

ORİJİNAL MAKALELER

Akne Rozasea'lı Hastalarda Göz Yaşı Fonksiyonları ve Meibomian Bezinin Lipid Yapısının İncelenmesi♦

Özlem Evren (*), Ayşe Aslıhan Karıcı (**), İlkay Orhan (***), Ferda Artüz (****), Uğur Tamer (*****), Bilge Şener (*****), Emin Gürsel (*****)

ÖZET

Amaç: Akne rozasea'lı hastalarda göz yaşı fonksiyonlarını ve meibomian bezin lipid yapısını incelemek.

Yöntem: Çalışmaya akne rozasea tanısı alan 21 hasta ile kontrol grubu olarak yaş uyumlu 17 hasta alındı. Akne rozasea'lı hastalar 2 gruba ayrıldı. İlk grupta oral doksisisiklin tedavisi alan 8 hasta, ikinci grupta ise hiçbir tedavi almayan 13 hasta mevcuttu. Gözyaşı fonksiyonları; Schirmer 1 ve floresein kırılma zamanı testleri ile tespit edildi. Meibomian salgıları her iki gözden toplandı ve gaz kromatografi-kitle spektrometri ile analize edildi.

Bulgular: Akne rozasea'lı hastalarda anlamlı olarak yüksek oranda kuru göz semptomları ve kapak kenarında telenjektazi mevcuttu. Göz yaşı film menisküs yüksekliği ve meibomian bez sekresyon kalitesi, tedavi edilmeyen grupta belirgin olarak düşüktü.

Tedavi edilmeyen akne rozasea hastalarında schirmer 1 testi (sol göz) ve floresein kırılma zamanı testi değerleri anlamlı olarak düşüktü.

Lipid analizinde, digliserit ve doymamış yağ asitleri tedavi edilmeyen grupta, tedavi edilen ve kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek; trigliserit ve kolesterol düzeyleri ise belirgin olarak düşüktü.

Sonuç: Akne rozasea'lı hastalarda göz yaşı yetersizliği ve evaporasyonla göz yaşı kaybından dolayı kuru göz semptomları oluşmaktadır. Bu çalışma akne rozasea hastalarında meibomian bezin lipid bileşiminin değiştiğini göstermektedir. Doksisisiklin tedavisi meibomian bez lipid bileşimini normale çevirerek, preoküler film stabilitesinde ve kuru göz semptomlarında düzelmeye sağlayabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akne rozasea, Kuru göz sendromu, Meibomian bez

(*) Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Göz Kliniği, Klinik Şef yardımcısı

(**) Op. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Göz Kliniği, Uzman

(***) Doç. Dr., Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilimdalı

(****) Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Dermatoloji Kliniği, Klinik Şef yardımcısı

(*****) Dr., Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilimdalı

(******) Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilimdalı

(******) Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Göz Kliniği, Klinik Şefi

♦ Bu çalışma 13. Afro-Asian Uluslararası Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Op. Dr.. A.Aslıhan Karıcı, Barış cad. Demetkent Sitesi B1 blok No:63, Yenimahalle - Ankara E-posta: aslikarci@hotmail.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.06.2005

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 25.04.2006

Kabul Tarihi: 29.08.2006

SUMMARY**Tear Film Function and Lipid Composition of Meibomian Glands**

Purpose: To determine the precocular tear film function and lipid composition of meibomian gland secretion of patients with acne rosacea.

Material and Methods: Twenty one patients diagnosed as acne rosacea and 17 age-matched controls were included in this study. These acne rosacea patients were examined in two groups; the first group had 8 patients who were taking oral doxycycline and the second group had 13 patients who did not get any treatment. Tear film functions were determined by Schirmer 1 and fluorescein break-up time (BUT) tests. Meibomian secretions were obtained from each eye and analyzed by gas-chromatography/mass-spectrometry.

Results: Acne rosacea patients had significantly higher frequency of dry eye symptoms and lid collarette. The tear film meniscus height and the quality of meibomian gland secretion were significantly reduced in the nontreatment group.

Acne rosacea patients in nontreatment group had significantly lower Schirmer 1 (left eye) test and BUT test values.

In lipid analysis diglycerides and unsaturated free fatty acids were significantly higher, triglyceride and cholesterol levels were lower in the nontreatment group, relative to treatment and control groups.

Conclusion: In acne rosacea, the patients have dry eye symptoms due to insufficient tear production and evaporative tear loss. This study shows that meibomian gland lipid composition changes in these patients. And with the use of oral doxycycline meibomian lipid composition converts back to normal which results in improvement in precocular film stability and improvement in dry eye symptoms.

Key Words: Acne rosacea, Dry eye syndrome, Meibomian Gland

GİRİŞ

Akne rozasea toplumda yaygın görülen fakat sıklıkla tanısı atlanan, tedavi edilmediğinde ciddi yüz şekil bozuklukları, ciddi göz komplikasyonlarına ve psikolojik yıkıma neden olabilen bir deri hastalığıdır (1). Bu hastalık sıklıkla 30-50 yaşlarında açık tenli insanlarda görülür (2,3).

Akne rozasea'lı hastaların %50'sinde oküler problemler oluşur. Oküler tutulum sıklıkla meibomian bez disfonksiyonu, kronik konjonktivit ve tekrarlayan şalazyonları içerir. Yapılan araştırmalarda marjinal korneal infiltratlar, ülserasyon, korneal neovaskülarizasyon ve skar oluşumu, skleral perforasyon, episklerit, sklerit ve iritis te bildirilmiştir. En sık görülen göz semptomları ise kaşıntı, yanma, kuruluk, yabancı cisim hissi, kapaklarda eritem ve ödemdir (4).

Bu çalışmanın amacı akne rozasea tanısı almış hastalarda göz yaşı fonksiyonlarını ve meibomian bezin lipid yapısını incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dermatoloji Kliniğinde akne rozasea tanısı ile izlenen ve kliniğimize konsülte edilen 21 hasta çalışmaya

alındı. Kontrol grubu olarak kliniğimize gözlük muayenesi için başvuran yaş uyumlu 17 hasta alındı. Akne rozasea hastaları oral doksisisiklin tedavisi alan (8 hasta) ve hiçbir tedavi almayan (13 hasta) olmak üzere 2 grup içinde incelendi. Doksisisiklin'in tedavi süresi ortalama 4,7 ay (3-11 ay) ve günlük doz 100mg'dı. Son bir yıl içinde oküler cerrahi geçiren, son 4 hafta içinde topikal ilaç kullanan, kuru göze neden olabilecek kollajen vasküler hastalık ve romatoid artrit hikayesi bulunan, doksisisiklin tedavisi dışında sistemik tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

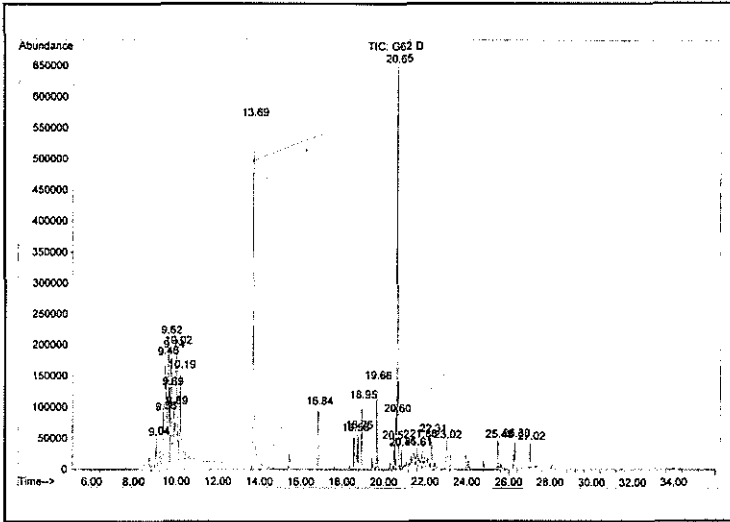
Hastalarda öncelikle kuru göz şikayetlerine yönelik olarak yanma-batma varlığı sorgulandı. Ardından tam bir göz muayenesi yapıldı. Kapak kenarlarında düzensizlik (var-yok) ve telenjektazi varlığı (var-yok) incelendi. Göz yaşı incelemesinde göz yaşı menisküsünün alt kapaktan yüksekliği (0.3 mm üzeri veya altı), göz yaşında debris (var-yok) ve mukus varlığı (var-yok) değerlendirildi. Meibomian bezdeki metaplazi derecesi hafif, orta ve şiddetli olarak belirlendi. Konjonktivada papilla varlığına (var-yok) bakıldı.

Meibomian bez sekresyonunun kalitesi 1'den 3'e kadar derecelendirildi. 1: iyi (berrak sıvı sekresyon), 2: orta (normal viskoziteye sahip opak sekresyon), 3: ağır (artmış viskoziteye sahip opak sekresyon veya parmakla

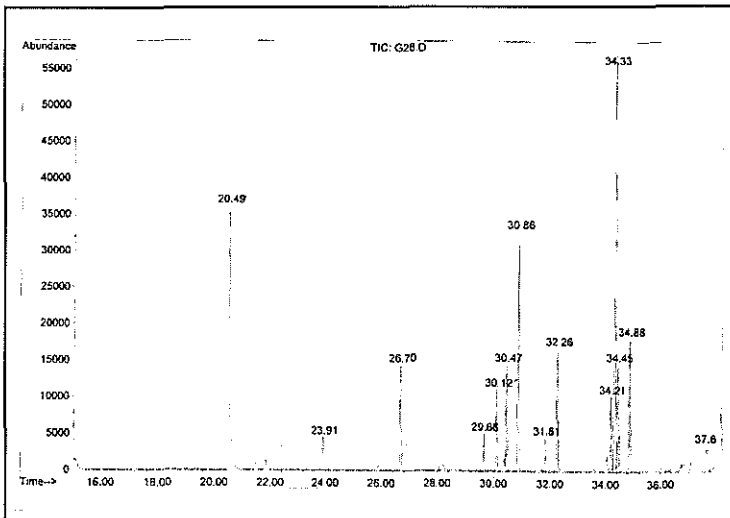
yapılan basınçla çok az gelen sekresyon) şeklinde değerlendirildi (5,6). Göz yaşı film foksiyonuna, Schirmer 1 testi ve göz yaşı kırılma zamanı testi (GKZ) ile bakıldı.

Meibomian bez sekresyonunun toplanması için önce her iki göze lokal anestetik damla damlatıldı. Ardından alt ve üst kapaklara parmakla basınç uygulandı ve çıkan sekresyon şalazyon küreti ile alındı (5,7). Şalazyon küretinin çevre cilt dokusuna ve konjonktivaya kontamine olmamasına dikkat edildi. Sekresyon 2/1 kloroform metanol karışımına eklendi. Karışımın sıvısı cam şişelerde buharlaştırıldıktan sonra inceleme yapılacağı zamana kadar -70°C'de saklandı. Alınan sekresyondaki lipidler gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognози Anabilimdalı laboratuvarında incelendi.

Şekil 1. Tedavi almayan akne rozasea hastasının gaz kromatogramı



Şekil 2. Tedavi alan akne rozasea hastasının gaz kromatogramı



Analiz metodu

GC ile değişik zamanlarda gelen pik düzeylerine göre lipid çeşitleri ayrıştırılırken, MS yardımı ile bu lipidlerin molekül ağırlıkları belirlenerek lipidin tanımlanması sağlandı.

Meibomian bez sekresyonunda mevcut olan digliserit, trigliserit, kolesterol, kolesterol esterlerden sırasıyla dipalmitoilgliserol, tripalmitin, kolesterol ve kolesterol linoleat araştırıldı. Yağ asitlerinden Metilmiristat, Metilstearat, Metilpalmitat, Metiloleat, Oleik asit amit ve Metillinoleat araştırıldı. Yağ asitleri doymuş [metilmiristat (C14), metilpalmitat (C16), metilstearat (C18)] ve doymamış [metillinoleat (C18), metiloleat (C18), oleik asit amit (C18)] olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Alınan numunelerin önce Morrison metoduna göre metil türevleri hazırlandı. Metilasyon için numuneler önce 2 şer ml benzende çözüldü; üzerlerine 2 şer ml 0,5 N metanollü NaOH çözeltisi ilave edildi. Su banyosunda üzerlerinde hiç yağ damlası kalmayana kadar ısıtıldı. Daha sonra üzerlerine 2 şer ml metanollü BF₃ (Merck) ilave edildi. 2 dakika süre ile kaynar su banyosunda tutuldu. Oda sıcaklığında soğuması beklendi. Soğuduktan sonra numunelerin her biri doymuş NaCl çözeltisi ile 25 ml'ye tamamlandı. Altındaki fazda bulunan benzenli kısımlar Eppendorf tüplere alındı. Benzen uçurulduktan sonra, bakiye diklorometan (CH₂Cl₂, Merck-analytical grade) ile çözümlenerek, GC-MS'e uygulandı. GC çıktılarında izlenen x eksenini zamanı (dakika) gösteriyor.

34,33. dak. gelen pik: Kolesterol 30,86. dak. gelen pik:Trigliserit

19,66. dak. gelen pik: Digliserit 20,65. dak. gelen pik: Metiloleate

20,60. dak. gelen pik: Metillineolat

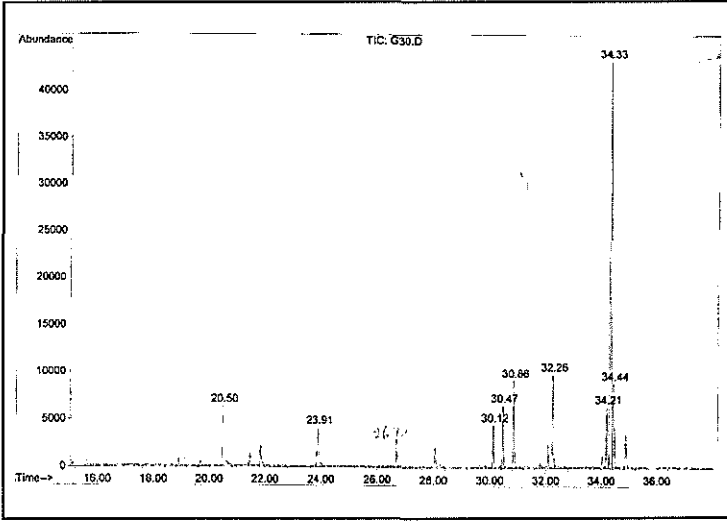
GC-MS analizi:

Cihaz: Gaz kromatograf- Kütle Spektrometrisi - Hewlett Packard HP 6890 Series

DeneySEL parametreler:

Başlangıç ısısı: 80°C; tutma dakikası: 5 dk; ramp 1:10°C/dk; daha sonraki derece:290°C; işlem zamanı:36 dk; kolon: model no:HP 19091J-102, HP-5 5% phenylmethyl siloxane (capillary, 25.0m X 200Mm X 0,33 Mm nominal); flow: 1.0 ml/dk; dedektör: MSD; split oranı:10/1; split akışı:10 ml/dk

Şekil 3. Kontrol hastasının gaz kromatogramı



İstatistiksel analiz: Çalışmanın verileri Mann Whitney U testi ve Ki-kare testi ile değerlendirildi.

SONUÇLAR

Akne rozasea hastalarının yaş ortalaması 55 ± 11 , kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması 58 ± 13 idi ve yaş açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Oküler yüzey muayenesinde hastaların heriki gözleri karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemesi üzerine (Ki-kare testi $p > 0,05$) tek göz esas alınarak her üç grup değerlendirildi.

Akne rozasea'lı hastalarda kuru göz şikayetleri, kapakta telenjektazi ve meibomian bez orifislerinde metaplazi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla; göz yaşı film menisküs yüksekliği ve meibomian bez sekresyon kalitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük izlendi. Fakat tedavi gören ve görmeyen akne rozasea'lı hastalar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Göz yaşında mukus ve debris, konjonktivada papilla ve kapak kenarı düzensizliği akne rozasea'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla izlendi fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1).

Schirmer I testi (sol göz) ve göz yaşı kırılma zamanı testi (sağ-sol göz) sonuçları tedavi almayan grupta tedavi alan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük izlendi ($p < 0,05$). Sağ göz Schirmer I testi tedavi almayan grupta, tedavi alan gruba ve kontrol grubuna göre daha düşük izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Göz yaşı fonksiyon testlerinin ortanca ve ortalama değerleri tablo 2'de izlenmektedir.

Lipid Analizi:

Lipid analizinde tedavi edilmeyen grup ile tedavi edilen grup ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlendi. Tedavi edilmeyen grupta diğliserit ve doymamış yağ asitlerinde (metil oleat, oleik asit amit ve metil lineolat) anlamlı derecede artış, trigliserit ve kolesterol düzeylerinde ise anlamlı derecede azalış izlendi (Tablo 3).

Kolesteril linoleat ve doymuş serbest yağ asitleri GC-MS ile yeterli miktarda tesbit edilemediği için de-

Tablo 1. Kuru göz semptomları ve oküler yüzey anormalliklerinin görülme sıklığı (Ki-kare testi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı)

	Tedavi almayan Grup % (n)	Tedavi alan Grup % (n)	Kontrol Grubu % (n)	P
Kuru göz semptomları	92,3 (12)	75 (6)	41,2 (7)	<0,01
Göz yaşında mukus	23,1 (3)	25 (2)	5,9 (1)	>0,05
Göz yaşında debris	46,2 (6)	37,5 (3)	11,8 (2)	>0,05
Kapakta telenjektazi	92,3 (12)	87,5 (7)	43,8 (7)	<0,01
Kapak kenarı düzensizliği	38,5 (5)	50 (4)	11,8 (2)	>0,05
Konjonktival papilla	7,7 (1)	0 (0)	11,8 (2)	>0,05
Göz yaşı menisküsü (0,3mm↓)	84,6 (11)	50,0 (4)	29,4 (5)	<0,05
Meibomian bez ağzlarında metaplazi (orta- ağır)	84,6 (11)	87,5 (7)	47,1 (8)	0,038
Meibomian bez sekresyon kalitesi (Grade2,3)	84,7 (11)	87,5 (7)	17,6 (3)	<0,001

Tablo 2. Göz yaşı fonksiyon testlerinin ortalama \pm standart sapma ve ortanca değerleri (Mann-Whitney U testi, $P < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı)

	Gruplar						P		
	Tedavi almayan (1) Ortalama \pm SS Ortanca		Tedavi alan (2) Ortalama \pm SS Ortanca		Kontrol (3) Ortalama \pm SS Ortanca		1 ve 2	1 ve 3	2 ve 3
Schirmer I test (mm/5dak.) (Sağ göz)	9,77 \pm 3,4	10	13,25 \pm 3,0	15	13,06 \pm 4,1	11	NS	NS	NS
Schirmer I test (mm/5dak.) (Sol göz)	9,38 \pm 2,9	9	13 \pm 3,6	12	14,29 \pm 6,0	15	<0,05	<0,01	NS
Göz yaşı kırılma zamanı (sn.) (Sağ göz)	7,69 \pm 2,8	8	10,25 \pm 1,4	10	12,88 \pm 3,7	15	<0,05	<0,001	NS
Göz yaşı kırılma zamanı (sn.) (Sol göz)	7 \pm 2,1	7	10,5 \pm 1,6	10	14,35 \pm 4,0	14	<0,01	<0001	<0,05

Tablo 3. Tedavi alan ve almayan akne rozasea'lı hastaların ve kontrol grubunun meibomian lipid ortanca değerleri ve istatistiksel anlamlılığı. (Mann-Whitney U testi)

	Çalışma Grupları			Karşılaştırma (p)		
	Tedavi almayan (1)	Tedavi alan (2)	Kontrol (3)	1 ve 2	1 ve 3	2 ve 3
Kolesterol (ng)	1,08	36,79	30,63	<0,001	<0,001	>0,05
Trigliserit (ng)	0,84	8,98	5,83	<0,001	<0,001	<0,05
Digliserit (ng)	0,82	0,01	0,13	<0,001	<0,001	>0,05
Doymamış serbest yağ asitleri (ng)	7,94	0,01	1,66	<0,001	<0,01	>0,05

ğerlendirilmeye alınmadı. Akne rozasea'lı hastalar ile kontrol grubunun GC çıktıları şekil 1, 2, 3'de izlenmektedir.

TARTIŞMA

Akne rozasea ile ilişkili oküler bulgular daha önceki çalışmalarda %3-%100 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir (8,9). Yapılan bu çalışmaların çoğu oküler yüzey anormalliklerini ve göz yaşı fonksiyonlarındaki bozulmayı göstermektedir (10,11). Çalışmamızda ise akne

rozasea'daki-göz bulgularının yanı sıra meibomian bez lipid bileşimindeki değişim ve bu değişime tetrasiklin grubundan doksisisiklin tedavisinin etkinliği gösterildi.

Akne rozasea'da patoloji tip 4 hipersensitivite reaksiyonunun ağırlıklı olduğu bir immunolojik mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bilinmeyen bir antijen (stafilokokus aureus, stafilokokus epidermidis, demodex follicularum gibi) hastalıklı kapaklardan göz yaşı ile globa ulaşmakta ve inflamatuvar hücrelerden salınan mediatörler vasıtasıyla meibomian bezlerde sekresyon bozulmaktadır (12). Zengin ve ark'ın yaptığı çalışmada;

oküler rozasea'lı hastalarda meibomian bez hastalığı artışı ile birlikte göz yaşı fonksiyon testlerinde (Schirmer ve göz yaşı kırılma zamanı testleri) anlamlı azalış gösterilmiştir (11). Çalışmamızda da Schirmer (sol göz) ve göz yaşı kırılma zamanı (sağ, sol göz) testlerinde anlamlı azalma tesbit edildi.

Meibomian bez lipidlerinin büyük bir kısmını mum esterleri ve sterol esterleri oluşturur (13). Lipaz ve esterazların etkisi ile serbest yağ asidi, digliserit ve serbest kolesterol oluşur. Serbest yağ asitlerinin gözde iritan etkisi vardır ve göz yaşı film tabakasının stabilitesini bozarlar. Ayrıca digliseritlerin de dolaylı olarak çoklu doymamış yağ asidi ve araşidonik asit salımına neden olarak inflamatuvar etki oluşturduğu belirtilmektedir (14). Çalışmamızda tedavi almayan akne rozasea'lı hastaların meibomian bez lipid analizinde digliserit ve serbest yağ asidi seviyelerinde anlamlı bir artış izlendi.

Sobrin ve ark. akne rozasealı hastaların göz yaşlarında matrix metalloproteinaz-9 ve interlökin-1 (IL-1) düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir (15). Tetrasiklin deriveleri matrix metallo proteinazı ve bakteriyal lipaz yapımını inhibe ederek akne rozasea tedavisinde etkili olmaktadır. Bakteriyal lipazın inhibe olmasıyla göze toksik etkisi olan serbest yağ asitleri azalmaktadır (14).

Shine ve ark akne rozasea'lı hastalarda 3 aylık minosiklin tedavisi sonrasında meibomian bez lipidlerinde yaptıkları araştırma sonucunda tedavi alan hastalarda özellikle digliserit ve serbest yağ asitleri düzeyinde, daha az olarak da kolesterol ve trigliserit düzeyinde azalmayı göstermişlerdir (14). Çalışmamızda da tedavi alan grupta, tedavi almayan gruba göre digliserit ve serbest yağ asidi düzeyinde azalma izlendi fakat trigliserit ve kolesterol düzeyinde artış vardı.

Nötral lipidler ve serbest yağ asidindeki artma yağların erime noktasında artışa ve 7 kata kadarda vizkosite artışına neden olmaktadır. Erime noktasında artış ile beraber meibomian bezin kanallarında tıkanıklık ve metaplazi oluşmakta, gözyaşı film stabilitesi bozulmaktadır. (16). Çalışmamızda da akne rozasea'lı hasta grubunda, meibomian bez metaplazisinde anlamlı olarak artış izlenmiştir.

Hiperkeratinizasyon meibomian bez orifislerinin tıkanıklığına neden olabilecek önemli bir faktördür. Meibomian bez hiperkeratinizasyonuna sebep olan birçok faktör vardır. Bunlar arasında, oleik asit düzeyinde artış önemli bir faktör olarak bildirilmiştir. Shine ve McCulley, 2003 yılında Akne rozasea tanımlı meibomit hastalarında hem meibum trigliseritleri içinde (Shine ve McCulley 1996) hem de serbest yağ asitleri (Dougherty

ve McCulley 1986) içinde yüksek oleik asit seviyelerini rapor etmişler ve minosiklin tedavisi ile yüksek oleik asit varlığının kontrol altına alınabileceğini belirtmişlerdir (14,17,18). Çalışmamızda da tedavi almayan akne rozasea'lı hastalarda yağ asitleri içeriğinde oleik asit artışı izlendi.

Sonuç olarak akne rozasea'lı hastalarda göz yaşı yetersizliği ve evaporasyonla göz yaşı kaybı sonucunda kuru göz semptomları oluşmaktadır. Meibomian bezin lipid bileşiminin değişmesi göz yaşı film stabilitesinin bozulmasına neden olmaktadır. Doksisisiklin tedavisi meibomian bez lipid bileşimini tersine çevirerek, preoküler film stabilitesinde ve kuru göz semptomlarında düzelme sağlayabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Blount BW, Pelletier AL: Rosacea: A Common, Yet Commonly Overlooked, Condition. *American Family Physician* 2002; 66: 435-40
2. Berg M, Liden S: An Epidemiological Study of Rosacea. *Acta Derm Venereol.* 1989; 69: 419-23
3. Klingman Am. Ocular Rosacea. *Current Concepts and Therapy. Arch Dermatol* 1997; 133: 89-90
4. Quarterman MJ, Johnson DW, Abele DC, et al: Ocular Rosacea Signs, Symptoms and Tear Studies Before and After Treatment with Doxycycline. *Arch Dermatol* 1997; 133: 49-54
5. Krenzer KL, Dana RM, Ullman MD: Effect Of Androjen Deficiency On The Human Meibomian Gland And Ocular Surface. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4874-4882
6. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petnall WM: Meibomian Gland Morphology and Tear Osmolarity: Changes with Accutane Therapy. *Cornea* 1991; 10: 286-290
7. Bron AJ, Benjamin L, Snipson GR: Meibomian Gland Disease. Classification and Grading of Lid Changes. *Eye* 1991; 5: 395-411
8. Gürbüz Ö, Kutluk S, Gültan E, Kural G: Rozasealı Hastalarda Kuru Göz Görülme Sıklığı. *MN Oftalmol* 1998; 5: 39-41
9. Ghanem VC, Mehra N, Wong S, Mannis MJ: The Prevalence of Ocular Signs in Acne Rosacea. *Cornea* 2003; 22: 230-233
10. Akpek EK, Merchant A, Pinar V, Foster CS: Ocular Rosacea. *Ophthalmology* 1997; 104: 1863-7
11. Zengin N, Tol H, Gündüz K, Okudan S, Balevi S, Endoğru H: Meibomian Gland Dysfunction ad Tear Film Abnormalities in Rosacea. *Cornea* 1995; 14: 144-6
12. Xuan-Hoang T, Rodriguez A, Zaltas MM, Rice BA, Foster CS: Ocular Rosacea A Histologic and Immunopathologic Study. *Ophthalmology* 1990; 97: 1468-1475

13. Osgood J, Dougherty JM: The Role of Wax and Sterol Esters of Meibomian Secretions in Chronic Blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1989; 30: 1958-1961
14. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG: Minocycline effect on meibomian gland lipids in meibominitis patients. *Exp Eye Res.* 2003; 76: 417-420
15. Sobrin L, Liu Z, Monroy DC, et al: Regulation of MMP-9 Activity in Human Tear Fluid and Corneal Epithelial Culture Supernatant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41: 1703-1709
16. Rocha EM, Wickham LA, Silveira LA, Krenzer KL, Yu FS, Toda I, Sullivan BD, Sullivan DA: Identification of Androgen Receptor Protein and 5 α -Reductase mRNA in Human Ocular Tissues. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84:76-84
17. Schaur RJ, Dussing G, Kink E, et al: The lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal is formed by -and is able to attract-rat neutrophils in vivo. *Free Rad Res* 1994; 20: 365-373
18. Dougherty JM, McCulley JP: Analysis of The Free Fatty Acid Component of Meibomian Secretions in Chronic Blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 52-56