tistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,036$) (Tablo 3), (Tablo 4). T-İKZ ve T-OKZ parametreleri ile alt kapak ve üst kapak MB kayıp parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0,05$) (Tablo 5), (Tablo 6).

TARTIŞMA

Bilgisayar ve yazılım sistemlerinin gelişimi ile birlikte oftalmoloji pratiğinde bazı geleneksel tetkiklerin yerine temassız, girişimsel olmayan, yardımcı madde kullanımı ihtiyacı duymayan, objektif ve dokümanete tetkiklerin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu tür girişimsel olmayan ve otomatik sistemler çalışma gruplarınca da önerilmektedir, nitekim TKZ testi "Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Derneği Kuru Göz Çalıştayı II" tarafından gözyaşı film stabilitesini değerlendirmek için önerilen yöntemlerden biridir.¹⁹ Tanrıverdi ve ark. TKZ testi ve meibografinin MB kayıp miktarını saptamada ve kuru göz hastalığında faydalı testler olduğu sonucuna varmışlardır.²⁷ Acet ve ark. TKZ testinin gözyaşı film analizinde objektif ve dokümanete sonuçlar vermesi nedeniyle kullanışlı olduğunu saptamışlardır.²⁵ Meşen ve ark.nın yaptığı çalışmada, TKZ testlerinin objektif ölçümler alabilmesi nedeniyle konvansiyel

TABLO 3: T-İKZ düzeyine göre alt ve üst kapak MB kayıplarının değerlendirilmesi.

		T-İKZ (n=220)			p değeri
		≤5 (n=139)	5-7 (n=31)	≥7,1 (n=50)	
Alt kapak yüzdelerinde MB kayıp analizi	Minimum-maksimum (medyan)	16-92 (41,8)	10,1-82,3 (38)	8-74,4 (36,4)	^b 0,018*
	X±SS	44,13±16,07	37,59±15,00	37,98±15,47	
	<25	14 (10,1)	7 (22,6)	11 (22,0)	^c 0,046*
	≥25	125 (89,9)	24 (77,4)	39 (78,0)	
Alt kapak "beş nokta evreleme" sisteminde MB kayıp analizi	Evre I	15 (10,8)	7 (22,6)	11 (22,0)	^c 0,040*
	Evre II	76 (54,7)	20 (64,5)	27 (54,0)	
	Evre III-IV	48 (34,5)	4 (12,9)	12 (24,0)	
Üst kapak yüzdelerinde MB kaybı	Minimum-maksimum (medyan)	8-86,7 (35,2)	14,4-85,5 (38)	8,8-76,4 (30,2)	^b 0,024*
	X±SS	35,01±13,56	38,79±14,72	30,38±14,11	
	<25	32 (23,0)	6 (19,4)	17 (34,0)	^c 0,229
	≥25	107 (77,0)	25 (80,6)	33 (66,0)	
Üst kapak "beş nokta evreleme" sisteminde MB kayıp analizi	Evre I	32 (23,0)	6 (19,4)	17 (34,0)	^c 0,266
	Evre II	91 (65,5)	19 (61,3)	30 (60,0)	
	Evre III-IV	16 (11,5)	6 (19,4)	3 (6,0)	

^bTek yönlü varyans analizi testi; ^cPearson ki-kare testi; *Fisher-Freeman-Halton testi; *p<0,05; T-İKZ: Topografik gözyaşı filmi ilk kırılma zamanı; MB: Meibomian bez; SS: Standart sapma; "Beş nokta evreleme" sistemine göre; Evre 0: Hiç kayıp yok, Evre I: %25'ten daha az kayıp varsa, Evre II: Kayıp oranı %26-50 arasında ise, Evre III: Kayıp oranı %51-75 arasında ise ve Evre IV: Kayıp oranı %75'in üzerinde olanlar olarak değerlendirildi.

TABLO 4: T-OKZ düzeyine göre alt ve üst kapak MB kayıp parametrelerinin değerlendirilmesi.

		T-OKZ (n=220)			p değeri
		≤5 (n=39)	5-7 (n=46)	≥7,1 (n=135)	
Alt kapak yüzdelerinde MB kaybı	Minimum-maksimum (medyan)	16-88,6 (41,8)	16,5-86,5 (44)	8-92 (40,5)	^b 0,358
	X±SS	43,49±16,92	43,98±17,04	40,58±15,37	
	<25	3 (7,7)	8 (17,4)	21 (15,6)	^c 0,389
	≥25	36 (92,3)	38 (82,6)	114 (84,4)	
Alt kapak "beş nokta evreleme" sistemine göre MB kaybı	Evre I	3 (7,7)	8 (17,4)	22 (16,3)	^c 0,180
	Evre II	23 (59,0)	20 (43,5)	80 (59,3)	
	Evre III-IV	13 (33,3)	18 (39,1)	33 (24,4)	
Üst kapak yüzdelerinde MB kaybı	Minimum-maksimum (medyan)	10,1-57,9 (32)	14,3-56,4 (36)	8-86,7 (32,2)	^b 0,736
	X±SS	34,11±12,38	35,94±11,24	34,11±15,32	
	<25	10 (25,6)	7 (15,2)	38 (28,1)	^c 0,207
	≥25	29 (74,4)	39 (84,8)	97 (71,9)	
Üst kapak "beş nokta evreleme" sistemine göre MB kaybı	Evre I	10 (25,6)	7 (15,2)	38 (28,1)	^c 0,498
	Evre II	25 (64,1)	34 (73,9)	81 (60,0)	
	Evre III-IV	4 (10,3)	5 (10,9)	16 (11,9)	

^bTek yönlü varyans analizi testi; ^cPearson ki-kare testi; *Fisher-Freeman-Halton testi; T-OKZ: Topografik gözyaşı filmi ortalama kırılma zamanı; MB: Meibomian bez; SS: Standart sapma; "Beş nokta evreleme" sistemine göre; Evre 0: Hiç kayıp yok, Evre I: %25'ten daha az kayıp varsa, Evre II: Kayıp oranı %26-50 arasında ise, Evre III: Kayıp oranı %51-75 arasında ise ve Evre IV: Kayıp oranı %75'in üzerinde olanlar olarak değerlendirildi.

yöntemlere göre daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır.²⁴ Çalışmamızda gözyaşı film stabilitesini ve bu stabilitenin ana sağlayıcısı olan MB'lerin yapısını ve kayıp miktarını irdeledik. TKZ parametrelerinden T-İKZ değeri ile üst kapaktaki hem yüzdeler dilime göre hem de "beş nokta evreleme" sistemine

göre negatif bir ilişki saptadık, T-İKZ değeri düş-tükçe kayıp oranı artmaktadır. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Pult ve ark. T-İKZ değeri ile MB kayıp oranı arasında anlamlı bir ilişki saptamıştır.¹⁵ Buna karşın Lee ve ark. T-İKZ değeri ile MB kaybı arasından anlamlı bir ilişki saptadı

TABLO 5: T-İKZ parametresi ile alt ve üst kapak MB kayıpları arasındaki korelasyon analizleri.

		T-İKZ (n=220)			
		n	Minimum-maksimum (medyan)	X±SS	p değeri
Alt kapak yüzdelerinde MB kaybı	'r		-0,114		
	p değeri		0,092		
	<25	32	1,6-12,4 (5,5)	6,08±3,25	°0,036*
	≥25	188	1,2-14,4 (4,3)	4,90±2,96	
Alt kapak "beş nokta evreleme" sistemine göre MB kaybı	Evre I	33	1,6-12,4 (5,3)	6,03±3,21	°0,055
	Evre II	123	1,2-14,4 (4,5)	5,04±2,94	
	Evre III-IV	64	1,2-12,7 (3,8)	4,65±3,04	
Üst kapak yüzdelerinde MB kaybı	'r		-0,049		
	p değeri		0,469		
	<25	55	1,2-13,4 (4,5)	5,14±3,02	°0,759
	≥25	165	1,2-14,4 (4,3)	5,05±3,04	
Üst kapak "beş nokta evreleme" sistemine göre MB kaybı	Evre I	55	1,2-13,4 (4,5)	5,14±3,02	°0,866
	Evre II	140	1,2-14,4 (4,3)	5,05±3,11	
	Evre III-IV	25	1,2-12,2 (4,3)	5,05±2,64	

'r: Spearman korelasyon katsayısı; °Mann-Whitney U testi; *Kruskal-Wallis testi; *p<0,05; T-İKZ: Topografik gözyaşı filmi ilk kırılma zamanı; MB: Meibomian bez; SS: Standart sapma; "Beş nokta evreleme" sistemine göre; Evre 0: Hiç kayıp yok, Evre I: %25'ten daha az kayıp varsa, Evre II: Kayıp oranı %26-50 arasında ise, Evre III: Kayıp oranı %51-75 arasında ise ve Evre IV: Kayıp oranı %75'in üzerinde olanlar olarak değerlendirildi.

TABLO 6: T-OKZ parametresi ile alt ve üst kapak MB kayıpları arasındaki korelasyon analizleri.

		T-OKZ (n=220)			
		n	Minimum-maksimum (medyan)	X±SS	p değeri
Alt kapak yüzdelerinde MB kaybı	'r		-0,090		
	p değeri		0,185		
	<25	32	2,5-13,1 (8,5)	8,74±3,01	°0,115
	≥25	188	1,4-15,3 (7,7)	7,83±3,04	
Alt kapak "beş nokta evreleme" sistemine göre MB kaybı	Evre I	33	2,5-13,1 (8,4)	8,71±2,97	°0,232
	Evre II	123	2,4-15,2 (7,9)	7,93±3,06	
	Evre III-IV	64	1,4-15,3 (7,2)	7,65±3,05	
Üst kapak yüzdelerinde MB kaybı	'r		-0,031		
	p değeri		0,648		
	<25	55	2,4-14,5 (8)	8,00±3,03	°0,785
	≥25	165	1,4-15,3 (7,7)	7,95±3,06	
Üst kapak "beş nokta evreleme" sistemine göre MB kaybı	Evre I	55	2,4-14,5 (8)	8,00±3,03	°0,913
	Evre II	140	2,4-15,3 (7,7)	7,94±3,08	
	Evre III-IV	25	1,4-14,1 (8,2)	8,04±3,04	

'r: Spearman korelasyon katsayısı; °Mann-Whitney U testi; *Kruskal-Wallis testi; T-OKZ: Topografik gözyaşı filmi ortalama kırılma zamanı; MB: Meibomian bez; SS: Standart sapma; "Beş nokta evreleme" sistemine göre; Evre 0: Hiç kayıp yok, Evre I: %25'ten daha az kayıp varsa, Evre II: Kayıp oranı %26-50 arasında ise, Evre III: Kayıp oranı %51-75 arasında ise ve Evre IV: Kayıp oranı %75'in üzerinde olanlar olarak değerlendirildi.

mamıştır.¹⁷ Katılımcı sayısı 20 olan Pult ve ark.nın yaptığı çalışma ile katılımcı sayısı 33 olan Lee ve ark.nın yaptığı çalışmaya göre çalışmamızda incelediğimiz 295 katılımcı sayısı farklı sonuçları açıklayabilir.^{15,17} Tüm olguları alt kapak MB kayıp miktarını <%25 ve ≥%25 olarak 2 gruba ayırdığı-

mızda T-İKZ değerini, MB kaybı ≥%25 olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptadık (p=0,036). Pult ve ark. %28,7'lik alt kapak MB kayıp oranını kuru göz hastalığı için prediktif değere sahip olduğunu bildirmiştir.¹⁵ Bu sonuç, çalışmamızdaki ≥%25 kayıp oranı ile T-İKZ değeri arasındaki

ilişkiyi desteklemektedir. Üst kapak MB kayıp miktarı ile T-İKZ arasında da benzer bir durum olsa da bu ters ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Kırılma oluşan 220 gözde ilk kırılma zamanını ≤ 5 sn, 5,1-7 sn arasında olanlar ve $\geq 7,1$ sn olarak 3 gruba ayırdığımızda gruplar arasında MB kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. T-İKZ değeri ≤ 5 sn olan olguların alt kapak MB kaybı; T-İKZ $\geq 7,1$ sn olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğunu gördük ($p=0,018$). T-İKZ değeri ≤ 5 sn olan olgularda MB kaybının ≥ 25 olma oranını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulduk ($p=0,046$). T-İKZ düzeyi ile alt kapak “beş nokta evreleme” cinsinden MB kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık ($p=0,040$). T-İKZ düzeyi arttıkça alt kapaktaki kaybın evresi azalmaktadır. T-İKZ düzeyine göre üst kapak MB kayıp ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,024$). T-İKZ değeri 7,1 sn ve üzeri olan olguların üst kapak yüzdelik kayıp ölçümleri, T-İKZ değeri 5,1-7 sn arasında olan olgulardan düşük bulduk ($p=0,026$). Diğer taraftan en az bir kırılmanın oluştuğu parametreye göre MB kaybını gösteren parametrelerin ilişkili olmadığını, benzer şekilde T-OKZ değeri ile MB kaybını gösteren hiçbir parametrenin ilişkili olmadığını saptadık.

En az bir kırılmanın oluşup oluşmadığı gruplar bazında bakıldığında meibografi parametreleri ile ilişki göstermemesi şu şekilde açıklanabilir;

1) Tek bir kırılma cihaz tarafından yanlış görölüp okunmuş, hem hasta hem de cihaz tarafından kaynaklanan bir artefakt olabileceği ihtimali nedeniyle MB kaybının eşlik etmemesi olası bir durumdur.

2) Göz açık kaldıkça eninde sonunda bir kırılma oluşacaktır. Oluşan bu kırılma, MB kaybından değil göz kırılmadığından dolayı meydana gelmiştir. Bu durumda oluşan kırılmaya MB kaybının eşlik etmemesi mantiken beklenen bir sonuç olacaktır.²⁸

Diğer taraftan bütün kırılmaların ortalama değeri olan T-OKZ değerinin meibografi parametreleri ilişkisi göstermemesi aslında sürpriz bir durum değildir. T-OKZ değeri göz açık kaldığı sürece yeni kırılmaların oluşacağı ve göz açıklığı süresince de-

ğeri sürekli yükselen, statik olmayan bir değerdir. Yani T-OKZ değeri sadece gözyaşı film stabilitesini ve bunu sağlayan MB salgısını değil bunun yanında zaman bağımlı bir parametre olduğundan meibografideki kayıp ile her hangi bir ilişki göstermemesi beklenmeyen bir durum olmamalıdır.

Çalışmamızda TKZ parametrelerinden T-İKZ değeri ile meibografi parametreleri arasındaki ilişkiye dikkatlice bakıldığında aslında T-İKZ parametresi ile MB kaybı arasında birebir bir ilişki olmadığı, yani T-İKZ değeri azalırken MB’de kaybın aynı şekilde artmadığı görülecektir. Ki bu parametre çalışmamızda, MB kaybı ile en fazla ilişki gösteren gözyaşı film stabilite parametresiydi. Bu durumu şöyle açıklayabiliriz;

T-İKZ değeri düşük iken, MB kaybı eşlik etmiyorsa bu durumda muhtemelen diğer telafi edici mekanizmalar devreye girmiştir. Arita ve ark. MB kaybı olan bireylerde gözyaşının aköz komponentindeki artışla telafi edici bir mekanizmanın devreye girdiğini tespit etmiştir.²⁹ Bu durumun karşılığı olarak da aköz yetersizliği olan olgularda, lipid salgısının telafi edici bir mekanizma olarak artış gösterdiği saptanmıştır.³⁰

Çalışmamızda alt ve üst kapağın meibografilerini ayrı ayrı değerlendirdiğimizde elde ettiğimiz önemli bulgulardan bir tanesi de alt kapak ve üst kapak meibografide her zaman aynı oranda kaybın olmadığıdır. Örneğin alt kapak meibografide Evre II kayıp olan olguların %67’sinde üst kapakta Evre II kayıp mevcut iken, yaklaşık %28’inde Evre I kayıp ve %5’inde Evre III-IV kayıp saptandı. Bu durum, alt ve üst kapak arasında tamamlayıcı, telafi edici bir fonksiyon olabileceği gibi istatistiki açıdan kafa karışıklığına da neden olmuş olabilir.

Her ne kadar meibografi objektif bir şekilde MB yapılarını gösterse de kayıp miktarının belirlenmesi manuel bir şekilde ve subjektif özelliği de barındıran bir özellikte yapılmaktadır.³⁰ Bu durum, hem operatör (görme düzeyi ve kontrast farklılığı) hem hasta kaynaklı (konkresyon veya diğer MB yapısındaki varyantlar) hem de cihaz kaynaklı olabilir (çekim sırasında kontrastın ideal ayarlanmaması).^{31,32} Çalışmamızda tüm meibografiler tek kişi (YA) tarafından değerlendirilip kayıp miktarları oluşturulmuştur.

Hasta ve cihaz kaynaklı yanlış değerlendirmelerin önüne geçmek için veya bu durumu en aza indirmek amacıyla her gözün en az 5 görüntüsü çekildi; kontrast ve görüntü kalitesi en iyi olan 3 meibografik görüntünün kayıp oranları toplanıp 3'e bölünmesi ile 3 görüntünün ortalama kayıp miktarı istatistiki bilgi olarak işlendi. Böylece subjektif özellikleri barındıran durumlar minimize edildi.^{30,31} Buna rağmen çıkan sonuçlarda hâlâ birebir korelasyon saptamadık. Adil ve ark. üst kapak meibografide hiç kayıp olmayan gruptaki fluoresein gözyaşı filmi kırılma zamanı testi (FKZ) değerini Evre I, Evre II ve Evre III kayıp oranına sahip bireylerdeki FKZ testi değerinden daha düşük saptanmıştır. Buna karşın alt meibografi kayıp miktarına göre FKZ değeri açısından anlamlı bir fark saptanmamış ve %25'in altındaki MB kaybının normalin varyantı olabileceği ve bu değer üstündeki bir kayıp miktarının ancak bulgulara neden olabileceği sonucuna varmışlardır.³³ Çalışmamızda meibografideki kayıpları %25'in altı ve üstü olarak ayırmakla yetinmedik, aynı zamanda T-İKZ testindeki değeri de ≤ 5 sn, 5,1-7 sn arası ve 7,1 sn'nin üstü olarak 3 gruba ayırdık (geleneksel olarak şiddetli, orta ve hafif kuru göz için belirlenen kırılma zamanı aralıkları).^{19,20} Hem meibografi hem de T-İKZ parametrelerindeki bu tür değer aralıklı gruplandırmaların daha iyi bir ilişki gösterdiğini saptadık; örneğin alt kapak meibografide kayıp oranı %25'in üzerindeki olgularda, T-İKZ değerini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük saptadık. Ayrıca T-İKZ değeri 5 sn'nin altında olan grupta da alt kapak meibografide kayıp oranını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulduk.

Çalışmamızda MB'nin objektif kayıp miktarları ile yine gözyaşı film stabilitesinin objektif bir testi olan TKZ parametresi arasındaki ilişkiyi irdeledik. Ancak MB'lerin fonksiyonunu gösteren subjektif bulguları değerlendirmedik, aynı şekilde gözyaşı filminin aköz komponentinin durumunu da araştırmadık. Bunu çalışmamızın kısıtlayıcı faktör olarak görmekteyiz.

SONUÇ

MB'lerdeki kayıp, gözyaşının lipid kısmında azalmaya ve bunun sonucunda gözyaşında bir destabilizasyona neden olabileceği düşünmek mantıklı olsa da çalışmamızda mevcut parametrelerle birebir istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Ancak MB kayıp oranını %25'in altı ve üstü olacak şekilde ayırdığımızda; TKZ değerlerini de ≤ 5 sn, 5,1-7 sn ve $\geq 7,1$ sn olacak şekilde değer aralıklarına ayırdığımızda gözyaşı film düzenini gösteren TKZ testi ile gözyaşı film düzeni için elzem olan MB'lerin durumunu gösteren meibografik parametrelerin daha iyi bir ilişki gösterdiklerini saptadık. T-İKZ değeri ≤ 5 sn olanlarda daha fazla MB kayıp miktarı saptadık. MB kayıp oranı ≥ 25 olan olgularda da T-İKZ değerinin ≤ 5 sn olma oranını daha fazla saptadık. Bu sonuçlar birbirleri ile ilinti olan bu 2 test arasındaki ilişkinin araştırılmasında farklı parametreler ve/veya ek testler yapmamız gerektiğini göstermektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirsizlik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Yakup Acet; **Tasarım:** Yakup Acet; **Denetleme/Danışmanlık:** Yakup Acet; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yakup Acet, Yaşar Dağ; **Analiz ve/veya Yorum:** Yakup Acet, Yaşar Dağ; **Kaynak Taraması:** Yakup Acet; **Makalenin Yazımı:** Yakup Acet, Yaşar Dağ; **Eleştirel İnceleme:** Yakup Acet, Yaşar Dağ; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Yakup Acet, Yaşar Dağ; **Malzemeler:** Yakup Acet, Yaşar Dağ.

KAYNAKLAR

- Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366-403. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res.* 2004;29(4-5):357-68. [Crossref] [PubMed]
- Chen Q, Wang J, Tao A, Shen M, Jiao S, Lu F. Ultrahigh-resolution measurement by optical coherence tomography of dynamic tear film changes on contact lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):1988-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- King-Smith PE, Fink BA, Fogt N, Nichols KK, Hill RM, Wilson GS. The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3348-59. [PubMed]
- Zhou L, Zhao SZ, Koh SK, Chen L, Vaz C, Tanavde V, et al. In-depth analysis of the human tear proteome. *J Proteomics.* 2012;75(13):3877-85. [Crossref] [PubMed]
- Azkargorta M, Soria J, Ojeda C, Guzmán F, Acera A, Iloro I, et al. Human basal tear peptidome characterization by CID, HCD, and ETD followed by in silico and in vitro analyses for antimicrobial peptide identification. *J Proteome Res.* 2015;14(6):2649-58. [Crossref] [PubMed]
- Aranha Dos Santos V, Schmetterer L, Gröschl M, Garhofer G, Schmidl D, Kucera M, et al. In vivo tear film thickness measurement and tear film dynamics visualization using spectral domain optical coherence tomography. *Opt Express.* 2015;23(16):21043-63. [Crossref] [PubMed]
- Werkmeister RM, Alex A, Kaya S, Unterhuber A, Hofer B, Riedl J, et al. Measurement of tear film thickness using ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5578-83. [Crossref] [PubMed]
- Huang JX, Tankam P, Aquavella JV, Hindman HB, Clarkson E, Kupinski M, et al. Tear film thickness estimation using optical coherence tomography and maximum-likelihood estimation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(7):351. [Link]
- Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol.* 1977;22(2):69-87. [Crossref] [PubMed]
- Wolff E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1946;66:291e308. [Link]
- Cher I. A new look at lubrication of the ocular surface: fluid mechanics behind the blinking eyelids. *Ocul Surf.* 2008;6(2):79-86. [Crossref] [PubMed]
- Zhou L, Beuerman RW. Tear analysis in ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(6):527-50. [Crossref] [PubMed]
- Dartt DA. Tear lipocalin: structure and function. *Ocul Surf.* 2011;9(3):126-38. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Pult H, Riede-Pult BH, Nichols JJ. Relation between upper and lower lids' meibomian gland morphology, tear film, and dry eye. *Optom Vis Sci.* 2012;89(3):E310-5. Erratum in: *Optom Vis Sci.* 2012;89(4):517. [Crossref] [PubMed]
- Knop N, Knop E. Meibom-Drüsen. Teil I: anatomie, embryologie und histologie der meibom-drüsen [Meibomian glands. Part I: anatomy, embryology and histology of the Meibomian glands]. *Ophthalmologe.* 2009;106(10):872-83. German. [Crossref] [PubMed]
- Lee JS, Jun I, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Clinical accuracy of an advanced corneal topographer with tear-film analysis in functional and structural evaluation of dry eye disease. *Semin Ophthalmol.* 2020;35(2):134-40. [Crossref] [PubMed]
- Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Exp Eye Res.* 2017;163:2-16. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):539-74. [Crossref] [PubMed]
- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-83. [Crossref] [PubMed]
- Green-Church KB, Butovich I, Willcox M, Borchman D, Paulsen F, Barabino S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1979-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- 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(2):75-92. [Crossref] [PubMed]
- Wu H, Wang Y, Dong N, Yang F, Lin Z, Shang X, et al. Meibomian gland dysfunction determines the severity of the dry eye conditions in visual display terminal workers. *PLoS One.* 2014;9(8):e105575. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Meşen A, Kamil Yavuzer K. Gözyaşı film kırılma zamanının yeni nesil ve geleneksel yöntemlerle ölçülerek karşılaştırılması [Comparison of tear film breaking time measured using new generation and traditional methods]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol.* 2021;30(1):24-9. [Crossref]
- Acet Y, Çil B, Kabak M, Vural E. Instability of tear film after novel coronavirus disease: a noninvasive and no contact method by a scheimpflug-placido disc topographer. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2022;239(3):338-45. English. [Crossref] [PubMed]
- Pult H, Riede-Pult B. Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36(1):22-7. [Crossref] [PubMed]
- Tanrıverdi C, Nurözler Tabakçı B. Evaluation of tear film layer and meibomian gland morphology in geriatric patients with chronic blepharitis. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2019;22(3):324-30. [Crossref]
- Korb DR, Greiner JV, Glonek T, Whalen A, Hearn SL, Esway JE, et al. Human and rabbit lipid layer and interference pattern observations. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:305-8. [Crossref] [PubMed]
- Arita R, Morishige N, Koh S, Shirakawa R, Kawashima M, Sakimoto T, et al. Increased tear fluid production as a compensatory response to meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology.* 2015;122(5):925-33. [Crossref] [PubMed]
- Arita R, Morishige N, Fujii T, Fukuoka S, Chung JL, Seo KY, et al. Tear interferometric patterns reflect clinical tear dynamics in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(8):3928-34. [Crossref] [PubMed]
- Kim HM, Eom Y, Song JS. The relationship between morphology and function of the meibomian glands. *Eye Contact Lens.* 2018;44(1):1-5. [Crossref] [PubMed]
- Maskin SL, Testa WR. Infrared video meibography of lower lid meibomian glands shows easily distorted glands: implications for longitudinal assessment of atrophy or growth using lower lid meibography. *Cornea.* 2018;37(10):1279-86. [Crossref] [PubMed]
- Adil MY, Xiao J, Olafsson J, Chen X, Lagali NS, Ræder S, et al. Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:16-25. [Crossref] [PubMed]