

# Punktum Tıkacı Uygulanan Kuru Göz Hastalarındaki Uzun Dönem Sonuçlarımız

## Long-Term Results of Punctal Plug Applied to Dry Eye Patients

İsmet Doğru, Yasin Toklu\*, Özge Saraç\*\*, Hasan Basri Çakmak\*

Serbest Hekim

\*Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

\*\*Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kuru göz hastalarında punktum tıkacı uygulamasının uzun dönem sonuçları ve beraberinde gelişebilecek problemleri değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada orta- ileri düzeyde kuru gözü olan, tedavi amacıyla punktum tıkacı (5 mm) uygulanan ve en az 12 ay takip süresi bulunan 15 hastanın 30 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların punktum tıkacı takılmadan önce, takıldıktan sonra 6. ve 12. aylarda yapılan oküler yüzey hastalığı indeksi skorlaması (OSDI), Schirmer-1 testi (topikal anestezisiz), gözyaşı filmi kılınma zamanı (GKZ) ve floreseinle oküler yüzey boyama sonuçları değerlendirildi. Hastalara punktum tıkacı tedavisinden 2 ay önce topikal anti-inflamatuar ve suni gözyaşı tedavisi başlandı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırılarak, anlamlılık ve güvenilirlik bakımından incelendi.

**Sonuçlar:** Hastaların yaş ortalaması 56,4±2,3 (36-70 arası) yıl, ortalama takip süresi 15 (12-30) ay idi. Ortalama OSDI skoru 6. ayda ve 12. ayda başlangıç değerine göre istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde azalmıştı (p<0,05). Ortalama Schirmer-1 testi değerleri 6. ayda ve 12. ayda başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak artmıştı (p<0,05). Onikinci aydaki ortalama Schirmer-1 testi değeri 6. aydaki ile karşılaştırıldığında da anlamlı oranda artmıştı (p<0,05). Ortalama GKZ değeri 12. ayda başlangıç ve 6. aydaki değerlere göre istatistiksel olarak da anlamlı bir şekilde artmıştı (p<0,05). Floreseinli oküler yüzey boyaması skorları değerlendirildiğinde 6. ve 12. aylarda alınan değerler başlangıça göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı (p<0,05).

**Tartışma:** Orta-ileri kuru göz hastalarında antiinflamatuar tedavi ile birlikte uygulanan punktum tıkacı tedavisi güvenilir bir yöntemdir. Uzun dönemde kuru göz semptom ve bulgularını azaltmaktadır. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 225-9*)

**Anahtar Kelimeler:** Kuru göz, punktum tıkacı, topikal antiinflamatuar tedavi

### Summary

**Purpose:** The evaluation of long-term results of punctal plugs applied to dry eye patients and the potential problems they may bring about.

**Material and Method:** In this study, we retrospectively assessed 30 eyes of 15 patients with moderate to advanced dry eyes who were applied punctal plug (5 mm) for treatment purpose and were observed for 12 months. The patients' Ocular Surface Disease Index (OSDI) scoring, Schirmer-1 test (without topical anesthesia), tear film break-up time (TBUT) and ocular surface staining with fluorescein results were evaluated and compared before and after 6- and 12-month use of punctal plug. The patients were started on topical anti-inflammatory treatment and artificial tears two months before the application of the punctum plug.

**Results:** The patients' average age was 56.4±2.3 (range: 36-70) years, and the average follow-up period was 15 (12-30) months. The average OSDI score was statistically significantly decreased at 6 and 12 months when compared to the initial value (p<0.05). The average Schirmer-1 test values measured at 6 and 12 months were also statistically significantly increased compared with the initial value (p<0.05). The average Schirmer-1 test value at 12 months was considerably increased when compared with the 6<sup>th</sup> month's value (p<0.05). The average TBUT was statistically significantly increased when compared to the values at 6 and 12 months (p<0.05). When the outcomes of ocular surface staining with fluorescein were evaluated, a significant decrease was seen at 6 and 12 months when compared to the initial value (p<0.05).

**Discussion:** The punctal plug treatment associated with topical anti-inflammatory treatment for moderate and advanced dry eye patients is a reliable method. It decreases the dry eye symptoms and findings in the long term. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 225-9*)

**Key Words:** Dry eye, punctal plug, topical anti-inflammatory treatment

## Giriş

Kuru göz hastalarında tedavi amacıyla kullanılan punktum tıkaçlarıyla gözyaşı drenaj sisteminin tıkanması, doğal gözyaşının korunarak lakrimal sistemde kalmasını sağlamakla beraber oküler yüzey için yeterli bir nem ve beslenme kaynağı oluşturmaktadır. Punktum oklüzyonu, hastanın kendi gözyaşına ilave olarak tedavi amaçlı kullanılan suni gözyaşının da oküler yüzeyde daha uzun süre kalmasını sağlar.<sup>1</sup> Bu yöntem sağlıklı bir oküler yüzey elde edilebilmesi, korneanın şeffaf kalabilmesi ve görme kalitesinin artması açısından oldukça önemlidir.<sup>2</sup> Orta şiddette veya ileri kuru göz hastalarında yeterli medikal tedavi ve maksimum lubrikasyona rağmen semptomlarda rahatlama sağlanamıyorsa punktum tıkaçı tedavisi uygulama endikasyonu doğar.<sup>3-5</sup> Bu yöntem ile yeterli bir tedavi imkanı sağlanabilmekle birlikte punktum tıkaç kaybı, kaşıntı, huzursuzluk hissi, konjonktiva ve kornea abrazyonu, epifora, süpüratif kanalikülit veya pyojenik granülom gibi problemler de bu uygulama sonrası görülebilmektedir.<sup>6,7</sup>

Punktum tıkaçları üretim materyallerine göre kollajen veya silikon, takıldığı yere göre ise kanaliküller veya punktal olmak üzere sınıflandırılabilirler. Kollajen tıkaçlar genellikle tanı amacıyla geçici olarak kullanılırlar. Silikon tıkaçlar ise tedaviye yardımcı olarak uzun süreli kullanılabilirler.

Bu çalışmada orta ve ileri kuru göz hastalarında punktum tıkaçı uygulamasının uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda orta-ileri düzey kuru göz nedeniyle takip edilen tedavi olarak punktum tıkaçı takılan en az 12 ay takip süresi olan 15 hastanın 30 gözü geriye dönük olarak değerlendirildi ve çalışma kapsamına alındı. Oniki aydan az takip süresi olan, takip süresince punktum tıkaçları çıkan, düzenli kontrole gelemeyen, ilaçlarını düzenli kullanamayan ve kooperasyonu yetersiz hastalar ile gözyaşı kanalı işlem öncesi açık olmayan ve punktum ektropionu olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Punktum tıkaçı takma endikasyonu suni gözyaşı damlası (saat başı) ve topikal siklosporin (2x1) tedavisine rağmen klinik olarak kuru göz semptom ve bulgularında iyileşme görülmemesi idi. Tüm hastalardan yapılacak işlem ve tıbbi bilgilerinin bilimsel çalışma amacıyla kullanımı için aydınlatılmış onam alındı.

Hastalara tam oftalmolojik muayene, oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skorlaması, Schirmer-1 testi, gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ), floresein ile oküler yüzey boyaması ve nazolakrimal kanal lavajı yapıldı. Hastalara punktum tıkaçı uygulanmadan önce en az 2 ay me-

dikal tedavi (suni gözyaşı olarak prezervansız %0,2'lik sodyum hyaluronat damla (Artelac advanced, Bausch&Lomb, Almanya) saat başı, beraberinde ilk 15 gün %0,01 dexametazon damla (Dexasine SE Thilo, Liba, Fransa) 3x1 kullandıktan sonra 15. günden itibaren %0,05 siklosporin damla (Restasis, Allergan, ABD) 2x1 olacak şekilde verilir oküler yüzeyin sitokin ve proteinlerden temizlenmesi sağlandı.

Punktum tıkaçı poliklinik şartlarında, göze topikal %0,5'lik proparakain hidroklorür damla (Alcaine %0,5, Alcon, Belçika) damlatıldıktan sonra alt ve üst punktum punktum dilatatörü ile genişletilerek biyomikroskop eşliğinde her iki punktuma yerleştirildi. Punktum tıkaçı olarak 5 mm boyutlu silikon materyalden yapılmış (Occu-Flo Punctum Plug, US IOL; ABD) tıkaçlar kullanıldı. Kullanılan punktum tıkaçı, punktumdan girdikten sonra vertikal kanalikülde durmasını ve geri çıkmasını engelleyen konik kısım, ince bir gövde kısmı ve punktum dışında kalan, punktum ağzını olduğu gibi kapatıp, çıkarılırken kolaylık sağlayan disk şeklindeki üç bölümden oluşuyordu.

Hastalara tıkaç uygulaması yapıldıktan sonra kullandıkları tedaviye devam edilmesi istendi. Punktum tıkaçı uygulanmasından önce saat başı kullandıkları %0,2'lik sodyum hyaluronatı günde 4 kere kullanmaları istendi. %0,05'lik siklosporin damla ise aynı şekilde 2x1 olarak devam edildi.

Hastalar punktum tıkaçı uygulamasından 6 ve 12 ay sonra tekrar değerlendirildi. Kontrollerde oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skorlaması, Schirmer-1 testi, GKZ ve oküler yüzey floresein boyaması tekrarlandı.

Oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI), kuru göz semptomlarını ciddiyet, günlük aktiviteler üzerine etki ve yaşam kalitesi üzerine etki gibi farklı yönlerden değerlendirilen, ülkemiz şartlarına en iyi uyarlanmış testlerden biridir. Üç alanı kapsayan kuru göz semptomları, çevresel tetikleyici faktörler ve görme ile ilgili fonksiyonları irdeleyen toplam 12 sorudan oluşur. Her soru sıklık sorgulayacak şekilde 0-4 arası puan alır. Yüksek skorlar kuru göz şiddetini gösterir.

Gözyaşı filmi kırılma zamanı ölçümü için floreseinli kağıt üzerine bir damla fizyolojik salin damlatılarak ısıtılır ve alt fornikse değdirilir. Hastadan üç kere göz kırpması ve daha sonra göz kırpmadan düz bakması istenir. Biyomikroskop ile kornea önündeki gözyaşı tabakası incelenir. Gözyaşı tabakasındaki ilk kırılma zamanı not edilir. Test birkaç kere tekrarlanarak ortalama süre kaydedilir.

Floresein ile oküler yüzey boyama testinin yapılması için floresein içeren kağıt üzerine bir damla prezervansız suni gözyaşı damlatılarak ısıtılır ve alt palpebral konjonktivaya değdirilerek gözyaşının bu boyalarla boyanması sağlanır. Oküler yüzey biyomikroskopik muayene ile incelenir. Boyama paterni ve belirlenen oküler yüzey hara-

biyetine göre kuru göz sınıflandırılır. Biz çalışmamızda Oxford derecelendirme sistemini kullandık. Oxford derecelendirme sisteminde konjonktiva ve kornea birlikte değerlendirilmektedir. A dan E ye kadar oküler yüzey harabiyetini gösteren ön segment resimlerinden oluşan beş panel vardır. Yüzey boyanması noktalarla ifade edilir ve A ve B paneli arasında 1 log ünite, diğer paneller arasında 1/2 log ünite boyanma artışı vardır. A paneli sıfır dereceye, E paneli ise 4. dereceye karşılık gelmektedir.

Schirmer testi için standart Schirmer test kağıdı alt fornikse yerleştirilir. Beş dakika sonunda kağıt kaldırılır ve ıslanan miktar milimetrik skala ile ölçülerek sonuç belirlenir. Schirmer testi aköz gözyaşı üretimini değerlendirir. Schirmer 1 ve Schirmer 2 olmak üzere iki tür Schirmer testi vardır. Bizim çalışmamızda da kullandığımız Schirmer 1 testi topikal anestetik damlatılarak veya damlatılmadan yapılabilir. Topikal anestetik damla damlatılmadan yapılırsa bazal ve refleks olmak üzere toplam gözyaşı sekresyonunu ölçer. Beş milimetre altında olması patolojiktir. Topikal anestetik damla damlatılarak yapılırsa bazal salgıyı ölçer ve 3 milimetre altı patolojiktir.

Çalışma kapsamındaki hastalara ait OSDI, GKZ, Schirmer-1, Oksford skorlaması değerlerinin üç ayrı zamandaki ölçümleri ikili olarak birbirleri ile bağımlı gruplarda t-testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışma grubundan elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Grupların normal dağılıma uygunluğu tek örneklili Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak test edildi ve tüm değişkenlerin normal dağılıma uyduğu görüldü. İstatistiksel olarak  $p<0,05$  değeri anlamlı kabul edildi. Bütün analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA) 12.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

## Sonuçlar

Çalışmaya 13'ü (%86,6) kadın, 2'si (%13,3) erkek 15 hasta katıldı. Kadınların yaş ortalamaları  $59,1 \pm 2,0$  (46-65) yıl, erkeklerin yaş ortalamaları  $38 \pm 1,2$  (36-42) yıl idi. Hastaların takip süresi, en az 1 yıl olmak üzere ortalama 15 ay (12-30 ay arası) idi. Punktum tıkaç uygulaması sonrası sadece 1 hastada kaşıntı şikayetleri gelişti.

Ortalama OSDI skorları punktum tıkaç uygulaması öncesi 87,0, 6. ayda 31,5 ve 12. ayda 28,9 olarak tespit edildi. Hastaların 6. ay OSDI değerleri punktum tıkaç uygulaması öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştı ( $p<0,05$ ). Onikinci ay OSDI değerleri de punktum tıkaç uygulaması öncesine ve 6. ay değerlerine göre anlamlı olarak azalmış gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

Ortalama Schirmer-1 testi değerleri punktum tıkaç uygulaması öncesi 3,4 mm, 6. ayda 8,5 mm ve 12. ayda 10,0 mm idi (Şekil 1). Altıncı ve 12. aylarda punktum tı-

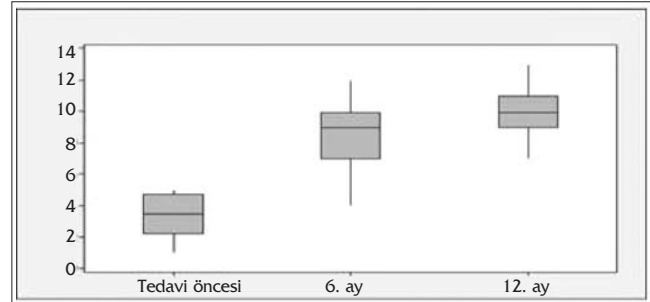
cı uygulaması öncesi değerlere göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı bir artış görüldü ( $p<0,05$ ).

Ortalama GKZ değerleri punktum tıkaç uygulaması öncesi 2,89 sn iken 6. ay 5,92 sn. ve 12. ay da 8,07 sn. olarak bulundu (Şekil 2). Buna göre 12. ay sonuçları 6. ay ve punktum tıkaç uygulaması öncesine göre anlamlı olarak artmış gözlemlendi.

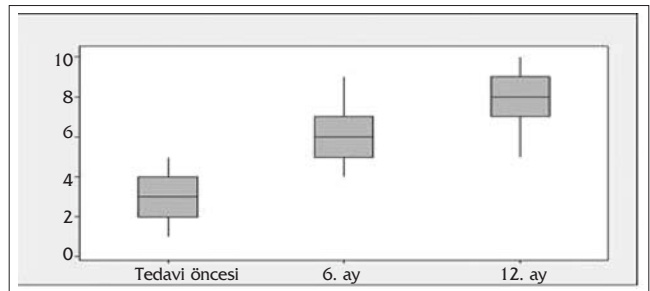
Floresceinli oküler yüzey boyama testi skor ortalamaları, punktum tıkaç uygulaması öncesi 4,46 puan, tıkaç uygulaması sonrası 6. ayda 2,53 puan ve 12. ayda ise 1,64 puan olarak değerlendirildi. Altıncı ay değerleri sonucu punktum tıkaç uygulaması öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı ( $p<0,05$ ). Onikinci ayda alınan değerler punktum tıkaç uygulaması öncesine ve sonrasındaki 6. aya göre istatistiksel olarak da anlamlı olarak azalmıştı ( $p<0,05$ ).

## Tartışma

Kuru göz hastalığının tedavisinde kuru gözün derecesine göre geleneksel gözyaşı tedavisine ek olarak anti-inflamatuar tedavi (topikal siklosporin, kortikosteroidler, non-steroidal antiinflamatuar ajanlar, sistemik tetrasiklin), mukolitik ajanlar, sekretagog ajanlar, otolog serum veya punktum tıkaç yöntemleri kullanılabilir. 8-10 Punktum oklüzyon yöntemlerinden biri olan punktum tıkaç tedavisi orta-şiddetli kuru göz olgularında uygun tedavilere rağmen ek tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda uygula-



Şekil 1. Tedavi öncesi sonrası 6. ve 12. aylardaki ortalama Schirmer-1 testi değerleri



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrası 6. ve 12. aylardaki ortalama gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) değerleri

nabilir.<sup>11</sup> Punktum tıkacı uygulanmadan önce topikal siklosporin veya steroidlerle oküler yüzeydeki inflamasyonu azaltmak için antiinflamatuvar tedavi uygulanmalıdır, aksi halde punktum tıkaç tedavisi başarılı olmamaktadır. Tıkaç uygulaması sonrası gözyaşının hem hacminin hem de stabilitesinin arttığı, osmolaritesinin azaldığı ve hastaların subjektif semptomlarının azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>12</sup> Punktum tıkaçları ayrıca persistan korneal epitel defektlerinde, nörotrofik keratopate, oküler yüzey skatrizan hastalıklarda (Stevens Johnson Sendromu, Oküler Pemfigoid, toksik epidermal nekrolizis), trahomda, Graft-vs-host hastalığında tedaviye yardımcı olarak kullanılabilir.

Punktum tıkacı uygulaması oldukça güvenilir, etkili ve geridönüşümlü bir yöntem olmasına rağmen uygulama sonrası çeşitli komplikasyonlar gözlenebilir. Görülebilecek komplikasyonlar arasında; kaşıntı, huzursuzluk hissi, konjonktiva veya kornea abrazyonu, epifora, süpüratif kanalikülit ve pyojenik granülom sayılabilir.<sup>4,13-16</sup> Ancak tüm bu irritatif ve inflamatuvar sıkıntılar punktum tıkacı takılmadan önce kullanılacak yoğun topikal gözyaşı ve antiinflamatuvar tedavi ile azaltılabilir. Kapaklarda ve oküler yüzeyde inflamasyon olan bu olgularda proinflamatuvar sitokinlerin üretimi tıkaç uygulamasında önce kontrol altına alınmalıdır. Punktum oklüzyonu sonrası ortamda bulunan sitokin ve proinflamatuvar ajanlar tabloyu tersine çevirebilir. Ayrıca tıkaç etrafında bakteri kolonizasyonu ve infeksiyon gelişebilir.<sup>13,14</sup> Punktum tıkaç uygulamasının oküler yüzey hassasiyetini ve gözyaşı üretimini azalttığı da yapılan çalışmalarca rapor edilmiştir.<sup>15</sup>

Çalışmamızda 1 hastada kaşıntı şikayeti dışında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Kontrol süresince hastaların semptomlarında ve bulgularında belirgin bir düzelme gözlemlendi. Tedavi sonrası 6. ve 12. ayda ortalama OSDI skorunda tedavi öncesine göre belirgin azalma mevcuttu. Ortalama Schirmer-1 test sonuçları ve GKZ değerleri 6. ay ve 12. ayda tedavi öncesine göre anlamlı olarak artmıştı. Floresein ile oküler yüzey boyama testi ortalamaları ise tedavi öncesine göre 6. ay ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı. Benzer bir çalışmada, Fayet ve arkadaşları,<sup>11</sup> punktum tıkacı uygulaması ile hastaların subjektif şikayetlerinde, Schirmer testi sonuçlarında ve Rose Bengal ile oküler yüzey boya tutulumunda düzelme gözlemlenmiştir. Mansour ve arkadaşlarının<sup>7</sup> çalışmasında tıkaç uygulamanın Schirmer test sonuçlarını ve mukus birikimini değiştirmede fakat subjektif şikayetleri ve Rose Bengal ile oküler yüzey boyanmasını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir. Tuberville ve arkadaşları<sup>17</sup> ise, punktum tıkacı uygulaması sonrası Schirmer testi sonuçlarında düzelme olmamasını, refleks sekresyonun olmamasına bağlamıştır. Boldin ve arkadaşları<sup>18</sup> ise, Schirmer testi ve korneal boyanmanın punktum

tıkaç uygulaması sonrası anlamlı olarak azaldığını fakat impresyon sitolojisi ve GKZ sonuçlarının değişmediğini gözlemlenmiştir. Dursun ve arkadaşlarının<sup>19</sup> yaptığı bir çalışmada, maksimum medikal tedavi ve punktum tıkacı uygulaması ile hastaların subjektif şikayetlerinin azaldığı, Rose Bengal boyanma, GKZ değerleri ve goblet hücre dansitesinde anlamlı oranda düzelme olduğu rapor edilmiştir. Ertan ve arkadaşları<sup>20</sup> ise orta ve ciddi kuru göz hastalarının %54'ünde punktum tıkacı uygulamasının suni gözyaşı gereksinimini azalttığını bildirmişlerdir.

Punktum tıkacı, oküler yüzeydeki irregülariteyi düzelterek ve kornea şeffaflığını koruyarak hastanın görme kalitesini artırır.<sup>21</sup> Punktum tıkacı uygulamadan önce epifora ile karşılaşmamak için hasta seçiminin iyi yapılması gerekmektedir. Punktum oklüzyonu oldukça etkili ve güvenilir bir yöntem olmasına rağmen beraberinde problemler de getiren invaziv bir işlem olduğu için ilerlemiş vakalarda yapılması gerekir. İşlem öncesi en az 2 ay suni gözyaşı ve antiinflamatuvar tedavinin düzenli yapılarak kullanılması oküler yüzeyin sakinleşmesi ve olası komplikasyonların azalması açısından önemlidir. Punktum tıkacı uygulaması sonrasında ortalama 1 yıl prezervan içermeyen suni gözyaşı ve topikal siklosporin ile yapılan antiinflamatuvar tedavinin devam etmesi gerekmektedir. Biz de çalışmamızda punktum tıkacı uygulamadan önce başladığımız topikal siklosporin tedavisini en az 1 yıl süresince devam ettirdik. Bu nedenle komplikasyon oranımızın oldukça düşük olduğunu düşünmekteyiz. Tedavi amaçlı kullanılan topikal siklosporinin kuru göz hastalarında kullanımı ile ilgili ülkemizde yapılan bir çalışmada 6 aylık tedavi ile hastaların semptom skorları, Schirmer test sonuçları, GKZ değerleri ve oküler yüzey boyanma skorlarında anlamlı olarak iyileşme izlendiği gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Sonuç olarak uygun hasta seçimi ve punktum oklüzyonu öncesinde ve beraberinde verilen antiinflamatuvar tedavi neticesinde punktum tıkaç uygulaması orta ve ileri kuru göz olgularında güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.

## Kaynaklar

1. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:227-39.
2. Kaido M, Ishida R, Dogru M, Tamaoki T, Tsubota K. Efficacy of punctum plug treatment in short break-up time dry eye. *Optom Vis Sci.* 2008;85:758-63.
3. Lemp MA. Management of the dry-eye patient. *Int Ophthalmol Clin.* 1994;34:101-13.
4. Altan-Yaycioglu R, Gencoglu EA, Akova YA, Dursun D, Cengiz F, Akman A. Silicone versus collagen plugs for treating dry eye: results of a prospective randomized trial including lacrimal scintigraphy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:88-93.
5. Sakamoto A, Kitagawa K, Tatami A. Efficacy and retention rate of two types silicone punctal plugs in patients with and without Sjögren syndrome. *Cornea.* 2004;23:249-54.



6. Kojima T, Dogru M, Ishida R, Goto E, Matsumoto Y, Tsubota K. Clinical evaluation of the smart plug in the treatment of dry eyes. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:386-8.
7. Mansour K, Leonhardt CJ, Kalk WW, et al. Lacrimal punctum occlusion in the treatment of severe keratoconjunctivitis sicca caused by sjgren syndrome. *Cornea.* 2007;26:147-50.
8. Rolando M, Barabino S, Alongi S, Calabria G. Topical non-preserved diclofenac therapy for keratoconjunctivitis sicca. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506:1237-40.
9. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on the dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:593-602.
10. Stevenson D, Tauber J, Reis BL. Efficacy and safety of cyclosporine A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology.* 2000;107:967-74.
11. Fayet B, Bernard JA, Ammar J, et al. Treatment of dry eye by temporary punctum plug, comparison with a control group. *J Fr Ophthalmol.* 1990;13:123-33.
12. Willis RM, Folberg R, Krachmer JH, Holland EJ. The treatment of aqueous deficient dry eye with removable punctal plugs. A clinical and impression cytologic study. *Ophthalmology.* 1987;94:514-8.
13. Kim BM, Osmanovic SS, Edward DP. Pyojenic granuloma after silicone punctal plugs: a clinical and histopathologic study. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:678-84.
14. Chou TY, Perry HD, Donnenfeld ED, Solomon R. Pyojenic granuloma formation following placement of the Medennium SmartPLUG punctum plug. *Cornea.* 2006;25:493-5.
15. Yen MT, Pflugfelder SC, Feuer WJ. The effect of punctal occlusion on tear production, tear clearance, and ocular surface sensation in normal subjects. *Am J Ophthalmol.* 2001;13:314-23.
16. Tai MC, Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano JC, Laibson PR. The clinical efficacy of silicone punctal plug therapy. *Cornea.* 2002;21:135-9.
17. Tuberville AW, Frederick WR, Wood TO. Punctal occlusion in tear deficiency syndromes. *Ophthalmology.* 1982;89:1170-2.
18. Boldin I, Klein A, Haller-Schober E, Horwath-Winter J. Long-term follow-up punctal and proximal canalicul stenoses after silicone punctal plug treatment in dry eye patients. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:968-72.
19. Dursun D, Ertan A, Bilezikçi B, Akova YA, Pelit A. Ocular surface in keratoconjunctivitis sicca with silicone punctum plug occlusion. *Curr Eye Res.* 2003;26:263-9.
20. Ertan A, Akova YA, Pelit A, Dursun D. Kuru gz tedavisinde punctum tikaçları. *MN Oftalmoloji.* 2004;11:358-60.
21. Tost FH, Geerling G. Plugs for occlusion of the lacrimal drainage system. *Dev Ophthalmol.* 2008;41:193-212.
22. Toker E, Asfuroglu E. Corneal and conjunctival sensitivity in patients with dry eye: the effect of topical cyclosporine therapy. *Cornea.* 2010;29:133-40.