

Geniş Özet

Uluslararası Meibomius Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı Raporu

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron,
Ben J. Glasgow, Murat Doğru, Kazuo Tsubota,
Michael A. Lemp ve David A. Sullivan



Geniş Özet

Uluslararası Meibomius Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı Raporu

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Doğru,
Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp ve David A. Sullivan

Giriş

Meibomius bezi disfonksiyonu (MBD) dünya çapında kuru göz hastalığının en önde gelen nedeni olabilir. Bu durum milyonlarca kişinin sağlığını etkilese de MBD tanımı, sınıflandırması, tanı veya tedavisiyle ilgili global bir fikir birliği yoktur. Böyle bir fikir birliği elde etmek üzere bir sivil toplum kuruluşu olan Gözyaşı Filmi ve Oküler Yüzey Derneği (TFOS; <http://www.TearFilm.org>) Uluslararası Meibomius Bezi Disfonksiyonu Çalıştayı yapmıştır (www.tear-film.org/mgdworkshop/index.html). MBD Çalıştayı'nın hedefleri şunlardır:

- Sağlıkta ve hastalıkta meibomius bezi yapısı ve fonksiyonunun kanıta dayalı bir değerlendirmesini yapmak,
- MBD tanım ve sınıflandırması açısından güncel bir anlayış geliştirmek,
- MBD tanı, değerlendirme ve şiddetinin derecelendirmesi yöntemlerini değerlendirmek,
- MBD takip ve tedavisi için öneriler geliştirmek,
- MBD tedavisi için farmasötik girişimleri değerlendirmek üzere uygun klinik çalışma tasarımı standartları geliştirmek, ve
- Gelecekte MBD araştırmaları için önerilerin bir özetini çıkarmak.

MBD Çalıştayı'nın tamamlanması 2 yıldan uzun sürmüştür ve rapor son halini 2010 yılının sonlarında almıştır. Bu çaba dünya çapında 50'den fazla klinik ve temel araştırma uzmanının katkılarıyla gerçekleşmiştir. Katılımcılar alt komitelere dağıtılmış ve burada yayımlanmış verileri gözden geçirip destekleyen kanıt düzeylerini incelemiştir. Alt komite raporları tüm Çalıştay katılımcılarına dağıtılmış, açık forumda sunulmuş ve interaktif bir şekilde tartışılmıştır.

Tüm Çalıştay raporu Investigative Ophthalmology & Visual Science'in bu sayısında İngilizce olarak yayımlanmıştır. Rapor ayrıca Çince, Hollandaca, Fransızca, Almanca, Yunanca, İtalyanca, Japonca, Lehçe, Portekizce, İspanyolca, Rusça ve Türkçe dillerine çevrilmiştir ve bu çeviriler TFOS Web sitesinde bulunmaktadır.

TFOS MBD Çalıştayı'nın sonuçları ve önerilerinin geniş bir özeti aşağıda verilmiştir. Burada verilen materyal tam raporun özetidir ve bu nedenle ek ayrıntılar ve referanslar erişime açık olan çevrim içi versiyondan alınabilir.

Meibomius Bezi Disfonksiyonunun Tanımlanması ve Sınıflandırılması

Meibomius bezi disfonksiyonu (MBD) sıklıkla terminal kanal obstrüksiyonu ve/veya bezin sekresyonunda kalitatif/kantitatif değişikliklerle karakterize olan, kronik ve difüz bir bozukluktur. Bunlar gözyaşı filminin bozulmasına, göz tahrişi bulgularına, klinikte enflamasyon görünümüne ve oküler yüzey hastalığına neden olabilir.

Bu tanımda terminoloji için birkaç kanıta dayalı açıklama mevcuttur. Disfonksiyon terimi meibomius bezlerinin fonksiyonu bozulduğu için kullanılır. Difüz terimi bozukluk meibomius bezlerinin çoğunu ilgilendirdiğinden kullanılır. Şalazyonda olduğu gibi meibomius bezlerinin lokalize bozukluğu genelde gözyaşı filmi veya oküler yüzey epitelinde anormallik oluşturmaz ve bu nedenle MBD bağlamı içinde ele alınmaz. Meibomius bezi ağzlarının ve terminal kanallarının tıkanması ve meibomius bezi sekresyonlarında kalitatif ve/veya kantitatif değişiklikler MBD 'nin en dikkat çeken yanları olarak tanımlanır. Ayrıca tanıma subjektif göz tahrişi bulguları dahil edilmiştir çünkü hasta ve sıklıkla klinisyen için en büyük endişeyi doğuran semptomlardır. Hasta semptomlarının azalması MBD tedavisinin temel hedefidir. MBD etiolojisinde enflamasyonun rolü tartışmalıdır ve kesin değildir.

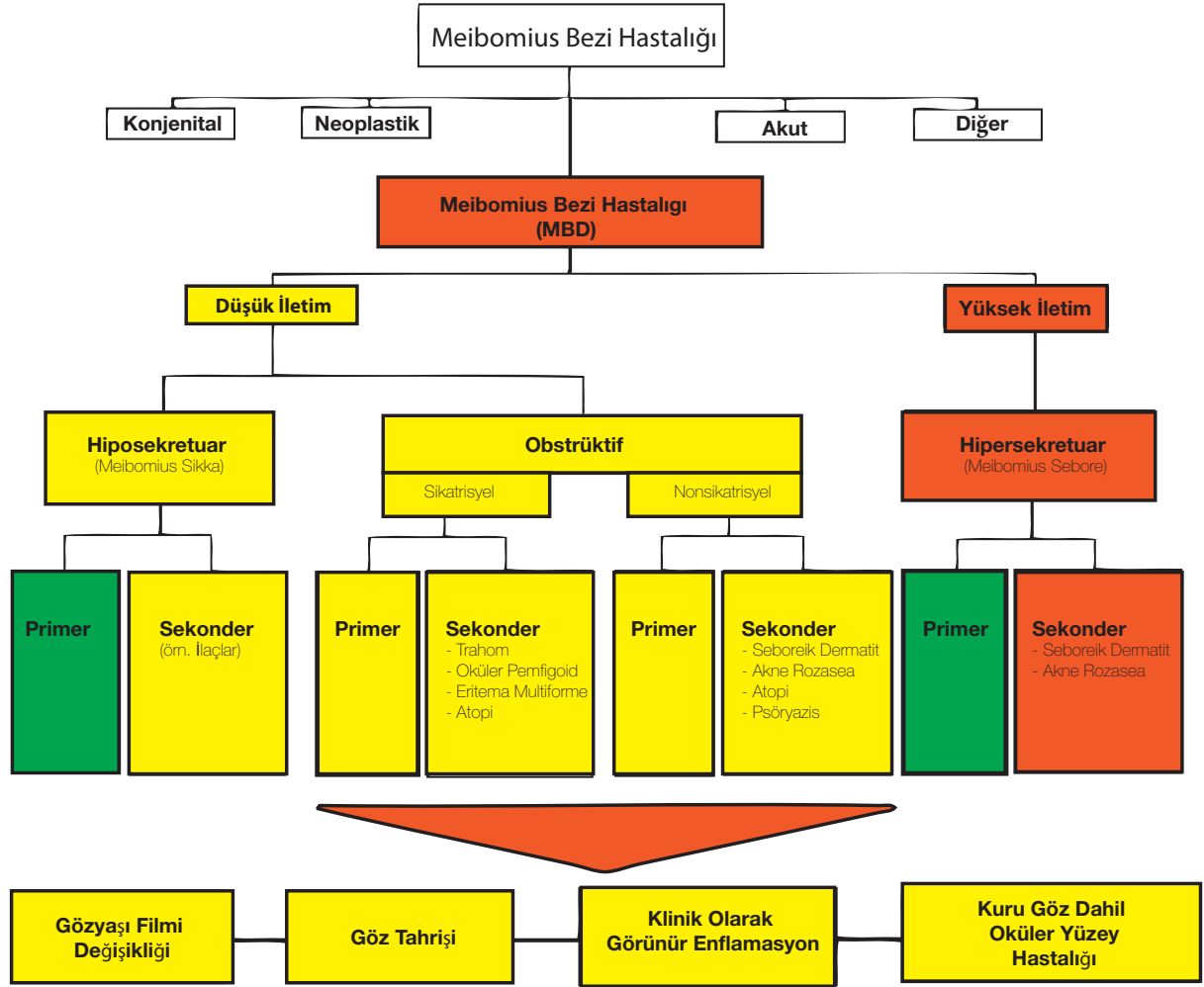
Yakın zamanlı yayınlar 'posterior blefarit' ve MBD terimlerini aynı anlama geliyormuş gibi kullanmışlardır ama bu terimler birbiri yerine kullanılamaz. Posterior blefarit posterior kapak kenarının enflamatuar bozukluklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve MBD bunların nedenlerinden sadece birisidir. En erken aşamalarında MBD posterior blefarit için karakteristik klinik bulgularla ilişkili olmayabilir. Bu evrede etkilenen bireyler semptomatik olabilir ama aynı zamanda asemptomatik de olabilirler ve durumun subklinik olduğu kabul edilir. MBD ilerledikçe semptomlar gelişir ve meibum ekspresyonu azalır ve miktarı değişiklikleri ve kapak kenarı kızarıklığı gibi kapak kenarı değişiklikleri daha görünür hale gelebilir. Bu noktada MBD ile ilişkili bir posterior blefaritin mevcut olduğu söylenir.

MBD terimi meibomius bezlerinin fonksiyonel bozukluklarını tanımlamak için uygun kabul edilir. "Meibomius bezi hastalığı" terimi neoplazi ve konjenital hastalık dahil olmak üzere daha geniş bir meibomius bezi bozukluğu serisini tanımlamak için kullanılır. Meibomit veya meibomianit gibi başka terimler meibomius bezlerinin enflamasyonu ile ilişkili MBD bozukluk alt sınıfını tanımlar. MBD sınıflandırması ve tedavisinde enflamasyon önemli olsa bile bu terimler enflamasyon her zaman mevcut olmadığından yeterince genel değildir.

MBD anatomik değişiklikler, patofizyolojik değişiklikler veya hastalığın şiddetine göre sınıflandırılabilir. Her sınıflandırma sisteminin hem doktor hem araştırmacının gereksinimlerini karşılaması gerekir. Patofizyoloji tabanlı bir sınıflandırmanın bu gereksinimleri en iyi şekilde karşıladığı düşünülür.

MBD ‘nin meibomius bezi sekresyonu temelinde iki ana kategoride sınıflandırılması önerilmiştir: 1) Düşük İletim Durumları ve 2) Yüksek İletim Durumları (Şekil 1). Düşük İletim Durumları şu şekilde alt gruplara ayrılır 1) Hiposekresyonlu ve 2) Obstrüktif ve Sikatrisyel ve Nonsikatrisyel alt kategoriler. Hiposekresyonlu, MBD, “meibomius” bezlerinde belirgin tıkanma olmadan anormallikler nedeniyle azalmış meibum iletimi durumu olarak tanımlanır. Obstrüktif MBD terminal kanal obstrüksiyonu nedeniyledir. Sikatrisyel formda kanal orifisleri mukozaya geriye doğru çekilirken nonsikatrisyel MBD ‘de bu açıklıklar normal pozisyonunda kalır. Yüksek İletimli, hipersekresyonlu MBD inceleme sırasında **tarsusa basınç uygulanmasıyla görünür hale gelecek şekilde kapak kenarında büyük miktarda lipid salınmasıyla karakterizedir.** Her MBD kategorisinin ayrıca belirgin bir altta yatan neden veya etiyoloji olmadan bulunan durumlar için kullanılan primer nedenleri vardır.

MBD genel olarak gözyaşı filmi bozuklukları, göz tahrişi semptomları, enflamasyon ve kuru göze neden olabilir.



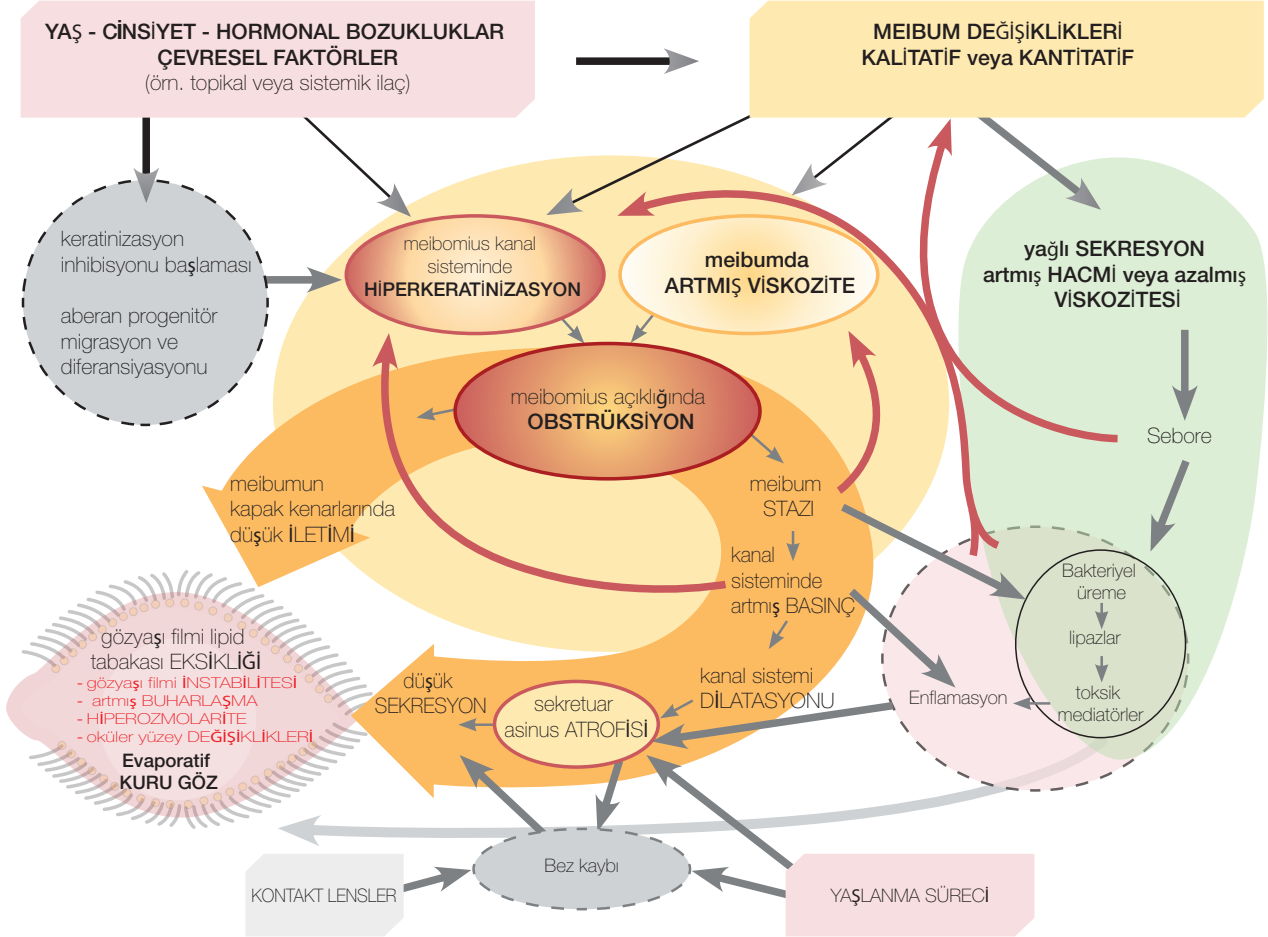
Şekil 1. MBD Sınıflandırması

MBD Anatomi, Fizyoloji ve Patofizyolojisi

Meibomius bezleri göz kapaklarının tarsal plaklarında yer alan büyük sebace bezlerdir. Bu bezler aktif olarak lipid ve protein sentezler ve sekresyonunu yapar. Bunlar üst ve alt göz kapağı kenarlarında, mukokütanöz bileşkenin hemen önüne iletilir. Glandüler lipidler, gözyaşı bezine yayılır ve stabilitesini destekleyip buharlaşmasını önler.

Diğer sebace bezlerin aksine, meibomius bezlerinin saç folikülleriyle doğrudan teması yoktur. Her meibomius bezi meibositler, lateral kanalcıklar, merkezi bir kanal ve posterior kapak kenarına açılan bir terminal ekskresyon kanalı içeren çok sayıda sekretuar asinustan oluşur. Meibomius bezi sayısı ve hacmi üst kapakta alt kapaktan çoktur ama üst ve alt göz kapaklarının gözyaşı filmine relatif fonksiyonel katkısı belirlenmemiştir. Ayrıca bu bez için kök hücrelerin kaynağı/kaynakları bilinmemektedir.

Meibomius bezleri yoğun innervasyona sahiptir ve fonksiyonları androjenler, estrogenler, progesterinler, retinoik asit ve büyüme faktörleri ve muhtemelen nörotransmitterler tarafından düzenlenir. Bezler karmaşık ve tam anlaşılmayan bir süreçle polar ve nonpolar lipidler üretir. Bu lipidler holokrin bir süreçle kanallar içine verilir. Kapağa meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kontraksiyonuyla gerçekleşir.



Şekil 2. Obstrüktif MBD patofizyolojisi

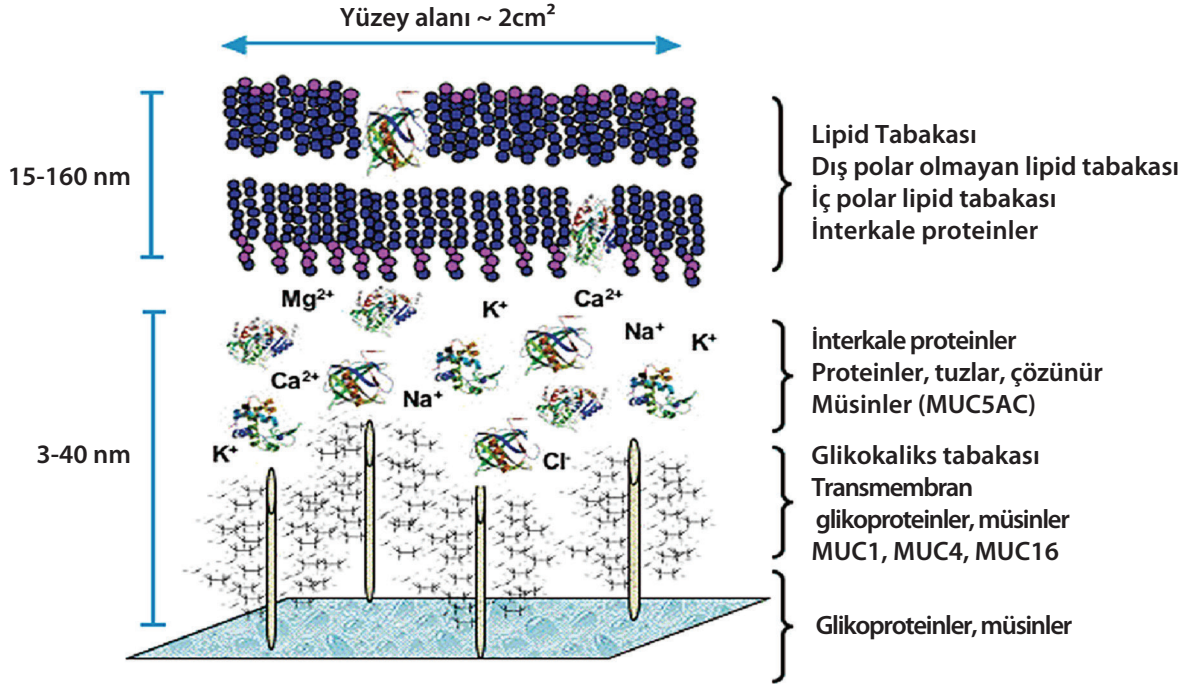
Meibomius bezi disfonksiyonu temel olarak keratinize hücre materyali içeren kalınlaşmış opak meibum ile terminal kanal tıkanmasıyla gelişir. Bu tıkanma ise kanal epitelinde hiperkeratinizasyon ve artmış meibum viskozitesine yol açar (Şekil 2). Bu tıkanıcı süreç yaş, cinsiyet ve hormon bozuklukları gibi endojen faktörlerden ve ayrıca topikal ilaçlar gibi ekzojen faktörlerden etkilenir. Tıkanma bez içinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve sekresyonda azalmaya yol açabilir ve bu etkiler tipik olarak enflamatuar hücrelerde görülmez. MBD 'nin sonucu, sonucu kapak kenarı ve göz yaşları filminde azalmış meibumdur.

Yetersiz lipidin sonucu gözyaşı filminde artmış buharlaşma, hiperosmolarite ve stabilite azalması, kapak kenarında artmış bakteriyel üreme, buharlaşmaya bağlı kuru göz ve oküler yüzey enflamasyonu ve hasarı olabilir.

Genel olarak MBD çok önemli bir durumdur ancak olduğundan daha az ciddi olduğu düşünülür ve muhtemelen kuru göz hastalığının en sık görülen nedenidir.

Sağlık ve Hastalıkta Gözyaşı Filmi Lipidleri ve Lipid-Protein Etkileşimleri

Meibomius bezleri insan gözyaşı filminde lipidlerin ana kaynağıdır. Meibomius bezi sekresyonları kolesterol ve balmumu esterleri, diesterler, triaçilgliserol, serbest kolesterol, serbest yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşan çeşitli polar ve nonpolar lipidlerin bir kompleksinden oluşur. Meibum gözyaşı filmine yayılıp aköz bileşenin buharlaşmasını yavaşlatma, saydam bir optik yüzeyi koruma ve gözü mikrobiyel ajanlardan ve toz ve polenler gibi organik maddelerden korumak için bir engel oluşturma fonksiyonlarını yapar.



Şekil 3. İnsan gözyaşı filminin önerilen modeli (ölçeğe göre değildir)

Şekil 3'te insan gözyaşı filminin önerilen bir modeli verilmektedir. Bu modelde dış lipid tabakasında absorbe olmuş veya interkalasyon gösteren proteinler (örn. lipokalın, lizozim, sürfaktan proteinleri B ve C) bulunur. Bu protein etkileşimleri, gözyaşı film tabakasının yüzey gerilimini ve fiziksel özelliklerini etkiliyor görünmektedir.

Önerilen model ayrıca en dış polar olmayan lipidler ile gözyaşı filminin aköz tabakası arasında bir ara sürfaktan lipid alt tabakası oluşmasında rol oynayan çok uzun zincirli (O-açıl)-omega-hidroksi yağ asitlerini kullanır.

İnsan meibum lipid paternleri normal bireyler arasında birçok benzerlik gösterir ama MBD 'li kişilerdekinden farklı olabilir. Bu farklılardan bazıları lipidleri hidrolize edebilen bazı komensal kapak bakterileri tiplerinin varlığında artış nedeniyle olabilir. Gerçekten de antibiyotiklerin bakteriyel lipolitik enzimleri inhibe etme yeteneği bu tür farmasötik maddelerin MBD tedavisindeki etkinliğini açıklayabilir.

İnsan meibumundaki lipid profilleri gözyaşı filmindekilerden farklılık gösterir. Özellikle meibum ve gözyaşı filmindeki polar lipidlerin mutlak ve göreceli miktarları henüz belirlenmemiştir. Gözyaşı filmi lipidlerinin başka bir özelliği kontakt lens kullanımı sırasında kullanım kolaylığı ve rahatlık açısından elzem görünmelerine rağmen aynı zamanda bu lensler üzerinde birikmeleridir. Kontakt lens kullanımının kendisinin meibomius bezlerini ve/veya lipid tabakasını bozup gözyaşı buharlaşmasına ve oküler yüzey rahatsızlığına neden olması olasıdır.

MBD için Epidemiyoloji ve İlişkili Risk Faktörleri

MBD etiyojisi aköz eksiklikli kuru göz hastalığından farklı olabilse de bu iki durum oküler yüzey tahrişi ve görmenin dalgalanması, değişmiş gözyaşı filmi stabilitesi ve olası oküler yüzey bozulması gibi birçok klinik özelliği paylaşabilir. MBD yeterli derecede olduğunda ikinci ana kuru göz hastalığı alt tipi olan "evaporatif" kuru göze neden olabilir. Bu alt tiplerin ikisi bir arada bulunabilir.

Epidemiyolojik olarak MBD 'nin incelenmesi bu hastalığı karakterize eden standardize bir klinik değerlendirme veya üzerinde anlaşılacak bir tanımın bulunmamasıyla sınırlanmıştır. MBD'nin doğal öyküsü, MBD 'ye neden olan fiili süreçler ve hastalık sürecinde semptomların fiili olarak ne zaman geliştiği konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ayrıca MBD semptomlarının meibomius bezi hasarıyla ve bozulmuş meibum iletimiyle birlikte mi sonrasında mı başladığı yoksa oküler yüzey dokularında daha sonra oluşan başka hasar nedeniyle mi oluştuğu açık değildir.

Bildirilen MBD prevalansı büyük değişiklik gösterir. Çok ilginç bir gözlem MBD 'nin Asya popülasyonlarında prevalansının farklı popülasyon tabanlı çalışmalarda %46,2 ile 69,3 arasında olacak şekilde çok daha yüksek olduğunun görülmesidir. Aksine beyaz ırkta prevalans %3,5 ile %19,9 arasındadır. Klinik MBD bulguları olan birçok kişide aynı zamanda örtüşen kuru göz hastalığı bulguları vardır.

Çeşitli oftalmik, sistemik ve ilaçla ilgili faktörler MBD patogeneziyle birlikte olabilir veya büyük ihtimalle katkıda bulunabilir. Oftalmik faktörler arasında anterior blefarit, kontakt lens kullanımı, *Demodex folliculorum* ve kuru göz hastalığı vardır.

MBD hastalığını destekleyebilecek sistemik faktörler arasında verilenlerle sınırlı olmamak üzere, androjen eksikliği, menapoz, yaşlanma, Sjögren sendromu, kolesterol düzeyleri, psoriasis, atopi, rozasea, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi (BPH) vardır. MBD patogeneziyle ilişkili ilaçlar arasında antiandrojenler, BPH tedavisi için kullanılan ilaçlar (örn. antiandrojenler), postmenapozal hormon tedavisi (örn. östrojen ve progesteronlar), antihistaminler, antidepresanlar ve retinoidler vardır. Omega-3 yağ asitleri koruyucu olabilir.

Tablo 1. MBD prevalansı tahminlerini veren popülasyon tabanlı çalışmalar

Çalışma	Katılımcıların	Etnisitesi	Parametresi	Prevalans	Yaş (yıl)
Beijing Göz	1957	Ana kıta Çinli Telanjektazi (kuru göz için semptomatik)	Telanjektazi (asemptomatik)	%68 %69,3	> 40
Japon çalışma	113 emekliler	Japon	Bez kaybı, meibum eksprese edilebilirliği ve tabiatı, sekresyon	%61,9	> 60
Shihpai Göz	1361	Tayvanlı Çinli	Telanjektazi veya meibomius bezi açıklığı tıkanması	%60,8	> 65
Melbourne Görsel Bozukluk Projesi	926	Beyaz ırk	Gözyaşı kırılma süresi < 1 SD (10 sn) Gözyaşı kırılma süresi < 1,5 SD (8 sn)	%19,9, %8,6	40-97
Salisbury Göz Değerlendirme	2482	Beyaz Irk	Meibomius bezi tıkanma veya kollaretler (evre 2,3)	%3,5	> 65

Özet olarak MBD sağlık açısından olumsuz olabilecek, sık görülen bir problem gibidir. Yine de prevalans, demografik ve coğrafi dağılımı, risk faktörleri ve göz sağlığı ve yaşam kalitesi üzerine etkileriyle ilgili temel bilgiler bile henüz yeni ortaya çıkmaktadır. On yıldan uzun bir süre önce aynı şeyler kuru göz hastalığı için de söylenmiştir ve o zamandan beri araştırma çabaları üssel olarak büyümüştür. Artık MBD 'nin sistematik bir çalışmasına başlamanın zamanı geldiğini düşünüyoruz. Böyle çabalar yoluyla hastalık daha iyi anlaşılacak ve önlenmesi ve tedavisi için stratejiler geliştirilecektir.

MBD Tanısı

MBD tanısı, ister tek başına ister oküler yüzey hastalığı veya kuru gözle ilişkili olsun, herhangi bir oküler yüzey hastalığına tanı konması bağlamında görülmeli ve testler bir testin sonrasındaki testlerin kapsamını minimuma indireceği bir sıra kullanılarak yapılmalıdır. MBD ve MBD ile ilişkili bozuklukların evaporatif kuru göz dahil olmak üzere tanısında kullanılacak bir önerilen test dizisi Tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2. MBD ve MBD ile ilişkili hastalıklar için özel ve özel olmayan testler. Glandüler fonksiyon testleri başta verilmiştir ve bunu kuru göz gibi bozukluklarla ilişkili olanlar takip etmektedir.

Test Kategorisi	Spesifik testler	Genel klinik için testler	Özel birim için testler
SEMPTOMLAR	Soru Formları	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED vs.	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED vs.
BULGULAR			
Meibomius Fonksiyonu	Kapak morfolojisi	Biyomikroskopi	Biyomikroskopik Konfokal mikroskopi
	Meibomius bezi kütlesi		Meibografi
	Bez eksprese edilebilirliği Eksprese edilen yağ: kalite Eksprese edilen yağ: hacim	Biyomikroskopi	Biyomikroskopi
	Kapak kenarı rezervuarı		Meibometri
	Gözyaşı Filmi Lipid Tabakası Kalınlığı, Yayılma süresi, Yayılma hızı	İnterferometri Biyomikroskopi	İnterferometri Biyomikroskopi Video interferometri
Buharlaştırma	Evaporimetri		Evaporimetri
Gözyaşları			
Ozmolarite	Ozmolarite	TearLab cihazı, diğer	TearLab cihazı, diğer
Stabilite	Gözyaşı filmi	TFBUT; Oküler koruma indeksi	TFBUT; Oküler koruma indeksi
	Gözyaşı filmi lipid tabakası	Yayılma süresi	İnterferometri; yayılma hızı; patern

İndeksler hacim ve sekresyon	Gözyaşı sekresyonu	Schirmer 1	Florofotometri/ Florosein klirens hızı
	Gözyaşı hacmi	Mevcut değil	Florofotometri ile hacim
	Gözyaşı hacmi	Menisküs yüksekliği	Menisküs kurvatur yarıçapı; meniskometri
	Gözyaşı klirensi	Gözyaşı filmi indeksi	Gözyaşı filmi indeksi
Oküler Yüzey	Oküler yüzey boyanması	Oxford şeması; NEI/Endüstri şeması	
Enflamasyon	Biyomarkerler		Akış sitometrisi; boncuk array'leri, mikroarray'ler; kitle spektrometrisi: sitokinler ve diğer mediatörler; interlökinler; matriks metalloproteinazları

MBD tanısı testleri

Aseptomatik yetişkinlerde aseptomatik, belirgin olmayan MBD 'yi saptamak için hastanın rutin testlerine bez ekspresyonunun (örn. alt orta kapağa parmakla orta kuvvette basınç uygulanması yoluyla) dahil edilmesi uygundur. MBD tanısının konması hastanın uygun diagnostik teknikler kullanılarak oküler yüzey hasarı ve kuru göz açısından daha ileri değerlendirilmesini gerektirebilir.

Oküler yüzey semptomları veya MBD morfolojik kapak bulguları olan hastalarda (örn. açıklık tıkanması ve diğer açıklık veya kapak kenarı bulguları), meibomius bezi işlevselliği MBD kapsam ve şiddetini belirlemek üzere alt/üst kapakların orta (\pm nazal) üçte birlik kısmına parmakla basınç uygulanmasıyla değerlendirilmelidir (eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi). Bu işlem parmakla orta kuvvette basınç veya standardize bir teknik kullanılarak yapılmalıdır. Hasta oküler yüzey hasarı ve kuru göz bulguları açısından daha ileri değerlendirilmelidir.

MBD ilişkili kuru göz tanısı için testler

MBD ilişkili kuru göz tanısı için iki basamaklı bir yaklaşım önerilir. Birinci basamak hastaların herhangi bir tipte kuru gözden (genel kuru göz) ayrıldığı kısımdır. İkinci basamak MBD ile ilişkili evaporatif kuru gözün aköz eksiklikli kuru gözden ayırıcı tanısıyla ilişkilidir.

Biri genel klinikte çalışan pratisyenler ve diğeri uzman birimlerde çalışan araştırmacılar için uygun olmak üzere iki yaklaşım önerilir. Önerilen bu testlerin kanıtsal tabanı klinik ortamın gerekliliklerine göre değişir.

Genel bir klinikte oküler yüzey hastalığı semptomlarıyla gelen hastalarda MBD ilişkili hastalık tanısı koymak için yapılması uygun bir test dizisi şu şekildedir:

1. Semptom soru formunun uygulanması
2. Gözyaşı kırılma hızının ölçülmesi ve kırılma aralığının hesaplanması
3. Alt gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçülmesi
4. Gözyaşı ozmolaritesinin ölçülmesi (mevcutsa)
5. Floresein uygulanması ve gözyaşı filmi kırılma süresinin (TFBUT) ve Oküler Koruma İndeksinin ölçülmesi
6. Korneal ve konjonktival floresein boyanmasının ölçülmesi
7. Schirmer testi veya alternatifi (fenol kırmızısı iplik testi)

Test 1, 4, 5 ve 6'dan pozitif bir sonuç (anormal) genel bir kuru gözün varlığı hakkında kısmi kanıt sağlar ama bunun aköz eksiklikli kuru göz veya evaporatif kuru göz olduğunu belirtmez.

Aköz eksiklikli kuru göz için bulgular gözyaşı akışının ölçülmesi veya aköz hacminin gözyaşı menisküsü yüksekliği veya Schirmer testi temelinde değerlendirilmesiyle elde edilebilir.

8. MBD daha önceki bir ziyarette karakterize edilmemişse (semptomatik/aseptomatik) bu dizinin sonunda şu şekilde değerlendirilebilir:
 - i. Morfolojik kapak özelliklerinin kantifikasyonu.
 - ii. Ekspresyon: meibum eksprese edilebilirliği ve kalitesinin kantifikasyonu.
 - iii. Meibografi: kayıp kantifikasyonu.

Test sonuçları genel kuru göz tanısı düşündürürse ve gözyaşı akışı ve hacmi testleri normale evaporatif kuru göz düşünülür ve MBD kantifikasyonu meibomius bezi katkısına işaret edecektir. Test dizisi ayrıca oküler yüzey boyanmasıyla veya olmadan ve kuru gözle veya olmadan semptomatik MBD tanısının yapılmasını mümkün kılar. Tedavi sırasında hastalığı izlemek amacıyla her test için kademeli skorlar kullanılabilir.

Ayrıca daha geniş bir diagnostik ekipman serisine erişimi olan klinikler açısından kornea uzmanları ve/veya klinik çalışmalara katılan araştırmacılar için "İdeal" veya kapsamlı bir test serisi önerilir. Listedeki testlerden bazıları alternatiftir ve daha çok araştırma tabanlıdır. Yine tanının önce genel kuru göz tanısı koymak ve sonra MBD evresiyle alt tipini belirlemek üzere iki aşamalı olarak yapılması önerilir.

Bu test serisi semptomların değerlendirilmesi (örn. OSDI, DEQ) ve gözyaşlarının ozmolarite, sekresyon, hacim, stabilite ve buharlaşmasının ölçümlerinden oluşur. Kornea ve konjunktiva boyanması gibi oküler yüzey hasarı testleri de test serisine dahil edilmiştir. Genel oküler yüzey enflamatuar durumu hakkında bilgi sağlamak üzere enflamatuar mediatör testleri, enflamatuar hücre markerleri varlığı ve diğer proteomik ve lipidomik kitle spektrometri analizleri de değerlendirilebilir ama şu anda spesifik olarak MBD ile bağlantıları bilinmemektedir. Aköz eksiklikli kuru göz tanısı için spesifik gözyaşı üretimi ölçütleri de önerilir.

MBD Takip ve Tedavisi

Meibomius bezi disfonksiyonu tedavisi farklı kıtalardaki göz sağlığı uzmanları arasında büyük değişiklik gösterir. Olduğundan eksik bildirme, kullanılan tedavi paternlerini değerlendirmeyi zorlaştırır ancak olduğundan eksik tanı koymaya sık rastlandığı ve klinik takibin düzensiz olduğu konusunda çoğu uygulayıcı hemfikirdir.

MBD 'nin klinik şiddeti için evrelendirme sistemi açısından genel olarak kabul edilen tanımlar olmayınca, hastalık evresi temelinde bir tedavi planı önermek sıkıntılıdır. Yine de göz uzmanlarına mantıklı ve kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımı oluşturma açısından yardım etmek ümidiyle bir hastalık evrelendirme özeti (Tablo 3) ve evrelendirilmiş tedavi algoritması (Tablo 4) önerilmektedir.

Hastalığın evrelendirilmesinde MBD etkilerini oküler yüzey üzerindeki aköz eksiklik etkilerinden klinik olarak ayırmanın zor olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca birlikte ve sıklıkla başka hastalıklar da vardır. Bu nedenle, Tablo 3 evrelendirilmiş hastalığın bir klinik görünümünü temsil etmektedir. "Artı" hastalık olarak tanımlanan ve birlikte bulunan durumlar bakım standardı protokollerine göre eşzamanlı tedavi gerektirebilir.

Tablo 3. Tedaviyi yönlendirmek için kullanılan MBD evrelendirmesinin klinik özeti

HASTALIK EVRELENDİRMESİ			
Evre	MBD evresi	Yakınmalar	Kornea Boyanması
1	+ (minimum değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Yok	Yok
2	++ (hafif değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Minimum - Hafif	Yok - sınırlı
3	+++ (orta derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Orta	Hafif - orta; genelde periferal
4	++++ (şiddetli derecede değişmiş eksprese edilebilirlik ve sekresyon kalitesi)	Belirgin	Belirgin; ayrıca santral

"ARTI" HASTALIK
Mevcut veya birlikte oküler yüzey ve/veya göz kapağı bozuklukları

Tablo 4 MBD takibine kanıta dayalı bir yaklaşım vermektedir. Her tedavi düzeyinde tedaviye cevap bulunmaması tedaviyi sonraki düzeye geçirir. Bir [±] işareti bu düzeyde tedavinin kullanımını destekleyecek kanıtın sınırlı olduğu veya yeni çıktığı ve bu nedenle kullanımının klinik intibai temel alması gerektiği anlamına gelir. Bir [+] bulgusu tedavinin hastalığın o evresinde kanıtla desteklendiği anlamına gelir. Eksprese edilen meibum kalitesi ve meibum eksprese edilebilirliği MBD 'nin klinik değerlendirmesinin temel özellikleridir.

Tablo 4. MBD tedavi algoritması

EVRE	KLİNİK TANIM	TEDAVİ
Evre 1	<p>Asemptomatik: Göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi yok</p> <p>Bez ekspresyonu temelinde klinik MBD bulguları Minimum değişmiş sekresyonlar: Evre 2 - <4* Eksprese edilebilirlik: 1# Oküler yüzey boyanması yok</p>	<p>Hastaya MBD , diyetin olası etkisi ve işyeri / ev ortamının gözyaşı buharlaşması üzerine etkisi ve bazı sistemik ilaçların olası kurutucu etkisi konusunda bilgi verin</p> <p>± Aşağıda tanımlandığı şekilde ısıtma/ekspresyon dahil göz kapağı hijyeni kullanımını düşünün</p>
Evre 2	<p>Minimum - Hafif göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi</p> <p>Minimum - Hafif MBD Dağınık göz kapağı özellikleri^Δ Hafif değişmiş sekresyonlar: Evre a4- <8* Eksprese edilebilirlik: 1# Yok - sınırlı göz kapağı yüzeyi boyanması [DEWS 0-7; Oxford 0-3][@]</p>	<p>Hastaya çevre nemini arttırma, iş istasyonlarında optimizasyon ve diyetle omega 3 yağ asidi alımını arttırma önerileri verin.</p> <p>(±) Göz kapağı hijyeni ve göz kapağı ısıtma (günde bir veya iki kez minimum dört dakika) ve sonrasında orta - sıkı masaj ve MG sekresyonlarının ekspresyonunu başlatın (+). Yukarıdakilerin tümü, artı: ± Suni gözyaşı (sık kullanım için koruyucu maddesiz olanlar tercih edilir) ± Topikal emolyan lubrikan veya lipozom spreyi ± Topikal azitromisin ± Oral tetrasiklin türevlerini düşünün[¥]</p>

<p>Evre 3 Orta derecede göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi ve aktivitelere sınırlanma</p> <p>Orta Derecede MBD ↑ kapak kenarı özellikleri (tıkanma, A vaskülarite)^Δ Orta derecede değişmiş sekresyonlar: Evre 8- < 13* Ekspres edilebilirlik: 2[#]</p> <p>Hafif ila orta konjonktival ve periferik korneal boyanma, sıklıkla altta [DEWS 8-23; Oxford 4-10][@]</p>	<p>Yukarıdakilerin tümü, artı: + Oral tetrasiklin türevleri[¥] ± Gece yatarken lubrikan merhem. ± Endike olduğu şekilde kuru göz için antiinflamatuvar tedavi</p>
<p>Evre 4 Belirgin derecede göz rahatsızlığı semptomu, kaşıntı veya fotofobi ve aktivitelere kesin sınırlanma</p> <p>Şiddetli MBD ↑ kapak kenarı özellikleri (kayıplar, yer değiştirme)^Δ Şiddetli değişmiş sekresyonlar: Evre 13* Ekspres edilebilirlik: 3[#] Artmış konjonktival ve korneal boyanma, merkezi boyanma dahil. [DEWS 24-33; Oxford 11-15][@]</p> <p>↑ Enflamasyon bulguları: örn. orta derecede konjonktival hiperemi, flüktenüller</p>	<p>Yukarıdakilerin tümü, artı: + Endike olduğu şekilde kuru göz için</p>

“ARTI” HASTALIK	Herhangi bir evrede oluşan ve tedavi gerektiren spesifik durumlar anlamına gelir. MBD ‘nin nedeni veya buna sekonder olabilirler veya tesadüfi olarak bulunabilirler.	
	1. Alevlenmiş enflamatuar oküler yüzey hastalığı	Endike olduğu şekilde puls tarzında hafif steroidler
	2. Mukoza keratinizasyonu	Bandaj kontakt lens/ skleral kontakt lens
	3. Fliktenüler keratit	3. Steroid tedavisi
	4. Trikiyazis (örn. sikatriyel konjonktivit, oküler sikatriyel pemfigoid)	4. Epilasyon, kriyoterapi
	5. Şalazyon	5. İntralezyonel steroid veya eksizyon
	6. Anterior blefarit	6. Topikal antibiyotik veya antibiyotik/ steroid
	7. Demodex ilişkili anterior blefarit, silindir tarzında kepeklenme	7. Çay çiçeği yağı ile silme

Tablo 4’te ana hatları verildiği şekilde meibum kalitesi alt kapağın orta üçte birinde 8 bezin her birinde değerlendirilir ve meibum eksprese edilebilirliği alt veya üst kapaktan 5 bezde değerlendirilir. Sayısal boyanma skorları açıktaki kornea ve konjonktivanın boyanmasının toplam bir skoru anlamına gelir. Topikal olarak uygulanan flöreseinle kornea boyanmasının normal kişilerde sporadik olarak görülebileceğine dikkat edin. Bu nedenle patolojik boyanma korneanın aynı veya komşu bölgelerinde tekrar tekrar gözlenen boyanma olarak düşünülmelidir.

Her sistemik ilaçla sistemik yan etkilerin düşünülmesi gerekir. Yukarıdaki tedavi algoritması akılda tutularak sistemik tetrasiklin türevi kullanımı için fototoksisite ve esansiyel yağ asitleri (EFA) antikoagülan etkileri özellikle endişeye neden olur. EFA çok dikkat çekmiş gıda takviyeleridir ancak şu ana kadar MBD ‘de etkinliklerini destekleyen tek bir yayınlanmış klinik çalışma vardır. Bu durum seks hormonları için de geçerli olup etkinlik açısından yayınlanmış klinik çalışma bulguları yoktur ve ruhsatlandırılmış bir ürün yoktur. Bu nedenle panel bu potansiyel tedavi modalitesini bu hastalık evresine koymamaya karar vermiştir. Kronik topikal kortikosteroid tedavisinin riskleri (örn. katarakt oluşumu, göz içi basıncında artma) iyi bilinmektedir. Bu nedenle bu tür ilaçların kullanımı akut MBD alevlenmelerinin tedavisi için saklanmalıdır ve kronik tedavi olarak önerilmemiştir. Topikal kortikosteroid kullanımıyla göz içi basıncın düzenli olarak izlenmesi şarttır.

“Artı Hastalık” durumlarının takibi bakım standartlarını izlemelidir ve Tablo 4’te verilen tedavilerle sınırlı değildir.

Klinik Çalışmalar

MBD için klinik çalışma metodolojisi hakkında mevcut yayınları değerlendirmek konusunda ciddi sınırlamalar vardır. Terimler konusunda fikir birliği olmaması ve klinik çalışmalarda yapılan meibomius bezi ve gözkapağıyla ilgili çok çeşitli klinik testler bulunması farklı çalışmalardan sonuçları karşılaştırmayı zorlaştırır.

Tablo 5, MBD ile ilişkili klinik çalışmalar olarak tanımlanmış 26 yayında gözden geçirilen klinik çalışma konularına genel bir bakış sağlamaktadır (hedefler, tasarım, örnek, çalışmaya alma, çalışmaya almama, sonuçlar, tedaviler ve istatistiksel tasarım).

Tablo 5. MBD klinik çalışmalar derlemesinde temel konular ve alt komite bulguları

Temel konular	BULGULAR
Çalışma hedefi/hedefleri	Değerlendirilen çalışmaların büyük kısmı girişimsel tedavi çalışmalarıdır. Yaklaşık 1/3'ü karşılaştırma çalışmasıdır (örn. sıcak kompresler veya suni gözyaşı)
Çalışma tasarımı/metodoloji	Çalışmalar genelde küçük çalışmalar (<40 hasta) ve kısa süreli (<3 ay) olmuştur. Çoğu prospektif iken 3'ü randomize kontrollü bir tasarım kullanmış ve 2'si çift kör çalışma şeklindedir
Çalışma örneği	Genel olarak çalışmaya kronik hastalığı olanlar alınmıştır ama seçme kriterleri homojen olarak hepsinde tanımlanmamıştır; çalışmaya alma/seçme konusunda en sık kullanılan klinik özellikler kapak değişiklikleri ve semptomlar olmuştur
Çalışmaya alma kriterleri	Spesifik ve tutarlı kriterler bildirilmemiştir; en sık kullanılan kriterler kapak kenarı bulguları (%80), kuru göz bulguları (%50), rahatsızlık/yabancı cisim hissi semptomları (%46) olmuştur
Çalışmaya almama kriterleri	Çalışmaya almama kriterleri sınıflandırması üç farklı kategoriye ayrılır: 1) Oküler hastalıkla ilgili/ KL kullanımı (en sık) 2) İatrojenik (örn. cerrahi, çalışmaların 1/3'ü) 3) Sistemik hastalıkla ilgili/ hamilelik (%15)

Sonuç ölçütleri	Spesifik ve tutarlı sonuçlar bildirilmemiştir; en sık görülen sonuçlar semptomları (kuru göz için tipik), kapak kenarı bulgularını ve kuru göz klinik bulgularını (Schirmer, TBUT) dahil etmiştir: 1. Yakınmalar 2. TBUT 3. MG sekresyonu/ekspresyonu 4. Schirmer 5. Korneal boyanma 6. MG tıkanması 7. Göz kapakları 8. Lipid tabakası değerlendirme (örn. interferometri)
Tedavi	Çoğu çalışmada bir önceki ilacın atılması için bir dönem kullanılmamış ve tekrar lama kontrolü yapılmamıştır; yaklaşık 1/2'si başka tedavinin eş zamanlı kullanımına izin vermiş ve 1/3'ünde kontrol grubunda bir tedavi kullanılmıştır. Tedavi süresi büyük değişkenlik göstermiştir ama farmakolojik çalışmalar genelde daha uzundur ve daha fazla takip süresine sahiptir.
İstatistikler	Karşılaştırma için az sayıda randomize, kontrollü, klinik çalışma vardır; homojen olmayan sonuç değişkenleri ve küçük örneklerle etki büyüklüğü, güç veya gereken örnek büyüklüğünü hesaplamak zordur. Eksik verilerin (örn. takipten çıkma, uyumsuzluk nedeniyle çalışmaya alınmama) nasıl ele alındığı konusunda sınırlı bilgi vardır.

MBD için spesifik klinik çalışmaların tasarımı için bir öneri iyi tanımlanmış hedefleri dahil etmektedir. Bu hedefler açıkça belirtilmeli ve kesin ve spesifik soruların cevaplandırılmasını mümkün kılmalıdır. MBD klinik çalışma tasarımında dikkate alınacak önemli ve temel sorular/konular şunlardır:

- MBD ile kuru göz hastalığı arasında ayırım yapmak için çalışmaların tasarımı. Geçmişteki MBD klinik çalışmalarının gözden geçirilmesi açık bir fikir birliğinin olmadığını düşündürmektedir; bazı çalışmalar kuru göz durumu olan hastaları dahil ederken başkaları bunları çalışmaya almamış, daha başka çalışmalar ise kuru göz durumunu hiç değerlendirmemiştir. Aköz eksiklikli kuru gözde MBD 'nin olası rolünü ve bu iki durumun örtüşmesini değerlendiren çalışmalar çok faydalı olacaktır.
- MBD ile kuru göz arasında büyük bir belirsizlik olduğu dikkate alınırsa MBD ile kuru göz arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar ve ayrıca MBD 'nin doğal öyküsünü değerlendiren gözlemsel çalışmalar faydalı olacaktır. MBD kapak hastalığını kuru göz hastalığından ayıran standart bir semptom soru formu özellikle değerli olacaktır.

- MBD değerlendirme/test etme için alternatif/indirekt yolların geliştirilmesi de arzulanır. Semptomların doğru, tekrarlanabilir ölçütleri sonuç ölçütleri olarak açıkça değerlidir ve ayrıca hasta sağlığı ile doğrudan ilişkilidir. Kantitatif hastalık ölçütleriyle de özellikle bunlardaki geri dönüşün uzun dönemli sağlığı arttırdığı gösterilebilirse faydalı olacaktır. Bunlar arasında gözyaşı filminin lipid tabakasını doğrudan ölçebilen aletler; interferometri; yüksek çözünürlüklü OCT; görme işlevini ölçen aletler; iki göz kırpma arasında görme keskinliği bozulması; ve meibum farklılıklarını ayırabilen aletler vardır. Öncelikli olarak bu testlerin sonuçlarıyla semptomlar veya semptomlar gibi klinik bulguların korelasyonunu gösteren klinik çalışmaların yapılması gerekecektir.

Genel olarak MBD tedavilerinin değerlendirilmesi için en çok arzulanan klinik çalışmalar prospektif, randomize, kontrollü ve çift kördür. Bugüne kadar çok az çalışma bu kriterleri karşılamıştır ve devam etmekte olan çalışmaların sonuçlarının ne zaman yayımlanacağı veya yayımlanıp yayımlanmayacağı bilinmemektedir.

Gelecekteki MBD klinik çalışmalarında şu öncelikleri öneriyoruz:

- * MBD 'nin doğal gelişmesini belirlemek,
- * MBD ile kuru göz hastalığı arasındaki ilişkiyi açığa kavuşturmak,
- * MBD semptomları için spesifik ve onaylanmış bir soru formu geliştirmek,
- * Kapak ve diğer MBD bulguları için standart bir evrelendirme oluşturmak,
- * Lipid ve protein biyoişaretlerinin klinik değeri ve kullanılabilirliğini değerlendirmek,
- * MBD ile ilişkili olarak diğerleri yerine kullanılacak klinik sonuçları onaylamak.

