

T.C
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

DİYABETİK RETİNOPATİLİ HASTALARDA OKÜLER
YÜZEY SAĞLIĞI VE KURU GÖZ

UZMANLIK TEZİ

DR. FİLİZ YALDIZKAYA UYANIK

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.VOLKAN YAYLALI

DENİZLİ-2010

Prof. Dr. Volkan YAYLALI danışmanlığında Dr. Filiz Yıldızkaya Uyanık tarafından yapılan “diyabetik retinopatili hastalarda oküler yüzey sağlığı ve kuru göz” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Volkan YAYLALI



ÜYE

Prof. Dr. Cem YILDIRIM



ÜYE

Doç. Dr. Avni Murat AVUNDUK

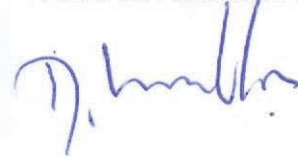


Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

29/04/2011

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

Prof. Dr. Mustafa KILIÇ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
DIYABETİK RETİNOPATİ	2
OKÜLER YÜZEY	9
KURU GÖZ	14
GEREÇ VE YÖNTEM	22
BULGULAR	30
TARTIŞMA	37
SONUÇLAR	48
ÖZET	49
YABANCI DİL ÖZETİ	50
KAYNAKLAR	52

TABLolar ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo–1. OSDI (Ocular Surface Diseases Index) skorlaması	23
Tablo–2. Konjonktival impresyon sitolojisi <i>Nelson</i> evreleme sistemi	29
Tablo–3. Olguların cinsiyete göre dağılımları	30
Tablo–4. Grupların yaş ortalamalarına göre dağılımları	31
Tablo–5. Grupların OSDI skorlamasına göre karşılaştırılması	31
Tablo–6. Olguların schirmer 1 skorlarının karşılaştırılması	32
Tablo–7. Gruplara göre kuru göz sıklığının karşılaştırılması	32
Tablo–8. Olguların gözyaşı kırılma zamanlarının (GKZ) karşılaştırılması ...	33
Tablo–9. Olguların GKZ'na göre kuru göz sıklığının karşılaştırılması	33
Tablo–10. Olguların floreseinle yapılan korneal boyanmalarının karşılaştırılması.....	34
Tablo–11. Olguların Lissamin yeşili ile yapılan konjonktival boyanmalarının karşılaştırılması	35
Tablo–12. Olguların goblet hücre sayılarının karşılaştırılması	35
Tablo–13. Olguların Nelson evrelemesine göre karşılaştırılması	36

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Sayfa No

Şekil-1. Kuru göz sendromunda etyopatogeneze dayalı sınıflandırma (DEWS 2007)	16
Şekil-2. <i>Oxford</i> şeması ile korneal ve konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi	25
Şekil-3. İmpresyon sitolojisi yöntemi ile alınan ve <i>PAS</i> -Hemalun boyanmış konjonktival goblet hücrelerinin görünümü	28

KISALTMALAR

ADA:	American Diabetes Association
AGEs:	Advanced Glycosylation Endproducts
BUT:	Break up time test
DEWS:	International Dry Eye Workshop
DM:	Diabetes Mellitus
DR:	Diyabetik retinopati
ETDRS:	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
GKZ:	Gözyaşı filmi kırılma zamanı
İRMA:	İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler
NADPH:	Nikotinamid adenin difosfat hidrojen
NPDR:	Non-proliferatif diyabetik retinopati
NVD:	Neovascularization of the disc
NVE:	Neovascularization elsewhere
OSDI:	Ocular Surface Diseases Index
PAS:	Periodic Acid Schiff
PDR:	Proliferatif diyabetik retinopati
PRP:	Panretinal lazer fotokoagulasyon
SD:	Standart deviasyon

GİRİŞ

Diabetes mellitus, insülinin etkisi ve/veya salınımındaki tam ya da kısmi yetersizlik ile ilişkili olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet başta göz, böbrek, periferik sinirler ve kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkiler (1). Diyabetik hastaların yaşam sürelerinde belirgin artış olurken, diğer komplikasyonlarla birlikte diyabetik retinopati görülme sıklığı da artmıştır. Diyabetik retinopati risk faktörleri arasında, diabetes mellitus süresi, kan şekeri kontrolü, cinsiyet, kan basıncı düzeyi, kan lipid düzeyleri, sigara kullanımı, proteinüri varlığı ve gebelik yer almaktadır (2).

Günümüzde batılı toplumlarda 40–65 yaş grubunda diyabetik retinopati körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir. DM, gözün tüm segmentlerinde fizyolojik değişikliklere ve görmeyi tehdit edebilecek ciddi hasarlara neden olmaktadır. DM'nin en sık karşılaşılan göz komplikasyonları diyabetik retinopati, katarakt, neovasküler glokom, ptozis, okülomotor sinir paralizisi, ve akut orbital enfeksiyonlardır. DM'li hastalarda ayrıca kuru göz ve oküler yüzey değişiklikleri ile ilişkili patolojilere de sıkça rastlanılmaktadır. Bu nedenle diyabetik hastalar; yanma, batma ve yabancı cisim hissi gibi kuru göz ve oküler yüzey hasarına bağlı semptomlardan yakınır. Bu semptomlar sıklıkla artmış gözyaşı fonksiyon bozukluğu, epitelyal frajilite, yüzeyel noktasal keropati ve tekrarlayıcı kornea erozyonları gibi kuru göz ve oküler yüzey değişiklikleri ile ilişkilidir. Ancak, bu değişikliklerin nedenleri henüz tam olarak ortaya konulamamıştır.

Bu çalışmada, DM'li hastalarda gözyaşı üretim miktarı, gözyaşının stabilitesi ve oküler yüzey değişikliklerinin incelenmesi, elde edilen parametrelerin yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırılması; sonuç olarakta bulguların literatürdeki güncel bilgilerle yeniden yorumlanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

DİYABETİK RETİNOPATİ

Diabetes mellitus (DM) dokuların insüline rezistansı veya insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile seyreden sistemik bir hastalıktır. 2010 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association) tarafından diyabet tanısı için belirlenen kriterler şunlardır (3):

ADA tarafından diyabet tanısı için belirlenen kriterler

1. HBA1C \geq 6.5%
2. Açlık plazma glukozunun (en az 8 saat) 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ve üzerinde olması
3. 75 gr OGTT' de 2. saat plazma glukozunun 200 mg/dl (1.1 mmol/l) ve üzerinde olması
4. Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomları ile beraber random bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl (1,1 mmol/l) ve üzerinde olması

Açık hiperglisemi yokluğunda, 1-3 kriterleri tekrar test edilerek teyit edilmelidir.

DM kronik hiperglisemi ile seyreder ve basta göz, böbrek ve periferik sinirler olmak üzere tüm mikro ve makrovasküler sistemleri etkiler. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte mikrovasküler komplikasyonlar diyabetteki mortalite ve morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır. Uzun süredir devam eden hipergliseminin, vasküler endotelyal hasarla sonuçlanan bir dizi biyokimyasal ve fizyolojik değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir (4). Diyabetik retinopati (DR) körlüğün en önemli nedenlerinden birisidir (5). Diyabete bağlı retinopatinin ortaya çıkmasında en önemli faktör hastalığın süresidir. Hastalık ortaya çıktıktan 20 yıl sonra Tip 1 DM'li hastaların hemen hemen tamamında, tip 2 DM'li hastaların ise %60'ından fazlasında DR bulgularına rastlanmaktadır. Günümüzde DR'nin tam anlamıyla tedavisi olmamakla birlikte, mevcut tedavi yöntemleriyle

hastalarda ortaya çıkabilecek görme kayıplarının mümkün olduğunca engellenmesi ve/veya en aza indirgenmesi amaçlanmaktadır. Diabetes Mellitus insidansı %1.5–2.5 oranında bildirilmektedir. Diyabetik popülasyonun yaklaşık %25’inde herhangi bir seviyede DR vardır ve bunun %5’i proliferatif diyabetik retinopatidir (4).

Amerika Birleşik Devletleri’nde *Framingham* Survey çalışmasında herhangi bir düzeyde retinopati; 5 yıldan kısa süreli diyabetiklerde %5, 5-9 yıl arasındakilerde %30, 10-14 yıl arasındakilerde %45 ve 15 yıldan uzun süreli hastalarda %62 olarak bildirilmiştir (6). *Wisconsin* Survey çalışmasında ise hastalar 30 yaş altı ve üstü diyabetikler olarak iki grupta incelenmiştir. Otuz yaş altındaki diyabetiklerde, hastalık süresi 5 yıldan az olanlarda retinopati %17, 15 yıl üstünde ise %98 bulunmuştur. Otuz yaş üstünde DM tanısı konulan grupta insülin kullanmayanlarda, 5 yıldan az diyabetik olanlarda retinopati %17-29, 15 yıl üstünde ise %50-63 olarak saptanmıştır. İnsüline bağımlı grupta 5 yıl altında retinopati oranı %40 iken, 15 yıl üstünde %85’tir (6,7). Puberteden önce başlayan DM’de retinopati puberte çağında hızlanır. En hızlı retinopati gelişimi bu grupta görülür. Başlangıç yaşı ilerledikçe Tip 1 diyabetlilerde DR gelişim hızı da düşmektedir. Tip 2 diyabette tanı sırasında DR bulunma olasılığı, Tip 1 diyabete göre daha yüksektir; ancak zaman içinde retinopati gelişme oranı daha düşüktür. Yetmiş yaş üstü diyabetiklerde ise retinopati görülme olasılığı oldukça azdır (5).

Diyabetik Retinopati Seyrini Etkileyen Faktörler

1. Hastalığın süresi: Hastalığın süresi uzadıkça DR bulgularına rastlama olasılığı artmaktadır. Diabetes mellitus tanısı konulduktan 20 yıl sonra tip 1 DM hastalarının hemen hemen tamamında, tip 2 DM hastalarının ise %60’ından fazlasında herhangi bir seviyede DR bulgularına rastlanmaktadır (4, 6, 7).

2. Kan glikoz düzeyinin kontrolü: *Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)* çalışma grubunun yaptığı geniş, randomize klinik çalışmada yoğun insülin tedavisi ve DM monitorizasyonu ile konvansiyonel tedavi karşılaştırılmıştır. Yoğun insülin tedavisi ile DR başlangıcının veya ilerleyişinin azaldığı gösterilmiştir (8).

3. Böbrek hastalığı: Proteinüri, kan üre nitrojeni ve kreatininin yüksekliği ile karakterize kronik böbrek hastalığı retinopati gelişimini hızlandıran bir faktördür (9).

4. Sistemik hipertansiyon: Kan basıncı yüksekliğinin DR ortaya çıkmasında risk faktörü olduğu gösterilmiştir (9,10).

5. Gebelik: Diyabetik hastalarda gebelikle birlikte retinopati gelişme riski artmakta, aynı zamanda gebelik öncesi retinopati varsa gebelik döneminde seyri hızlanabilmektedir (11).

6. Hiperlipidemi: Hiperlipideminin diyabetik retinopati seyrinde olumsuz etkileri olduğu ve okside lipoproteinlerin perisit kaybına yol açtığı gösterilmiştir (12).

7. Oküler faktörler: Glokomlu gözlerde ve miyopik gözlerde DR gelişme olasılığının daha az olduğu gösterilmiştir (13).

Diyabetik Retinopati Patogenezi

DR, retinadaki prekapiller arteriyoller, kapillerler ve venülleri etkileyen bir mikroanjyopatidir. Bununla birlikte daha büyük damarların tutulduğu da

görülebilmektedir. Retinopatide, hem mikrovasküler oklüzyona, hem de sızıntıya bağlı bulgular yer almaktadır. DR'ye ilişkin patolojik değişimlerin ortaya çıkmasında rol oynayan başlıca patolojik biyokimyasal mekanizmalar non-enzimatik glikozilasyon, oksidatif stres ve sorbitol yolu başlıkları altında açıklanmaktadır (4).

1. Non-enzimatik glikozilasyon: Uzun süreli hiperglisemide glikoz, proteinlere kimyasal bakımdan nonenzimatik olarak yapışır ve ileri glikozilasyon ürünleri denilen Advanced Glycosylation Endproducts ürünlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Parçalanmaya dirençli bu ürünler bazal membranda albümin ve IgG birikimine neden olurlar ve serbest radikal oluşumunu artırırlar (4).

2. Oksidatif stres: Bu teoriye göre oksidatif stres sonucu ortaya çıkan serbest radikaller, proteinlerin çapraz bağlantılarını etkiler ve farklı aminoasit kalıntılarının ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta kanın şekilli elemanlarının aglütinasyon ve agregasyonlarında artış meydana gelir. Mikrotromboz oluşumları görülür (4).

3. Sorbitol yolu: Vücutta glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole, sorbitol ise sorbitol dehidrogenaz yardımıyla fruktoza dönüşür. Glukoz sorbitole dönüşürken nikotinamid adenin difosfat hidrojen (NADPH) kullanılır. Fazla glukoz varlığında NADPH fazla tüketilir ve myoinositol ortaya çıkar. Fazla miktarda glukoz alındığında NADPH fazla miktarda tüketilir ve aşırı sorbitol ortaya çıkar. NADPH'nin aşırı tüketimi ve sorbitol birikimi, sorbitol dehidrogenazı etkisizleştirerek işlemin ikinci kısmını bloke eder ve fruktoza dönüşümü engellenir. Bunun sonucunda sorbitol daha da artar ve kısır bir döngü ortaya çıkar. Bu kısır döngünün sonucu, aşırı sorbitol ve myoinositol birikimi ve NADPH tüketimi aracılığıyla yaygın vasküler disfonksiyondur (4).

Diyabetik retinopatide görülen lezyonlar

1. Mikroanevrizmalar: Küçük anevrizmalar kapiller duvarda perisit kaybının yol açtığı zayıflık ve takiben duvarda keseleşme sonucu oluşurlar. Retinanın iç nükleer tabakasında yerleşmişlerdir. Genelde maküla temporalinde küçük, yuvarlak noktalar şeklinde göze çarparlar. Fundus floresein anjiyografide erken venöz evrede boyanırlar (14).

2. İntraretinal Kanamalar: Mikroanevrizma, kapiller ya da venüllerin yırtılması sonucu meydana gelir. Bunların şekilleri retinada yerleştikleri yere göre değişir. Dış pleksiform ve iç nükleer tabakalardaki kanamalar yuvarlak veya pençe seklinde görülürken, yüzeysel sinir lifleri tabakasındakiler alev şeklindedir (14).

3. Sert Eksudalar: Dış pleksiform tabakada bulunurlar ve parlak mum renginde veya sarı-beyaz renktedirler. Çizgi biçimli, kümeler halinde veya mikroanevrizmaları çevreleyen halkalar şeklinde (circinate) olurlar. Eksüda içeriği serum lipoproteinlerinden oluşur (14).

4. Maküla Ödemi: Diyabetik makülopati DR evrelerinin herhangi birinde tabloya eşlik edebilir ve diyabetik hastalardaki görme azlığının en önde gelen nedenini oluşturur (4). Tedaviyi yönlendirmesi açısından diyabetik makülopati fokal maküler ödem, diffüz maküler ödem, iskemik makülopati, diffüz maküler ödem ile iskeminin bir arada bulunduğu mikst makülopati ve klinik anlamlı maküler ödem olarak beş gruba ayrılmaktadır (4). Görme kaybı riskini azaltmak için maküler ödemli gözlere lazer fotokoagülasyon tedavisi önerilmektedir. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) klinik anlamlı maküler ödemi aşağıdaki ölçütlerden herhangi birisinin olması şeklinde tanımlamıştır;

- Maküla merkezinde veya 500 µm içinde retinal kalınlaşma
- Maküla merkezine 500 µm uzaklık içinde veya sınırında, komşuluğunda retinal kalınlaşmanın olduğu sert eksudalar
- Büyüklüğü bir disk çapından büyük olan retinal kalınlaşmanın maküla merkezine bir disk çapı uzaklık içinde olması (4).

5. Atılmış Pamuk Görünümlü Eksüda: Sinir fibrillerindeki küçük infarktlardır. Arteriyollerdeki tıkanma sonucu aksoplazmik staz ve retina dokusunda şişme oluşur (2).

6. Venöz Boncuklanma: Ven duvarında incelmeye birlikte görülen fokal venöz dilatasyon alanlarıdır. Bu değişiklikler, kapiller non-perfüzyon ve retina iskemisiyle bağlantılı ve proliferatif retinopati ile ilgilidir (2).

7. İntraretinal Mikrovasküler Anomaliler (İRMA): Kapiller yataktaki tüm patolojik değişiklikleri kapsar. Spesifik olarak arteriyol ve venüller arasındaki genişlemiş, kıvrımlı telanjiektazik kanallardır. Bunlar arterioller ve kapiller nonperfüzyon alanlarındaki ince kanla dolu damarlar olarak görülürler (2).

8. Neovaskülarizasyon: Non-proliferatif değişiklikler, arteriollerde nonperfüzyon ve anormal geçirgenlikle birlikte proliferatif retinopatiye (PDR) dönüşürler. Neovaskülarizasyon retina kapillerinin tıkanıklığının neden olduğu iskemiye cevap olarak vitreus kavitesine salınan vasküler endotelial büyüme faktörünün sebep olduğu retina ya da optik diskten yeni damarların oluşmasıdır (15).

9. Hemoraji: Kanamalar vitreus jeli içine olduğu kadar, hiyaloid arkası boşluğa da olabilirler. Yeni damarlar, sıklıkla arka hiyaloid yapışıktır ve retina yüzeyinde veya biraz önünde yerleşmiştir (16,17). Bu zayıf damarlar

üstündeki vitreus traksiyonu kanamalarına yol açar. Kan, retina ve dekole arka hiyaloid arasından akarak, retina önü veya subhiyaloid kanama şeklini alır ve kayık şeklinde görülür. Arka hiyaloid veya iç limitan membranın yırtılması ile kan vitreus içine girer. Bu kan zamanla rezorbe olur.

10. Traksiyonel Retina Dekolmanı (TRD): Optik diskteki neovaskülarizasyon veya retinanın diğer alanlarındaki neovaskülarizasyon ilerledikçe, yeni damarlara karışan fibröz proliferasyon meydana gelir ve arka vitreus yüzüne yapışır. Fibrovasküler kitlenin proliferasyonu ve büzülmesi ile birlikte vitreus jelinin de büzülmesi, traksiyonel retina dekolmanına yol açar.

Diyabetik Retinopatide Evreleme

Erken Tedavi Diyabetik Retinopati Çalışma Grubuna (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) göre diyabetik retinopatinin sınıflandırılması şöyledir (4);

Nonproliferatif Diyabetik Retinopati (NPDR)

A. Hafif NPDR

- En azından bir mikroanevrizma
- B, C, D, E de tanımlanan tablolar oluşmamıştır.

B. Orta NPDR

- Yumuşak eksuda, venöz boncuklanma, intraretinal mikrovasküler anomaliler (İRMA)
- C, D, E' de tanımlanan tablolar oluşmamıştır

C. Şiddetli NPDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur;

- Retinanın dört kadranda da hemoraji ve mikroanevrizma oluşumu
- İki veya daha fazla kadranda venöz boncuklanma oluşumu
- En az bir kadranda intraretinal mikrovasküler anomali (İRMA) oluşumu

Proliferatif Diyabetik Retinopati (PDR)

- i. Neovascularization of the disc (NVD) veya neovascularization elsewhere (NVE) bulunması
- ii. Preretinal veya vitreus içi kanama
- iii. Fibröz doku proliferasyonu oluşumu

D.Erken PDR

- Neovaskülarizasyon mevcuttur.
- E'de tanımlanan tablo oluşmamıştır.

E.Yüksek riskli PDR: Aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birisi mevcuttur.

- NVD'nin 1/3–1/2 optik disk alanı veya daha fazlası olması
- NVD'ye vitreus içi veya preretinal hemoraji eşlik etmesi
- NVE'nin 1/2 optik disk alanı veya fazlası olup beraberinde vitreus içi veya preretinal kanama olması

OKÜLER YÜZEY

Oküler yüzeyin üç komponenti bulunmaktadır:

- 1- Kornea
- 2- Konjonktiva
- 3- Gözyaşı film tabakası

Kornea

Pürüzsüz bir saydamlığa sahip olan kornea, şeffaf ve avasküler bir dokudur(18). Kornea histolojik olarak 5 tabakadan oluşur.

1) Epitel: Keratinize olmayan kornea epiteli yaklaşık olarak 35 µ kalınlığında olan, 5-6 katlı hücre tabakasından oluşur. Kornea epiteli mikroorganizma, yabancı cisim ve ilaçlara karşı güçlü bir bariyer oluşturur (19).

2) Bowman tabakası: Stromanın yüzeysel tabakasını temsil eden asellüler bir yapıdır. Hasar gördüğünde rejenerer olmaz (20).

3) Stroma: Kornea kalınlığının %90'ını oluşturan stroma, yaklaşık olarak 500 µ kalınlığındadır. Su oranı %78 olan stromanın, kuru ağırlığının %80'ini kollajen fibriller (tip I ve tip V), %15'ini ara madde ve %5'ini ise hücreler oluşturur. Stromanın hücresel kısmını kollajen lifler arasına sıkışmış, az sayıda ve yassı keratositler oluşturur. Stromanın ara maddesi keratan sülfat ve kondroidin sülfat bakımından zengindir (18, 21).

4) Descemet membranı: Kornea endotelinin bazal membranıdır. Ülserasyon ve yanıklarda korneal perforasyona en dirençli katmandır. Elastik olan descemet membranının arka kısmı yaralanmalardan sonra endotel tarafından tekrar salgılanabilir (18).

5) Endotel: Altıgen hücrelerin tek sıra dizilimlerinden oluşmuştur.

Kornea avaskülerdir. Sinirleri duyuşal sinirlerdir ve trigeminal sinirin oftalmik dalı ile uzun siliyer sinirler tarafından inerve edilir. Kornea cilde göre 400 kez daha fazla duyuşal inervasyona sahip olduğundan kornea epiteli hasarlandığında çok ciddi göz ağrısı meydana gelir (22). Kornea, damarsız olduğu için, metabolik ihtiyaçlarını limbal damarlardan, endotel aracılığıyla ön kamara sıvısından ve gözyaşından karşılamaktadır.

Konjonktiva

Konjonktiva ince, saydam müköz bir membrandır. Epitel ve stroma olmak üzere iki tabakadan oluşur. Konjonktiva epiteli limbus ve mukokütanöz bileşkede non-keratinize skuamoz yapıda olup, diğer bölgelerde non-keratinize kolumnar epitel yapısındadır (23). Oküler Pemfigoid, superior limbik keratokonjonktivit, vitamin A eksikliği, kimyasal hasarlar ve ciddi kuru göz olgularında konjonktiva keratinizasyonu gelişebilir (24,25).

Limbal bölge hariç tüm konjonktiva yüzey epitelinde, özellikle fornikslerde ve alt nazal bulber konjonktivada yoğun olmak üzere müsin salgılayan goblet hücreleri bulunur. Goblet hücrelerindeki müsin salgısı sempatik ve parasempatik uyarı ile ayarlanır. Yaşla birlikte veya bazı hastalıklara bağlı olarak goblet hücrelerinde kayıp görülebilir (21, 26).

Konjonktiva palpebral arter ve ön siliyer arter tarafından beslenir. Venöz drenaj ise üst ve alt oftalmik venle sağlanır. Lenfatik drenaj lateralde preaurikuler, medialde submandibuler lenf bezlerine olur. Duyusal inervasyonu ise trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla sağlanır (21).

Gözyaşı Film Tabakası

Gözyaşı; su, enzim, protein, immunglobulin, lipid, metabolit ve polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini ihtiva eden, karmaşık bir solüsyondur.

Gözyaşının fonksiyonları;

1-Refraktif etki: Sağlıklı görüş için gereken düzgün oküler yüzeyi sağlamak,

2-Nutrisyonel görevler: Oksijen ve bazı besinleri avasküler korneaya taşıyarak korneanın elektrolit içeriğini ve pH'sını düzenler

3-Koruyucu görevler: Fiziksel korunma ve antimikrobia koruma

4-Lubrikasyon

5-Lökositlerin korneaya ve konjonktivaya girişlerini sağlamak.

Gözyaşı içten dışa musin, aköz ve lipid olmak üzere 3 tabakadan oluşmaktadır (27).

a) Müsin tabaka: Gözyaşının en iç tabakasını oluşturur (27). Yüzeydeki kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin yüzeyini örter. Bu tabaka en çok konjonktivadaki goblet hücreleri tarafından salgılanmaktadır (28, 29). Müsin, karbonhidrat içeriği yoğun olan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Gözyaşındaki müsinler; transmembran ve salgılanan müsinler olmak üzere ikiye ayrılır (28, 29).

Transmembran müsinler, karboksi uçlarında, hidrofobik özellikte alan içerirler. Müsinlerin bu özelliği, konjonktiva ve kornea epitel hücrelerinin apikal yüzeyine tutunmalarını sağlar. MUC1, MUC4, MUC13, MUC15, MUC16 ve MUC17 transmembran müsinlerdir. MUC1 jel formundaki salgılanan müsinlerin kornea epiteli üzerine yayılmasının kolaylaştırır ve patojenlerin bağlanmasının engellenmesinde koruyucu görev alır (28,29). MUC4 Epitel hücrelerine tutunan transmembran müsinler, oküler yüzeyin üzerini örterler. Böylece, oküler yüzeyin hidrofilik özellik kazanması ve ıslanabilirliği sağlanırken, aynı zamanda patojenlere karşı bariyer oluşturulmuş olur (28-30). Salgılanan müsinler; goblet hücreleri tarafından üretilen MUC5AC başta olmak üzere müsin tabakasının jel kıvamını sağlar (31). MUC2, MUC5B ve MUC7 de salgılanan müsinlerdendir (28, 30). Salgılanan müsinler; polimerler oluşturarak, viskoelastik özellik kazanırlar. Böylece gözün açılıp kapanması sırasında oluşabilecek, oküler yüzey hasarı engellenmiş olur (29).

b) Aköz Tabaka: Kalınlığı 7–8 μ olan aköz tabakanın % 95'i esas gözyaşı bezinden, % 5'i ise yardımcı gözyaşı bezlerinden salgılanır. Toplam gözyaşı kalınlığının % 98'ini oluşturan aköz tabaka gözyaşı film tabakasının en kalın kısmını oluşturmaktadır. Su, elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, sitokinler, antibakteriyel moleküller içermektedir (27).

Aköz tabakanın fonksiyonları:

- 1- Avasküler kornea epiteline oksijen ulaştırmak
- 2- Epitel sağlığı için gerekli olan, uygun elektrolit bileşimini sağlamak
- 3- Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak
- 4- Kornea yüzeyindeki anlık düzensizlikleri ortadan kaldırmak
- 5- Gözyaşında oluşan debrisi yıkamak
- 6- Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemek
- 7- Hücre hareketini sağlayan bir ortam oluşturmaadır.(27,32)

c) Lipid Tabaka: Gözyaşının en dış kısmında yer alır. En önemli görevi; aköz tabakanın buharlaşmasına engellemektir (27). Lipid tabaka, esas olarak *meibomian* bezlerinde üretilmekle beraber, çok az miktarda *Zeiss* ve *Moll* bezlerinde de üretilmektedir (27). *Meibomian* bezleri sarı renkli, üzüm salkımı şeklinde 30-40 asinüsün aadığı tek bir kanal halinde; kirpik posterioruna ve mukokutanöz bileşkenin önüne aadılr (33). Bu bezlerde lipid üretilip kanallarda biriktirilir ve kırpma refleksi ile lipid salınımı gerčekleřir. Lipid tabaka, iki bölümden oluşmaktadır. Kalın olan dış bölüm; trigliseridler ve yaę esterleri gibi polar olmayan lipidlerden oluşur ve aköz tabakanın buharlaşmasını engeller. İnce olan iç bölüm ise polar lipidlerden oluşur ve sürfaktan özelliği ile aköz tabaka ile lipid tabaka arasındaki etkileşimi ve gözyaşı stabilitesini sağlamaktadır (34,50, 51).

Lipid tabaka oküler yüzey üzerinde yayıldığında gözyaşı filminin yüzey gerilimi azalır, böylece gözyaşı filmi içine su çekilmesine neden olarak gözyaşı filminin kalınlığı artar. Yüzey gerilimindeki azalma aynı zamanda göz kırpma sırasında lipidlerin yayılmasını sağlar. Lipid tabakanın çıkarılması gözyaşı filminin buharlaşmasına neden olur, gözyaşı filmi kırılma zamanı azalır ve gözyaşı ozmolaritesi artar. Gözyaşı ozmolaritesindeki artışın kuru göz patogeneziyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır (35, 36).

KURU GÖZ

Kuru göz için 'keratokonjonktivitis sikka', 'kuru göz sendromu' ve son yıllarda 'disfonksiyonel gözyaşı sendromu' gibi birkaç isim önerilmiştir. Kuru göz terimi hastalığı tam olarak tanımlamadığı ve bazı hastalarda primer olarak gözyaşı kalitesinde değişiklikler olduğu için onun yerine 'disfonksiyonel gözyaşı sendromu' ismi öne sürülmüştür (37).

Kuru göz 1995 yılında NEI (Ulusal Göz Hastalıkları Enstitüsü, National Eye Institute) tarafından gözyaşı yetersizliğine veya aşırı buharlaşmaya bağlı olarak gelişen, interpalpebral oküler yüzeyde hasara ve oküler rahatsızlık semptomlarına neden olan gözyaşı film bozukluğu olarak tanımlanmıştır (38).

2007 yılında Uluslararası Kuru Göz Çalışma Komitesi (International Dry Eye Workshop-DEWS) tarafından kuru göz için kapsamlı bir sınıflama sistemini de içeren çağdaş bir tanımlama bildirilmiştir. DEWS; hastalığın etyoloji, mekanizma ve şiddetini önemli parametreler olarak göz önüne alarak kuru gözü 'Gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu ve gözyaşı instabilitesi ile seyreden, göz yüzeyine zarar verme olasılığı olan, gözyaşı ve oküler yüzeyin çok etmenli bir hastalığıdır. Gözyaşı filminde osmolarite artışı ve oküler yüzey inflamasyonu ile birlikte.' şeklinde bir ifade ile tanımlamıştır(39).

Kuru göz hastalığı ile klinikte çok sık karşılaşılmakta ve Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda prevalansın % 5,7-9,8 ve erkeklerde % 3,9-7,67 olduğu bildirilmektedir (40, 41). Görülme sıklığı % 0.7 ile % 30 arasında değişmektedir. 65 yaş üstü popülasyonda daha fazla görülmekte ve ilerleyen yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2 kat hatta bazı toplumlarda 3 kat daha fazladır (42) .Otoimmün ve sistemik hastalıklarla beraberde görülmektedir.

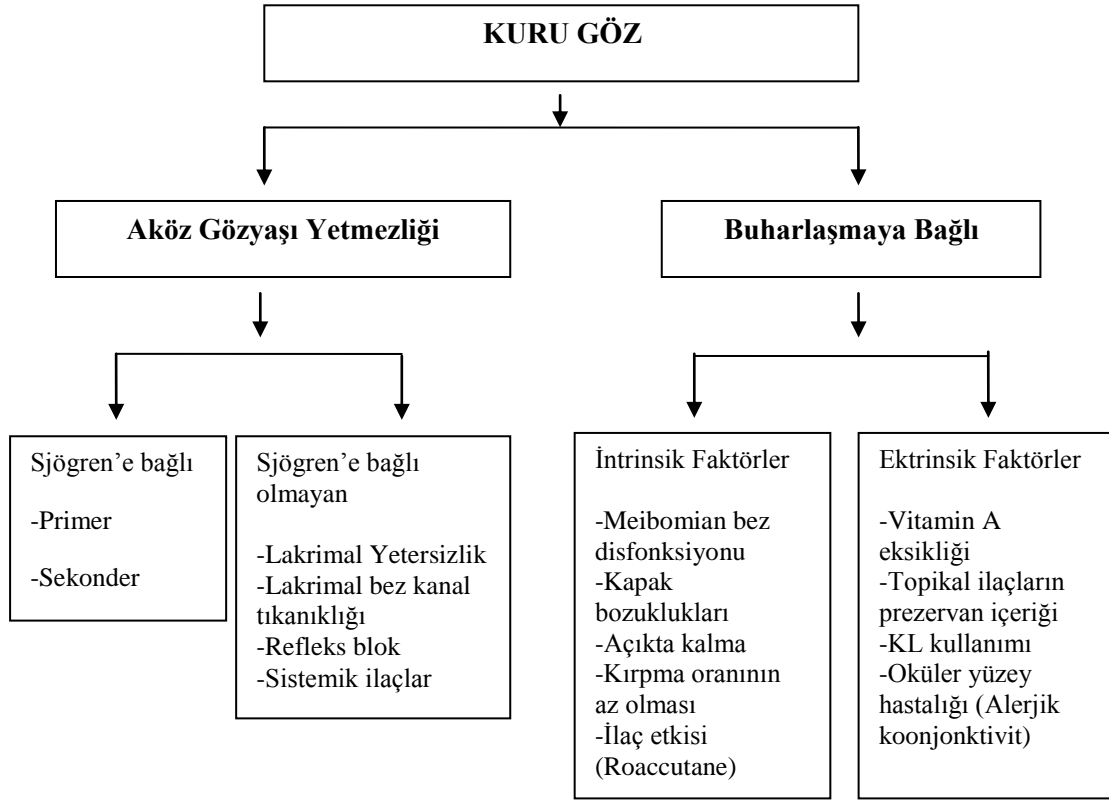
Patogenez

Lakrimal ve aksesuar bezler tarafından salgılanan aköz gözyaşının azalması 1960'lı yıllarda patogeneizde tek neden olarak düşünölmekteyken 1970'li yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda pemfigus gibi bazı olgularda, konjonktivadaki müsin salgılayan goblet hücrelerindeki azalmanın da gözyaşı stabilitesini bozarak kuru göze sebep olabileceği gösterilmiştir ve oküler yüzey epitelinin gözyaşı filmi stabilitesindeki önemi vurgulanmıştır (43,44, 45). Kronik inflamasyon diğer bir önemli faktördür (44, 46). Kuru göz hastalarının lakrimal bezlerinin lenfositler tarafından infiltre olduğu gösterilmiştir (47). İnflamasyonu başlatan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpma sırasında oluşan mikrotravma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve göz kapaklarından salınan proinflamatuvar maddelerdir. İnflamasyon başladıktan sonra, hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle, inflamasyon devam etmekte ve şiddetli kuru göz olgularında, inflamasyon giderek artmaktadır (48). Oküler yüzeydeki inflamasyon, epitelde skuamöz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücrelerinin kaybına sebep olmakta ve oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalmaktadır (48-49).

Etiyoloji ve sınıflandırma

Kuru göz, gözyaşının miktarındaki azalmaya, gözyaşının oküler yüzey üzerinde dağılımındaki bozukluğa, kornea epitelindeki düzensizliğe ve gözyaşı lipid bozukluklarına bağlı olarak gelişebilmektedir (43, 44, 50, 51, 27). Gözyaşı sekresyonunu azaltan nedenler lakrimal bez aplazisi, hipoplazisi gibi konjenital olabildiği gibi Sjögren hastalığında olduğu gibi edinsel de olabilmektedir (27). Korneanın gözyaşı ile yetersiz ıslanması; oküler pemfigoid gibi sistemik mukoza hastalıklarında görölen müsin eksikliğine bağlı da gelişebilmektedir (52, 53). 2007' de Dry Eye Workshop (DEWS) günümüze kadar elde edilen bilgileri derleyerek, yeni bilgiler

ışığında, etyoloji ve patogeneze bağımlı, güncellenmiş bir sınıflandırma oluşturmuştur (39). Şekil-1'de kuru göz sınıflandırılması gösterilmiştir.



Şekil-1: Kuru göz sendromunda etyopatogeneze dayalı sınıflandırma (DEWS 2007)

Klinik Bulgular

Kuru göz farklı hastalıklara ve durumlara bağlı olarak gelişebilmesine rağmen semptomlar ortaktır. Batma, yanma, yabancı cisim hissi, kızarıklık, kuruluk hissi, göz kapaklarında ağırlık hissi, kaşıntı, sabah gözleri açmakta güçlük, yoğun mukus salgınımı, görme keskinliğinde bulanıklık ve fotofobiyi içermektedir (54, 55). Azalmış gözyaşı hacmi ve akımı, interpalpebral boyanma, mat görünümlü kornea, ptozis, glob inflamasyonu, kornea ülseri, perforasyon gibi klinik bulgular ve komplikasyonlar görülebilmektedir. Bulguların şiddeti; zeminde yatan romatoid artrit, pemfigus ve akne rozasea

gibi sistemik hastalıklara ve allerjik konjonktivit, blefarit gibi oküler yüzey hastalıklarının varlığına göre farklılık gösterebilmektedir (50, 51, 53, 56, 57).

Tanı

Hastadan alınan hikaye, muayene ve laboratuvar bulguları ile konulmaktadır (43, 54, 55). Tanıda kuru göz semptomlarını sorgulayan çok sayıda anket geliştirilmiştir. Anketler; kuru gözün objektif klinik tanı yöntemleri ile beraber değerlendirilmelidir (58).

OSDI anketi sık kullanılan soru formlarından biridir. Bu ankette 12 adet soru ile semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulandığı için kuru gözün şiddeti belirlenebilir. OSDI anketi, tedaviye cevabının değerlendirilmesi ve hastalığın takibinde; hastalığın şiddetini derecelendirebildiği için oldukça faydalıdır (59).

Tanı için kullanılan önemli testler aşağıda açıklanmaktadır.

a) Schirmer testi: Kuru göz düşünülen hastalarda gözyaşı aköz üretimini ölçmek amacıyla kullanılmaktadır(43,54,60). Kapak manüplasyonu, biyomikroskopik muayene, anestezi veya boya damlatılması sonucu etkileyebileceğinden hastaya ilk önce bu test yapılmalıdır.

Schirmer 1 testi anestezi veya anestezi yapılabılır. Standart filtre kağıdı alt kapağın 1/3 orta ve 1/3 dış bileşke yerine kıvrılarak korneaya dokunulmadan alt fornikse yerleştirildikten sonra beş dakika (dk) beklenip kağıdın ıslanma miktarı mm cinsinden ölçülür.Anestezi yapılan Schirmer 1 testinde refleks sekresyon değerlendirilir, 10 mm ve altında olması patolojik kabul edilir.Anestezi yapılan Schirmer 1 testinde bazal sekresyon ölçülür, 5 mm ve altında olması patolojik olarak kabul edilir.

Schirmer 2 testi refleks gözyaşı sekresyonunu değerlendirmede uygulanan bir testtir, nazal mukoza pamuklu çubuklarla irrite edilir ve filtre kağıdındaki ıslanma miktarı 5 dakika sonra değerlendirilir.Sonuç 15 mm ve altında ise patolojik olarak kabul edilir (61).

b) Gözyaşı filmi kırılma zamanı: Bu test gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmekte ve mukusun yeterli miktarda ve kalitede olup olmadığını göstermektedir (43, 54). Anestezisiz olarak floresein solüsyon veya floresein emdirilmiş kağıtla gözyaşı boyandıktan sonra hastanın son göz kırpması ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki süre gözyaşı kırılma zamanıdır. Kırılma zamanınının 10 sn ve üzerinde ölçülmesi normal olarak değerlendirilmektedir (43, 54).

Kuru göz tanısında bazı vital boyalar kullanılmaktadır. Bu testlerle oküler yüzey harabiyeti araştırılır. Günümüzde bu amaç için kullanılan boyalar Floresein, *rose Bengal* ve *lissamin* yeşilidir.

c) Floresein: Floresein oküler yüzey hasarını göstermede sıkça başvurulan, büyük molekül ağırlıklı, hidrofilik, turuncu bir boyadır. Normalde sağlam epitelin sıkı bağlantılarını geçememektedir, ileri derecede kuru göz hastalığında bu sıkı korneal epitel hasarlanmakta ve karakteristik olarak diffüz veya punktat boyanma ortaya çıkmaktadır (62). Minimal irritasyon oluşturan floresein hastalar tarafından iyi tolere edilebilmektedir (62).

d) Lissamin Yeşili ve Rose Bengal: Lissamin yeşili sentetik olarak üretilmiş asidik, organik bir floresein türevidir. Boyama paterni Rose Bengal'e benzemektedir. Oküler hasarın gösterilmesinde korneal ve konjonktival boyama amacıyla kullanılmaktadır. Göz için hazırlanan dozlarında toksik, teratojenik ve kanserojen olmadığı bildirilmiştir (62). Lissamin yeşilinin gözlemlene zamanı ve derecelendirmesi çok hassastır ve değerlendirme boya uygulamasından bir ile dört dakika sonra yapılmalıdır (62). Değerlendirmede en iyi metod; kısık ışıkla başlanıp ışık şiddeti artırılarak lissamin yeşili tutulumunun en iyi gözlemlendiği ışık şiddetinde okumayı gerçekleştirmektir. Lissamin yeşili boyasının rose Bengal'den farkı iritan olmamasıdır. Rose Bengal skoru konjonktival bütünlüğü yansıtır. Gözyaşı film tabakasının devamsız olduğu bölgeleri belirler (62).

e) Gözyaşı osmolaritesinin tayini: Osmolarite normal gözlerde 303 – 305 mosm/l civarındadır. 316 mOsm/l' nin üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir (63). Gözyaşı örneği, gözyaşı menisküsünden mikropipetle alınır. Clifton donma noktası depresyonu osmometresi (Clifton depression of freezing point osmometer) ölçüm için kullanılır.

Osmolarite tayini için diğer bir yöntem; gözyaşının elektriksel iletkenliğini hesaplamaktır. Bu yöntem; sensör oküler yüzeye yerleştirilerek uygulandığı için daha invaziv bir yöntemdir. Gözyaşı osmolaritesi ölçümü; günümüzde kuru göz tanısında altın standart olarak belirlenmiştir, teknik imkanlar her yerde sağlanamadığı için kullanımı sınırlıdır.

e) İmpresyon sitolojisi: Kolay uygulanabilen, invaziv olmayan ve biyopsiye gereksinim göstermeksizin konjonktiva hücrelerinin incelenmesinde kullanılan bir yöntemdir (64, 65). İlk kez 1977 de Egbert ve arkadaşlarının basit konjonktiva biyopsisi olarak isimlendirdikleri bu teknikte selüloz asetatlı filtre kağıdı kullanarak konjonktiva yüzeyini değerlendirmişlerdir. Filtre kağıdı süngersi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Konjonktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı örnek alınımı sırasında bu boşluk sistemi içine bastırılmakta böylece filtre kağıdı ile yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir ilişki oluşturulmaktadır. Filtre kağıdı konjonktivaya 3-5 sn hafif bası yapıldıktan sonra kaldırılmakta, fiksasyon solüsyonları ile fikse edilmekte ve hematoksilin ve/veya PAS ile boyanıp lam lamel arasında ışık mikroskopunda incelenmektedir. Topikal anestezi kullanılması sonucu etkilememektedir. Bu yöntemle epitel hücrelerinin skuamöz metaplazi evresi ve goblet hücre yoğunluğundaki değişimler saptanabilmektedir (64, 65).

Laktoferrin, lizozim konsantrasyonundaki azalma, konfokal mikroskopi ile gözyaşı tabakasının incelenmesi, Florofotometre ve floresin gözyaşı temizlenmesi testleriyle gözyaşının dışı akımının azaldığının gösterilmesi, gözyaşı menisküs yüksekliğinin ölçülmesi gibi yöntemler de kuru gözün tanısında başvurulabilecek yöntemler arasında sayılır. (66, 67).

Tedavi

Oküler yüzey hastalıklarının tedavisindeki temel amaçlar; semptomların rahatlatılması, görme keskinliği ve yaşam kalitesinin artırılması, oküler yüzeydeki hasarın onarılması, gözyaşı filminin normal hemostatik seviyelere getirilmesi ve etyolojik nedenin iyileştirilmesidir (68).

A. Hasta eğitimi: Kuru göz tedavisinde ilk basamak; tedaviye uyumu sağlamak için hastanın hastalığı, tedavi seçenekleri, ağırlaştırıcı durumlar ve seyri konusunda bilgilendirilmesidir. Kuru göze yol açan durumlar ve kullanacağı ilaçlar hastaya anlatılmalı ve ortamın nemli tutulması, bilgisayar kullanımı sırasında ekranın göz hizasından aşağıda olması gibi düzenlemeler ve yaşam şekli değişiklikleri öğretilmelidir (69).

B. Tıbbi tedavi

- **Gözyaşı replasmanı:** Gözyaşı replasmanı ile oküler yüzey nemlenmesi sağlanmakta, gözyaşı osmolaritesi azaltılmaktadır. Gözyaşının replasmanı için kullanılan suni gözyaşı preparatları bileşim olarak doğal gözyaşını taklit ettiği düşünülmesine rağmen; suni gözyaşı preparatları, gözyaşının yapısından oldukça farklıdır (69). Gözyaşında yer alan su, tuz, hidrokarbon, protein, lipid molekülleri ve büyüme faktörleri suni gözyaşı preparatlarında bulunmamaktadır. Dezavantajları etki sürelerinin kısa oluşu ve prezervan içeren preparatların yüzey epiteline toksik etkisi nedeniyle günde dört seferden fazla kullanılamamasıdır (70).

- **Antiinflamatuvar ajanlar:**

i. Topikal siklosporin(CsA):immünmodülatör bir ajandır. CsA'nın lakrimal bezde ve konjonktivadaki lenfositlerin apoptozisini indüklediği, lakrimal bez ve konjonktiva epitel hücrelerinde apoptozisi baskıladığı ve inflamasyonu geriletmediği bildirilmiştir. Topikal siklosporin tedavisi sonrası hastaların konjonktiva biyopsilerinde goblet hücre yoğunluğunda artma ve proinflamatuvar sitokinlerde azalma saptanmıştır (46, 71).

ii. **Topikal kortikosteroidler:** Kuru gözde gelişen inflamasyonun azaltılmasında faydalı olabilmektedir. İnflamatuvar olayların neden olduğu orta ve ileri derecede kuru gözü olan hastalarda akut dönemde irritasyona bağlı semptomların düzeltilmesi amacıyla kullanılabilir, ancak uzun süreli kullanımda yan etkiler nedeniyle tercih edilmemektedir (72).

- **Mukolitik ajanlar:** N-Asetil sistein ve bromheksin hidroklorid gözyaşında aşırı müsin birikimini eriterek korneanın ıslanmasını artırır. N-Asetil sistein bazı hastalarda gözde yanma ve irritasyona sebep olabilmekte ve kolayca kontamine olabilmektedir (66).

- **Gözyaşı kaybının önlenmesi:** Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda geçici oklüzyon (punktum tıkaçları, doku yapıştırıcıları, yüzeyel koter uygulaması) veya kalıcı oklüzyon (vertikal kanaliküle koter uygulaması, argon lazer punktoplasti, punktumun konjonktivayla örtülmesi) yöntemlerine başvurulabilmektedir. Oklüzyon ile kuru göz semptomları ve suni gözyaşı ihtiyacı azalmaktadır. Punktum tıkaçlarının kullanımı; punktum ektropiyumu, gözyaşı kanal ya da kesesinin enfeksiyonu, blefarit ve nazolakrimal kanal tıkanıklığının olması durumlarında önerilmemektedir (35, 50, 51).

- **Otolog serum:** Hastanın kan örneğinden elde edildiği ve steril tutulması zor olduğu için kullanım süresi kısadır. Bu nedenlerle, pratikte kullanımı sınırlıdır. İçerdiği epitel gelişimini destekleyen maddeler sayesinde; iyileşmeyi hızlandırmaktadır. Özellikle persistan epitel defekti olan seçilmiş olguların tedavisinde iyi bir seçenektir (73).

- **Cerrahi tedavi:** Maksimum tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda, cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Bu yöntemler; lakrimal drenaj sistem tıkaçları, diğer gözden otojen konjonktiva transplantasyonu, otojen mukoza transplantasyonu, amniyotik membran transplantasyonu, kapak aralığını daraltan cerrahiler, otolog submandibuler bez transplantasyonu, sublingual bez transplantasyonudur. Cerrahi yöntemler genel olarak komplikasyon yönetiminde tercih edilmektedir(66).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan çalışma onayı alınmasını takiben (Karar No: 20.09.2010/05 sayı) Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde, Eylül 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında değerlendirilen 60 TipII DM'lu hasta çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 20 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm hastalara aydınlatılmış onam formu okutulduktan sonra yazılı olarak izinleri alındı.

DM dışında sistemik hastalığı, gözyaşı üretimini etkileyecek ilaç kullanımı öyküsü (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar vs.), oküler cerrahi veya travma öyküsü, oküler yüzey düzensizliğine sebep olacak ek patolojisi (pteryjium, semblefaron, entropium, lagoftalmus, korneal distrofiler, geçirilmiş korneal patolojiler, geçirilmiş keratit, korneal ektaziler vs), nazolakrimal kanal tıkanıklığı ve gebeliği bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara görme keskinliği, göz içi basıncı ölçümü, ön ve arka segment muayenesini içeren tam bir oftalmolojik muayene yapıldı. Kontrol grubunda açlık kan şekeri düzeyi, diyabetik retinopatilerde ise HbA1C düzeyleri ölçüldü. Çalışma grubundaki hastalar diyabetik retinopati evresine göre NPDR (n=20), PDR (n=20) olan ve DR bulunmayan (n=20) hastalar olarak 3 alt gruba ayrıldı. Olguların tüm muayene ve parametre ölçümleri aynı hekim tarafından yapıldı.

Oküler yüzeyin değerlendirilmesi amacıyla sırasıyla şu yöntemler kullanıldı: OSDI skorlaması, GKZ ölçülmesi, floresein ile korneal boyanmanın skorlanması, Lissamin yeşili ile konjonktival boyanmanın skorlanması, Schirmer I testi ve impresyon sitolojisi için konjonktival örnek alınması. Gözyaşı fonksiyon testleri, sonuçlarda etkilenme olmaması için ortalama 10 dakika ara ile yapıldı.

OSDI (Ocular Surface Diseases Index) Skorlaması

Skorlama sistemi ile, kuru göz hastalığında görülebilecek oküler irritasyon semptomları değerlendirildi. OSDI skorlama sistemi 12 sorudan ve üç bölümden oluşmaktaydı: oküler semptomlar, görme ile ilgili fonksiyonlar ve çevresel tetikleyici faktörler. İlk bölümde 5, ikinci bölümde 4, üçüncü bölümde ise 3 soru bulunmakta idi. Her bölümdeki oküler semptomlar, sıklığına göre 0–4 arası puanlandırıldı (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Görme ile ilgili fonksiyonları ve çevresel tetikleyici faktörleri içeren, ikinci ve üçüncü bölümde, eğer hasta sorgulanan durumlar ile hiç karşılaşmamış ise cevap geçersiz sayıldı. Skorlama, hastanın cevapladığı sorulardan aldığı puan toplamının 25 ile çarpılıp; daha sonra geçerli soru sayısına bölünmesi ile bulundu. [Toplam puan x 25 /geçerli soru sayısı] işlemi ile 0–100 arası değişen OSDI skoru elde edildi. (Tablo 1)

Tablo 1: OSDI skorlaması

OSDI SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						A <input type="text"/>
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						B <input type="text"/>
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						C <input type="text"/>
D için A, B ve C'yi toplayınız (D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						D <input type="text"/>
Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)						E <input type="text"/>
OSDI = (D x 25) / E						<input type="text"/>

GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI

Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü için, topikal anestetik madde kullanılmaksızın, floresein emdirilmiş kağıt (Bio Glo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) salinle ıslatılarak, ilk damla boşa akıtıldıktan sonra kalan boya kullanılmak üzere kağıt alt fornikse değdirildi. Hastanın 3-4 kez gözünü kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlandı (43, 54). Yarıklı lamba mikroskopunda, mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatma ile gözyaşı filmi incelendi. Son göz kırpmasından sonra ilk kuru nokta görülene kadar geçen süre saptandı. Ölçüm üç kez tekrarlanıp ortalama değer alındı. Sonuçlar en kısa süreye sahip göz esas alınarak hasta takip formuna saniye olarak kaydedildi. Gözyaşı kırılma zamanı 10 saniye altında olanlar kuru göz olarak kabul edildi.

OKÜLER YÜZEY BOYANMASI

Korneal vital boyanma testlerinin derecelendirilmesi; yarıklı lamba mikroskobu kullanılarak $\times 16$ büyütmede, $\times 10$ okülerle eşit aydınlatma altında ve aynı gözlemci tarafından yapılmıştır. Tüm korneal yüzeyi değerlendirebilmek için üst göz kapağının hafifçe yukarıya kaldırılmasına özen gösterilmiştir. Temporal interpalpebral konjonktival boyanma değerlendirilirken, hastadan yatay planda nazale doğru bakması istenmiştir (74).

Derecelendirme paneli hekimin hasta muayenesi sırasında rahatlıkla görebileceği bir mesafeye konmuştur. Böylece gözlemci panelle hasta gözündeki görünümü rahatlıkla karşılaştırabilir pozisyona gelmiştir. Derecelendirme yapılırken boya tutan noktaların sayısı değil boyanma derecesinin numarası kaydedilmiştir. Boya tutulum derecesini standardize edebilmek için Oxford derecelendirme şemasından faydalanılmıştır (74). Şekil-2 de Oxford derecelendirme şeması gösterilmiştir.

PANEL	EVRE	SÖZEL KARŞILIĞI
A	0	Boyanma Yok
B	I	Minimal Boyanma
C	II	Hafif Boyanma
D	III	Orta Boyanma
E	IV	Belirgin Boyanma
>E	V	Şiddetli Boyanma

Şekil-2: Oxford şeması ile korneal ve konjonktival boyanmanın derecelendirilmesi

FLORESEİN İLE KORNEAL BOYANMA

Floresein ile korneal boyanma ölçümü için gözyaşı kırılma zamanı ölçümünden sonra kornea yüzeyi yarıklı lamba mikroskopunda mavi kobalt filtre kullanılarak geniş aydınlatmayla incelendi. Korneal boyanmanın sağlıklı değerlendirilebilmesi için üst göz kapağı hafifçe yukarı kaldırıldı. Oxford şemasından da faydalanarak korneal boya tutulumu boyanma yok, minimal boyanma var, hafif derecede boyanma var, orta derecede boyanma var, belirgin boyanma var, şiddetli derecede boyanma var olarak değerlendirildi ve fazla boyanmanın görüldüğü göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedildi (62, 74).

LİSSAMİN YEŞİLİ İLE KONJONKTİVAL BOYANMA

Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma testi için %0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak lokal anestezi sağlandıktan sonra salinle ıslatılan lissamin yeşili emdirilmiş kağıtlar (Lissamine green sterile strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) , hastadan aşağıya doğru bakması istenip üst bulber konjonktivaya damlatıldı. Hastanın gözünü 3-4 kez kırpması istenerek lissamin' in yayılması sağlandı (62). Bir ila dört dakika arasında süre geçtikten sonra yarıklı lamba mikroskobunda sarı ışık kullanılarak, boyanmanın en iyi gözlendiği ışık şiddetinde, geniş aydınlatma ile her iki gözün temporal konjonktiva kadranında değerlendirme yapıldı. Oxford şemasından faydalanılarak konjonktival boya tutulumu boyanma yok, minimal boyanma var, hafif derecede boyanma var, orta derecede boyanma var, belirgin boyanma var, şiddetli derecede boyanma var olarak değerlendirildi ve fazla boyanmanın görüldüğü göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedildi (62, 74).

SCHIRMER TESTİ

Schirmer testi için standart Schirmer filtre kağıdı (Tear Flo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, USA) topikal anestetik damlatıldıktan sonra alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt fornixe yerleştirildi. Filtre kağıdının korneaya değmemesine dikkat edildi. Hastalara başlarını dik ve gözlerini açık tutmaları, gerektiğinde gözlerini kırabilecekleri söylendi. Beş dakika sonunda kapak kenarından itibaren ıslanan kısım mm olarak ölçülüp hastaların iki gözü arasında en düşük *Schirmer* test değeri ölçülen göz esas alınarak hasta takip formuna kaydedildi (43, 54, 60).

KONJONKTİVAL İMPRESYON SİTOLOJİSİ

Konjonktival İmpresyon sitolojisi örnekleri; önceki test değerlerine bakılarak floreseinle korneal boya tutulumu en yoğun ve Schirmer test değeri

en düşük olan gözden, eğer her iki gözde boya tutulum yoğunluğu aynı ise sağ gözden, % 0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak topikal anestezi sağlandıktan sonra alındı (64, 65, 75). Por büyüklükleri 0.022 ile 0.025 mikrometre (μm) olan sellüloz asetat filtre kağıtları (Sartorius, 11107-50-N) temporal interpalpebral konjonktiva için 3 mm en, 4 mm boy olacak şekilde dikdörtgen olarak kesildi. Uygun boyutta hazırlanmış filtre kağıdı dışsuz bir penset yardımıyla mat yüzeyi limbusa 2 mm uzaklıkta olacak şekilde temporal bulber konjonktivaya 3-5 sn bastırılıp yapıştığı konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra fiksasyon solüsyonuna alınıp, buzdolabında +4 derecede saklandı (65).

Fiksasyon ve Boyama

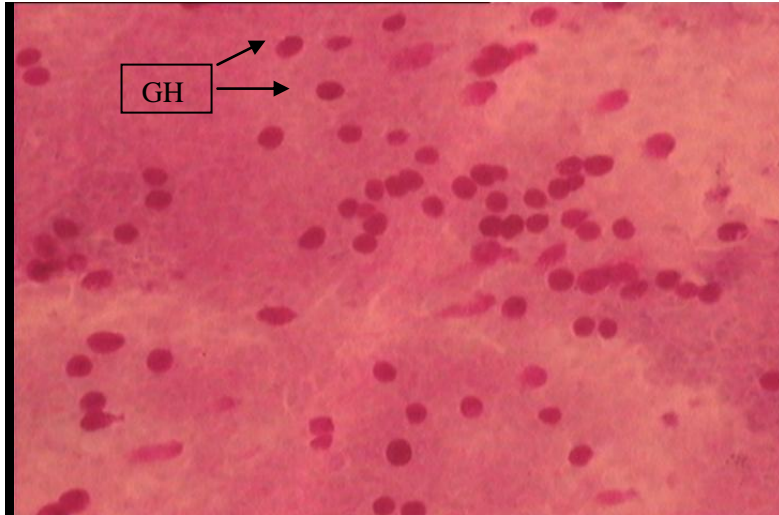
Islanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjonktiva epitel örneği taşıyan filtre kağıtları, fiksasyon amacı ile örnekler karışmayacak şekilde ve hücre örnekleri yukarı bakacak şekilde, içlerinde % 70'lik etil alkol, % 37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranındaki karışımı içeren flakonlarda fikse edilerek, +4°C'de buzdolabında saklandı. Örnekler, flakon şişelerden kaşelerin içine aktarıldıktan sonra, aşağıda belirtilen basamaklar özenle uygulanarak Periodic Acid Schiff (PAS)-Hemalun ile boyandı (65).

1. Distile su ile yıkama (5 dk.)
2. % 0,5 periyodik asit ile oksidasyon (3-5 dk)
3. Distile su ile yıkama (5 dk)
4. Schiff reaktifi ile boyama (3-4 dk)
5. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
6. Hemalun ile boyama (2 dk)
7. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
8. Asit alkolde çalkalama (1 dk)
9. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
10. % 1'lik amonyaklı su (2 dk)
11. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
12. Distile su ile yıkama (2 dk)

13. % 95'lik alkol (1 dk)
14. % 95'lik alkol (1 dk)
15. % 100'lük alkol (1 dk)
16. % 100'lük alkol (1 dk)
17. Ksilol (1 dk)
18. Ksilol (1 dk)
19. Entellan ile kapama

Işık Mikroskopunda İnceleme ve Değerlendirme:

Preparatlar boyama işleminden sonra ışık mikroskopunda değerlendirildi. Işık mikroskopunda konjonktival goblet hücrelerinin görünümü Şekil-3'te gösterilmiştir. Konjonktival goblet hücrelerin sayımı için örneklerden rastgele 5 alan seçilerek 10X büyütmede 500×500mikrometrekare alana düşen goblet hücreleri sayıldı (76). Sayım 5 komşu mikroskop alanında gerçekleştirildikten sonra ortalama değer alınıp 500×500 mikrometrekare alana düşen goblet hücre sayısı hesaplandı (76). Hazırlanan preparatlar aynı zamanda Nelson evrelemesi kullanılarak evre 0-1-2-3 olarak evrelendirildi (65). Nelson evreleme sistemi Tablo-2'de açıklanmıştır.



Şekil-3: İmpresyon sitolojisi yöntemi ile alınan ve PAS-Hemalun boyanmış konjonktival goblet hücrelerinin görünüm

Tablo-2 : Konjonktival impresyon sitolojisi *Nelson* evreleme sistemi

EVRE	AÇIKLAMA
Evre 0	Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır nükleus büyük ve bazofiliktir. N/S oran: 1/2'dir. Goblet hücreleri sayıca fazla, yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS (+) sitoplazmalıdır.
Evre 1	Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonaldır. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus büyümeye başlamıştır. N/S oran: 1/3'tür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen büyüklükleri aynı, dolgun ve oval, PAS (+) sitoplazmalıdır.
Evre 2	Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldır. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. N/S oran: 1/4 - 1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış, küçülmüş ve kaybolmaya başlamıştır. Hücresel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS (+) boyanma vardır.
Evre 3	Epitel hücreleri çok büyük ve poligonaldır. Renkleri açıktır ve katlanmalar gösterir. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. N/S oran: 1/6'dan büyüktür. Goblet hücreleri çok az ya da tamamen kaybolmuştur.

N/S: nükleoplazmik/sitoplazmik

PAS: Periodic Asid Schiff

Kullanılan İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi için *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 14.0. for windows* bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama \pm standart deviasyon (SD) şeklinde belirtildi. İstatistiksel yöntem olarak *Mann Whitney U* testi, iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Ki- kare testi ve *Spearman* korelasyon katsayısı kullanıldı. Yüzde 95 güven aralığında $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 60 diyabetik hasta ve 20 sağlıklı erişkin dahil edildi. Çalışma grubunu, diyabeti olan ancak retinopatisi bulunmayan 20 göz, non-prolif DR bulunan 20 göz, prolifer DR bulunan 20 göz oluşturmakta olup kontrol grubunda ise 20 sağlıklı gönüllünün 20 gözü bulunmaktaydı.

Olguların Cinsiyete Göre Dağılımları

Çalışmaya 41 erkek ve 39 kadın olgu dahil edildi. Cinsiyet oranlarının gruba göre dağılımı tablo-3'te verilmektedir. Grupların cinsiyet açısından dağılımları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 3: Olguların cinsiyete göre dağılımları.

Cinsiyet	Kontrol n (%)	DRP yok n (%)	NPDR n (%)	PDR n (%)
Kadın	10 (50)	9 (45)	9 (45)	11 (55)
Erkek	10 (50)	11 (55)	11 (55)	9 (45)
Toplam	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)

$p > 0.05$

Çalışma Gruplarının Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımları

Çalışmaya alınan 80 olgunun yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımı aşağıdaki tabloda verilmektedir (Tablo 4). Karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($p > 0.05$).

Tablo 4: Çalışma grupların yaş ortalamalarına göre dağılımları.

Yaş (yıl)	Kontrol (n=20)	DRP yok (n=20)	NPDR (n=20)	PDR (n=20)
Ortalama- Standart sapma	49.75±6.5	55.55±9.1	56.26±8.9	55.45±7.8
Minimum- Maksimum	41-64	43-70	40-70	42-70

p>0.05

Çalışma Gruplarının OSDI Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil olan dört grubun OSDI skorum ortalamaları aşağıdaki tabloda (Tablo 5) gösterilen şekilde karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (p>0.05).

Tablo 5: Çalışma grupların OSDI skorumlamasına göre karşılaştırılması

OSDI	Kontrol(n=20)	DRP yok (n=20)	NPDR (n=20)	PDR(n=20)
Ortalama- Standart sapma	0.62±1.5	3.12±4.8	4.12±6.1	4.32±5.6
Maksimum- Minimum	0-4.16	0-14.20	0-19.44	0-15.90

p>0.05

Çalışma Gruplarının Schirmer 1 Skorlarının Karşılaştırılması

Her dört grubun schirmer 1 testi ortalamaları karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile NPDR ve PDR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların schirmer 1 skorlarının karşılaştırılması

Schirmer 1 (mm / 5 dk)	Kontrol (n=20)	DRP yok(n=20)	NPDR(n=20)	PDR (n=20)
Ortalama- Standart sapma	14.45±1.82	12.10±3.05	8.15±4.01	7.80±4.03
Maksimum-Minimum	10-18	6-18	3-15	2-15

(p<0.05)

Grupların Schirmer 1 skorlarına Göre Kuru Göz Sıklığının Karşılaştırılması

Her dört grubun Schirmer I test sonuçlarına göre mutlak kuru göz (≤ 5 mm / 5 dk) ve mutlak kuru göz olmayanların (≥ 5 mm / 5 dk) karşılaştırılmaları aşağıdaki gibidir (Tablo 7). Mutlak kuru göz oranı bakımından kontrol grubu ile NPDR ve PDR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p<0.05)

Tablo 7: Gruplara göre kuru göz sıklığının karşılaştırılması.

Schirmer 1	Kontrol n (%)	DRP yok n (%)	NPDR n (%)	PDR n (%)
0–5 mm / 5 dk.	0	0	8 (40)	7 (35)
5 mm / 5 dk ve üstü	20 (100)	20 (100)	12 (60)	13 (65)
Toplam	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)

(p<0.05)

Olguların Gözyaşı Kırılma Zamanlarının (GKZ) Karşılaştırılması

Her dört grubun GKZ'ları ölçülerek ortalamaları ve standart sapmaları karşılaştırıldı (Tablo 8). Yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar

arasında anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol ve DRP si olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken kontrol ile NPDR ve PDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p<0.05$).

Tablo 8: Olguların gözyaşı kırılma zamanlarının (GKZ) karşılaştırılması.

GKZ(sn)	Kontrol (n=20)	DRP yok (n=20)	NPDR (n=20)	PDR (n=20)
Ortalama- Standart sapma	9.80±2.1	8.55±2.3	6.45±3.0	6.30±2.6
Maksimum- Minimum	6-14	3-13	2-12	2-12

($p<0.05$)

Olguların GKZ'na Göre Kuru Göz Sıklığının Karşılaştırılması

Her dört gruptaki normal (> 10 sn) ve anormal (≤ 10 sn) GKZ oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 9). Normal ve anormal GKZ'lerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında PDR grubundaki anormal değerlerin fazlalığı (%95) dikkat çekmekle birlikte her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($P>0.05$).

Tablo 9: Olguların GKZ'na göre kuru göz sıklığının karşılaştırılması.

GKZ	Kontrol n (%)	DRP yok n (%)	NPDR n (%)	PDR n (%)
GKZ 0–10 sn	13 (65)	17 (85)	18 (90)	19 (95)
GKZ > 10 sn	7 (35)	3 (15)	2 (10)	1 (5)

($P>0.05$)

Olguların Oxford Skorlamasına Göre Floreseinle Yapılan Korneal Boyanmalarının Karşılaştırılması

Her dört gruba ait gözlerin kornealarının floreseinle boyanma skorlaması ve oranları aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 10). Korneal boyanmada Oxford skarlama metodu esas alındı. Floreseinle yapılan korneal boyanmanın gruplar arası karşılaştırmasında kontrol grubu ile NPDR ve PDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Boyanma oranı şiddetinin retinopati şiddetiyle istatistiksel olarak paralellik gösterdiği görüldü.

Tablo 10: Olguların floreseinle yapılan korneal boyanmalarının karşılaştırılması

Boya (Floresein)	Kontrol n (%)	DRP yok n (%)	NPDR n (%)	PDR n (%)
Yok	19 (95)	12 (60)	12 (60)	9 (45)
Minimal	1 (5)	7 (35)	5 (25)	8 (40)
Hafif	0	1 (5)	2 (10)	3 (15)
Orta	0	0	1 (5)	0
Belirgin	0	0	0	0
Şiddetli	0	0	0	0
Toplam	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)

($p<0.05$)

Olguların Oxford Skorlamasına Göre Lissamin Yeşili İle Yapılan Konjonktival Boyanmalarının Karşılaştırılması

Her dört gruba ait gözlerin Oxford skarlama metodu esas alınarak değerlendirilen konjonktival lissaminle boyanma skorlaması ve oranları aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 11). Gruplar arası karşılaştırmada; lissaminle yapılan konjonktival boyanmanın DM'li hastalarda

daha fazla olduğu; ayrıca boyanma oranı şiddetinin retinopati şiddetiyle de istatistiksel olarak paralellik gösterdiği görüldü ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Olguların Lissamin yeşili ile yapılan konjonktival boyanmalarının karşılaştırılması

Boya (Lissamin)	Kontrol n (%)	DRP yok n (%)	NPDR n (%)	PDR n (%)
Yok	20 (100)	9 (45)	6 (30)	7 (35)
Minimal	0	6 (30)	9 (45)	8 (40)
Hafif	0	5 (25)	4 (20)	2 (10)
Orta	0	0	1 (5)	3 (15)
İleri	0	0	0	0
Şiddetli	0	0	0	0
Toplam	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)

$p<0.05$

Olguların Konjonktival İmpresyon Sitolojilerinin Hücre Yoğunluğuna Göre Karşılaştırılması

Her üç diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu konjonktival impresyon sitolojisi goblet hücre yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p<0.05$). Diyabetik hasta grupları kendi içinde goblet hücre yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber diyabetik retinopati şiddeti arttıkça konjonktival hücre sayısında azalma olduğu görüldü.(Tablo 12)

Tablo 12: Olguların goblet hücre sayılarının karşılaştırılması

Goblet hücre sayısı	Kontrol (n=20)	DRP yok (n=20)	NPDR (n=20)	PDR (n=20)
Ortalama- Standart sapma	115±42.5	73±23.4	60±32.8	43±20.2
Minimum- Maksimum	63-224	45-123	20-131	12-87

$p<0.05$

Olguların Konjonktival İmpresyon Sitolojilerinin Nelson Evrelemesine Göre Karşılaştırılması

Diyabetik hasta grupları ile kontrol grubu konjonktival impresyon sitolojisi *Nelson* evreleme düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diyabetik hasta grupları kendi içinde konjonktival impresyon sitolojisi *Nelson* evreleme düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla beraber diyabetik retinopati şiddeti ile Nelson evreleme skorları arasında paralellik olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların Nelson evrelemesine göre karşılaştırılması.

Nelson Evrelemesi	Kontrol n (%)	DRP yok n (%)	NPDR n (%)	PDR n (%)
Evre 0	19 (95)	6 (30)	6 (30)	1 (5)
Evre 1	1 (5)	10 (50)	9 (45)	9 (45)
Evre 2	0	4 (20)	5 (25)	7 (35)
Evre 3	0	0	0	3 (15)

$p<0.05$

TARTIŞMA

DM, oküler yüzey hastalıklarına yol açabilen temel risk faktörlerinden biridir (89). DM'nin retinopati ve katarakt gibi iyi bilinen oküler komplikasyonları dışında özellikle gözyaşı film tabakası ve oküler yüzey üzerindeki etkisi ile ilgili son 20 yılda önemli bulgular elde edilmiştir (81). DM'li olgularda oküler yüzeyle ilgili en sık karşılaşılan klinik bulgular azalmış gözyaşı sekresyonu, gözyaşı düzensizliği, azalmış korneal hassasiyet, konjunktivada azalmış goblet hücre sayısı, skuamöz metaplazi ve gözyaşı film tabakasının lipid katmanında azalmadır (88).

Diyabet ve kuru göz ilişkisi daha önce birçok çalışmaya konu olmuştur. Diyabetik hastalarda görülen gözyaşı kompozisyonunun normal kontrollerden ve farklı nedenlere bağlı kuru göz hastalarından farklı olduğu, ayrıca bu değişikliklerin DM süresiyle korele olduğu gösterilmiştir(77).

Diyabetik hastalarda kuru göz semptomlarının sıklığı, gözyaşı film stabilitesi, gözyaşı üretim miktarı, gözyaşı içeriğindeki değişiklikler, bu değişikliklerin diyabetin süresi ve retinopatiyle ilişkisi gibi birçok parametre araştırılmıştır ancak sonuçların ciddi farklılıklar göstermesi nedeniyle diyabet ve kuru göz ilişkisi hala araştırılmakta olan bir konudur.

Diyabetik hastalarda oküler yüzey ve gözyaşı değişikliklerinin şu mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir:

- 1-Kronik hiperglisemi
- 2-İnsülin fonksiyonunda bozukluk
- 3-Korneal sinir hasarı

Bu mekanizmaların doku hasarı ve inflamasyonu tetikleyerek etki ettiği ileri sürülmektedir(6). Diyabetik hastalarda kuru gözün en temel sebebi lakrimal bez disfonksiyonuna bağlı gelişen gözyaşı salgılanma miktarındaki azalmadır. DM'lilerde hiperglisemi; TNF- α ve IL 1 β gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırarak lakrimal bez disfonksiyonuna neden olur. Ayrıca hiperglisemide oluşan oksidatif stres, artan AGEs birikimi ve NF-k β salınımindaki artış lakrimal bezde inflamasyon ve hücre içi biyokimyasal mekanizmaların bozulmasına neden olarak gözyaşı sekresyonunda azalma ve kuru göze yol açmaktadır.

Lakrimal bez disfonksiyonu sebeplerinden biri de DM de görülen periferik dokulardaki insülin direncidir. Bilindiği gibi insülinin hedef dokularda metabolik ve mitojenik etkileri vardır. Hücrelerdeki protein sentezine, enerji depolanmasına ve besin akışına etki eder. Bu nedenle oluşan insülin direnci lakrimal bez hücrelerinde metabolizmayı ve büyümeyi olumsuz etkileyerek gözyaşı salgısında azalma yapar ve neticede kuru göze neden olur (78, 79).

DM'nin gözyaşı miktarında azalma yapmasının bir başka nedeninin hipergliseminin oluşturduğu oksidatif stresin hücre hasarı ve ekzokrin bez disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir (80).

Goebbels ve ark.nın çalışmasında 86 tip 1 DM hastası, gözyaşı film kırılma zamanı, Schirmer testi, gözyaşı florofotometrisi ve konjonktival impresyon sitolojisi ile kuru göz açısından değerlendirilmiştir(82). Hastaların tamamı en az 30 yıllık diyabet öyküsü olan, oküler lazer öyküsü ve proliferatif DR bulunmayan diyabetik hastalardan oluşmaktadır. Çalışma sonucunda, diyabetik hastalar ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu arasında, kuru göz semptomları, gözyaşı film stabilitesi ve florofotometri ile ölçülen bazal gözyaşı miktarında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Refleks gözyaşı

ölçümü ise diyabetik hastalarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır(82). Bu durumun diyabetiklerde azalmış korneal hassasiyet ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (83).

Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile non proliferatif diyabetik retinopatili ve proliferatif diyabetik retinopatili hastalar karşılaştırıldığında gözyaşı film kırılma zamanı, anestezi (bazal) Schirmer 1 testi, konjonktival impresyon sitolojisi değerlendirilmesinde goblet hücre sayısında azalma ve Nelson skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Akıncı ve ark.'nın çalışmasına 10 yılın üzerinde DM süresi olan ve açlık kan şekeri regüle olan 18 Tip1 ve 2 DM hastası dahil edilmiştir(84). Oküler lazer uygulanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma sonucunda hiçbir hastada kuru göz saptanmamış ancak çalışma hastalarının %22,2'sinde kuru göz semptomları bulunduğu görülmüştür(84). Çalışma grubuyla kontrol grubu arasında kuru göz semptom sıklığı, bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı film stabilitesi açısından fark saptanmazken refleks gözyaşı salgısındaki fark anlamlı bulunmuştur(84).

Çalışmamızda diyabetik hastalarda gözyaşı film kırılma zamanı ve Schirmer değerleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük çıkmıştır ($p<0.05$). Çalışmamızda, diyabetik hastaların %25 inde Schirmer testinde düşüklük saptanmış, bu hastaların ancak yarısında kuru göz semptomları bulunduğu görülmüştür.

Kaiserman ve ark., prospektif bir kohort çalışmasında geniş bir diyabetik hasta grubundaki oküler lubrikasyon kullanımını, genel popülasyondaki lubrikasyon kullanımı ile kıyaslamıştır(81). 50 yaş üstü 22 382 diyabetik hastayı içeren çalışmada, yaş ve cinsiyet uyumu yapıldıktan sonra diyabetik

hastalardaki lubrikasyon kullanım oranı (%20.6), genel popülasyona (%13.8) göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır(81). Oküler lubrikasyon kullanımı, kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur(81). Diyabette görülen kuru gözde, otonom nöropatinin, lakrimal bezin mikrovasküler yapısındaki hasar ile birleşerek lakrimal bez fonksiyonunu bozduğu ileri sürülmüştür. Diyabette kullanılan ilaçların da kuru göz tablosunu ağırlaştırabileceği belirtilmiştir(81).

Çalışmanın metodolojisi gereği, kullanılan lubrikasyona bakarak kuru göz hastalarının saptanmasının, azalmış korneal hassasiyet nedeniyle şikayeti olmayan ve lubrikasyon kullanmayan, nörotrofik korneası bulunan diyabetik kuru göz hastalarının atlanmasına sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle çalışmadaki kuru göz oranının %20.6'dan daha fazla olabileceği belirtilmiştir(81).

Bizim çalışmamıza metodoloji gereği topikal ilaç kullanmayan diyabetik hastalar dahil edildiğinden lubrikasyon kullanımı ile kuru göz arasındaki ilişki hakkında yorum yapılamamaktadır. Ancak bizim çalışmamızda diyabetik hastalarda kuru göz oranı paralel olarak %25 bulunmuştur.

Nepp ve ark. 72 diyabetik hastada kuru göz bulguları ile DR ilişkisini incelemişlerdir(85). Bu amaçla Schirmer, gözyaşı film kırılma zamanı, lipid tabaka kalınlığı, korneal boyanma ve korneal hassasiyet ölçümü yapılmıştır(85). Çalışmada DR ile kuru göz arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(85). Lazer yapılan hastalarda korneal hassasiyetin azaldığı, lazer yapılmayanlarda ise normal olduğu görülmüştür.

Lazer yapılmayan ve normal korneal hassasiyete sahip hastalarda da kuru göz görülmesinin, diyabetik kuru gözde, lazerin uzun süreli sinirlere zarar vermiş olması dışında mekanizmaların da bulunduğunu göstermektedir. (86).

Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da kuru göz saptanan hastaların yalnızca yarısında lazer öyküsü bulunmaktadır. Bu nedenle diyabetik hastalarda saptanan kuru gözün sadece lazerle ilişkilendirilmesi doğru değildir

Nepp ve ark. hastaların %43'ünde kuru göz semptomu, %13.8'inde ciddi kuru göz semptomu görülmüştür(85). DR'si olan kuru göz hastalarında oküler lubrikan kullanımının, başka nedenlere bağlı kuru göz hastalarından daha az olduğu görülmüştür(85). Bunun diyabetik nöropatiye sekonder korneal hassasiyet azalmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda ise diyabetik hastaların %40'ında kuru göz semptomu, %73.3'ünde düşük GKZ, %25'inde 5 mm'in altında Schirmer skoru saptanmıştır. Schirmer skoru 5mm'in altında olan 15 hastanın ancak 6'sının semptomatik olduğu ve semptomatik olan hastaların hiçbirinin topikal lubrikasyon kullanmadığı görülmüştür. Bu nedenle, diyabetik hastalarda kuru göz bulgularının ve tedavisinin, semptomlardan bağımsız olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Nepp ve ark.nın çalışmasında kuru göz şiddetiyle DR evresi ilişkili bulunmuştur(85). Bizim çalışmamızda da, kuru göz şiddetiyle DR evresi, önceki çalışmayla benzer şekilde ilişkili bulunmuştur.

Yu ve ark., daha önce lazer uygulanmamış 70 non-proliferatif, 63 proliferatif diyabetik retinopati hastasında kuru göz bulgularını araştırmışlardır(87). Gözyaşı filmi kırılma zamanı ve Schirmer skorları, proliferatif DR grubunda, NPDR ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(87). Korneal fluoresein boyanma skorları, PDR grubunda diğerlerine oranla yüksek saptanmıştır. NPDR ile kontrol grubu Schirmer ve

boyanma skorları açısından kıyaslandığında, 2 grup arasındaki fark yine anlamlı bulunmuştur(87). Hastaların yaklaşık yarısında kuru göz semptomları bulunduğu, %63'ünde gözyaşı filmi kırılma zamanı, %48'inde Schirmer skorunda düşüklük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, diyabetik hastalarda kuru göz sıklığının diyabetik olmayanlara göre daha fazla olduğu ve kuru göz şiddetinin DR şiddetiyle korele olduğu belirtilmiştir(87).

Bizim çalışmamızda ise GKZ ve Schirmer skorları NPDR ve PDR grubunda diyabetik retinopatisi olmayan grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.Paralel şekilde korneal fluoresein boyanma skorları NPDR ve PDR grubunda diyabetik retinopatisi olmayan grup ve kontrol grubuna oranla yüksek saptanmıştır.Hastaların %40' ı semptomatik olup, %73.3'ünde düşük GKZ, %25'inde düşük Schirmer skoru ölçülmüştür.

Doğru ve ark. çalışmasında, diyabetik hastaların %78'inde kuru göz semptomu, %69.3'ünde düşük GKZ, %22.7'sinde 5mm'nin altında Schirmer skoru saptanmıştır(88). Bizim çalışmamızda ise diyabetik hastaların %40'ında kuru göz semptomu, %73.3'ünde düşük GKZ, %25'inde 5 mm'in altında Schirmer skoru saptanmıştır.

Skuamoz metaplazi, goblet hücre kaybı, gözyaşı miktar ve kalitesindeki azalma diyabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuş ancak bu parametreler DM süresi ve evresi ile ilişkili bulunmamıştır(88). Bizim çalışmamızda goblet hücre kaybı, diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ancak önceki çalışmadan farklı olarak bu fark, DR evresi ile ilişkili bulunmuştur.

Doğru ve ark. çalışmasında periferik nöropatisi, düşük korneal hassasiyeti ve kötü diyabetik regülasyonu olan kişilerde GKZ ve Schirmer

skorlarının daha düşük, skuamoz metaplazinin daha fazla olduğu izlenmiştir(88). Periferik nöropatisi olan hastalarda korneal hassasiyetin de düşük olması nedeniyle, korneal nöropatinin, diyabetik periferik distal nöropatinin bir uzantısı olabileceği öne sürülmüştür(88). Schirmer skorlarının periferik nöropatisi ve kötü glisemik kontrolü olan kişilerde daha düşük olmasının, lakrimal bez innervasyonunu etkileyen bir nöropati ya da lakrimal bez sekretuar fonksiyonlarını etkileyen glisemik fluktuasyonlar sonucunda ortaya çıkabileceği düşünülmüştür(88).

Periferik nöropatisi ve kötü glisemik kontrolünün, diyabetik hastalarda kuru göz gelişiminde, DM süresi ve evresine göre daha etkili olduğu, tedavide de oküler lubrikasyon yerine, konjonktiva epiteline yönelik tedavi verilmesinin müsin salgısını arttırarak, gözyaşı film stabilitesi üzerine daha etkili olacağı belirtilmiştir(88).

Bizim çalışmamızda HbA1C ile Schirmer skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hba1C ile kuru göz arasında bir ilişki saptanmayan bir başka çalışma da Nepp ve ark.'na aittir(85). Bu durum, HbA1C nin metabolik hasar açısından bir prognostik faktör olduğu, dokularda ortaya çıkacak diyabetik hasarı gösteren bir işaret olmadığı, kuru gözün de metabolik değişimden çok doku hasarı ile ilişki olduğu görüşü ile açıklanmaya çalışılmıştır(85).

Moss ve ark.nın çalışmasında kuru göz oranı diyabetik hastalarda %18.1, kontrol grubunda ise %14.1 olarak saptanmıştır(89). Diyabetik hastalarla, kontrol grubu arasında kuru göz oranı arasında fark olmayan bir başka çalışma da Ergin ve ark.'na aittir(90). Bu çalışmada, Tip 2 DM bulunan 86 hastada kuru göz bulgularını araştırmışlardır. GKZ, diyabetiklerin %33.13'ünde, sağlıklı kontrollerin ise %21.12'sinde 10sn'nin altında, Schirmer, diyabetiklerin %37.79'unda, sağlıklı kontrollerin ise %28.87'sinde

10mm'nin altında saptanmıştır(90). Çalışma grubuyla kontrol grubu arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. Çalışmada, DM hastalarının DR evresi, lazer uygulanıp uygulanmadığı, DM süresi belirtilmemiştir(90).

Bizim çalışmamızda ise, GKZ, diyabetiklerin %73'ünde, sağlıklı kontrollerin ise %20'sinde 10sn'nin altında, Schirmer, diyabetiklerin %40'ında 5mm'nin altında saptanmıştır, sağlıklı kontrollerin ise hiçbirinde düşük Schirmer skoru izlenmemiştir. Diyabetik hastaların GKZ ve Schirmer skorlarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu izlenmiştir.

Diyabetik hastalarda kuru gözün araştırıldığı Schultz ve ark.nın yaptığı bir başka çalışmada, Schirmer skoru, hastaların %46,8'inde düşük bulunmuştur(91). Hastaların %18,2'sinde korneal hassasiyette azalma saptanmıştır. Korneal hassasiyette azalma olan hastaların %59,3'ünde Schirmer düşük çıkmıştır. (91)

Inoue ve ark., 114 diyabetik hastada keratoepitelyopati bulgularını araştırmışlardır(92). Keratoepitelyopati insidansını, diyabetik hastalarda %22.8, kontrol grubunda ise %8.5 olarak saptamışlardır(92).Bizim çalışmamızda keratoepitelyopati insidansı, diyabetik hastalarda %19.5, kontrol grubunda ise %5 bulunmuştur. GKZ, diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır. Korelasyon analizine bakıldığında ise, en önemli faktörün gözyaşı lipid tabakasının durumu olduğu, korneal hassasiyet, DM süresi, DR evresi, HbA1C ve GKZ, korneal yüzey hasarı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmamıştır(92).

Konjonktival impresyon sitolojisi sonucunda, diyabetik hastalarda artmış konjonktival metaplazi saptanmıştır(82). Bu durumu açıklamak için çeşitli düşünceler öne sürülmüştür. İleri azalmış refleks gözyaşı salgısının, kronik

konjonktival yüzey hasarına sebep olabileceğidir. İkinci hipotez, diyabetik hastalarda gözyaşı film içeriğinin değişmesi nedeniyle trofik özelliğini kaybetmesi ve kronik konjonktival hasara yol açmasıdır((82). Üçüncü hipotez ise diyabetik hastalarda görülen oküler yüzey problemlerinin, gözyaşı miktar, stabilite ve içeriğinden bağımsız olarak, bir primer oküler yüzey hastalığı veya konjonktival epitelyum hücrelerindeki metabolik değişikliklere bağlı olmasıdır (82).

Doğru ve ark.nın çalışmasında skuamoz metaplazi ve goblet hücre kaybı, diyabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı bulunmuş ancak bu parametreler DM süresi ve evresi ile ilişkili bulunmamıştır(88).

Bizim çalışmamızda ise goblet hücre kaybı, diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ve bu fark DR evresi ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik bulgular geniş farklılık gösterse de DM'li olgular oküler yüzeye ilgili genellikle yanma, batma, kuruluk ve yabancı cisim hissi gibi şikayetler ile başvurabilmektedir. Fakat oluşan periferik nöropati ve korneal sinir hasarı oküler yüzeydeki patolojilerden kaynaklanan semptomlara karşı toleransa neden olur. Bu durum klinik durumu daha da ağırlaştırabilir(93, 94).

OSDI (Ocular Surface Of Disease Index) 12 sorudan oluşan ve oküler yüzeye ait semptomları değerlendiren standart bir araçtır. Özellikle kuru göz tanısının konulması ve hastalığın takibinde oldukça güvenli olarak kullanılabilir.

Özcura ve ark. (95) OSDI skoru ile GKZ arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Başka bir deyişle; OSDI skoru şiddetinin GKZ'nın

azalmasına bağlı olduğu belirlenmiştir. Bu alışmada OSDI skoru ile schirmer I testi arasında ise anlamlı bir korelasyonun bulunamamış olması; oküler yüzey rahatsızlıkların en önemli sebebinin GKZ'deki azalma olduğunu dşndrmştir.

Schiffman ve ark. (59) OSDI skoru ile kuru göz testleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Yapılan bu çalışmada; sağlıklı kişilerdeki OSDI skorlaması ile Schirmer I testi ve GKZ arasında negatif korelasyon, Lissamin yeşili ve floreseinle yapılan boyanma skoru ile de pozitif bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Karşılaştırmalarda OSDI skoru sadece Schirmer I testi ile anlamlı olarak korelasyon göstermiştir.. Aynı alışma, kuru göz tanılı ve Schirmer I testi değeri 10 mm ve altındaki olgularda yapıldığında ise; OSDI skorlaması ile diğer kuru göz testleri arasındaki korelasyonun daha da belirginleştiği ve istatistiksel olarak anlamlı hale geldiği grlmştir (59).

Bizim alışmamızda OSDI skorlaması kontrol grubunda $0,62\pm 1,5$, diyabetik retinopatisi olmayan hasta grubunda $3,12\pm 4,8$, non proliferatif diyabetik retinopatisi olan grupta 4.1 ± 6.1 ve proliferatif diyabetik retinopatisi olan hasta grubunda 4.3 ± 5.6 olarak tespit edildi. Retinopati şiddeti arttıķa OSDI skorunun arttığı görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

DM'li hastalarda kuru göz ve oküler yüzey hasarına rağmen OSDI skorunda anlamlı fark saptanmaması diyabetin önemli bir komplikasyonu olan nöropatiye bağlandı. Oküler yüzeyde oluşan hasara rağmen diyabetik hastalarda semptomlarda azalma ve semptomlara karşı tolerans olduğu saptandı. Bu nedenle gruplar arasında anlamlı bir farkın olmaması beklenen bir sonuçtu ve bu durumun literatür sonuçlarıyla da uyumlu olduğu görüldü.

Bu sonuçlar, DM'li olguların yakınmaları yok ya da düşük olsa bile oküler yüzey hasarı ve kuru göz açısından değerlendirilmeleri gerekliliğini ortaya koymaktadır.

SONUÇLAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan bu çalışmada diabetes mellitus hastalığının oküler yüzey üzerine etkileri ve kuru göz parametreleri incelenmiş olup elde ettiğimiz veriler şu şekildedir;

1) Çalışma grupları ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

2) DM'li olgularda gözyaşı fonksiyonu testlerinden Schirmer I ve GKZ değerlerinde azalma, floreseinle korneal boyanma testi ile lissamin yeşili ile konjonktival boyanma oranında artış kaydedildi. Bu sonuçlar DM'li olgularda kuru göz insidansının ve oküler yüzey hasarının yüksek olduğunu göstermektedir

3) Non-proliferatif veya proliferatif diyabetik retinopatisi gelişmiş ileri dereceli ve uzun süreli DM'li olgularda gözyaşı filmi ve gözyaşı fonksiyon testleri önemli derecede bozulmaktadır.

4) Diyabetik retinopatili olgularda kuru göz gelişiminde cinsiyet açısından fark olmadığı görüldü.

5) HgA1C düzeyi ile kuru göz sıklığı ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$)

6) Çalışma grupları ve kontrol grubu; konjonktival impresyon sitolojisi goblet hücre yoğunluğu ve Nelson evrelemesi açısından kıyaslandığında; istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$).

Sonuç olarak bu bulgular eşliğinde; DM'li hastaların diyabetik retinopati tanısı ve tedavisi için yapılan göz dibi muayenesinin yanısıra, oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonları açısından da rutin olarak sorgulanıp muayene edilmeleri gerekmektedir.

ÖZET

Diabetik retinopatili hastalarda oküler yüzey sağlığı ve kuru göz

Dr. Filiz Yıldızkaya

Çalışmamızda diyabetik retinopatili hastalarda oküler yüzey sağlığının değerlendirilmesi ve kuru gözün araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya diyabeti olan 60 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturan diyabetik hastalar, diyabetin evresine göre diyabetik retinopati (DRP) bulunmayan, non-proliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) bulunanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışma ve kontrol grubu, *Schirmer* test skoru, gözyaşı kırılma zamanı değerleri, floreseinle korneal boyanma, *lissamin* yeşiliyle konjonktival boyanma evreleri, impresyon sitolojisi yöntemiyle bakılan goblet hücre yoğunluğu ve metaplazi skorları açısından kıyaslandı. Ek olarak diyabetik retinopatinin evresi ile kuru göz arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma grubunun %40'ında kuru göz semptomu, %25'inde düşük *Schirmer* skoru (<5mm/5dk), %73'ünde düşük gözyaşı kırılma zamanı (<10 sn) saptandı. *Schirmer* 1 skoru çalışma grubunda $9.35 \pm 4.1SD$, kontrol grubunda $14.45 \pm 1.8SD$; GKZ çalışma grubunda 7.10 ± 2.8 sn, kontrol grubunda ise 9.80 ± 2.1 bulundu. Keratoepitelyopati oranı çalışma grubunda % 19.5, kontrol grubunda ise %5 bulundu.

Diyabetik retinopati evresi ile kuru göz şiddeti *schirmer* 1 skoru, GKZ, fluoresceinle korneal boyanma, *lissamin*le konjonktival boyanma, konjonktival goblet hücre sayısı bakımından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile diyabetik retinopati bulunmayan hasta grubu arasında fark saptanmazken kontrol grubu ile NPDR ile PDR bulunan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Sonuç olarak NPDR ve PDR'si gelişmiş olan uzun süreli DM'lu olgularda gözyaşı fonksiyon bozuklukları ve oküler yüzey değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle DM'lu hastaların göz muayeneleri göz dibi ile sınırlı kalmayıp oküler yüzey ve gözyaşı değerlendirilmesini de içermelidir.

SUMMARY

Ocular Surface Health and Dry-Eye in Diabetic Retinopathy Patients

Dr.Filiz Yaldızkaya

The purpose of our study was to assess ocular surface health and dry eye in diabetic retinopathy patients.

60 diabetic patients and 20 healthy control subjects were enrolled in the study. The study group was divided into three groups according to the retinopathy status as diabetic patients with no retinopathy, with non-proliferative retinopathy and proliferative retinopathy. Schirmer scores, tear film break up time (BUT), corneal fluorescein staining, conjunctival lissamine-green staining, goblet cell density and conjunctival metaplasia by impression cytology were compared between the study group and the control group. The association between dry eye and diabetic retinopathy stages was also assessed.

We observed dry-eye symptoms in 40% of the patients, low Schirmer scores in 25% of the patients (<5mm/5min) and low tear film BUT in 73% of the patients (<5sec). It was found out that the Schirmer scores and tear film BUT were $9,35\pm 4,1$ and $7,10\pm 2,8$ sec in the study group whereas $14,45\pm 1,8$ and $9,80\pm 2,1$ in the control group respectively. Keratoepitheliopathy rate was 19.5% in the study group and 5% in the control group.

The differences in Schirmer scores, tear film break up time (BUT), corneal fluorescein staining, conjunctival lissamine-green staining, goblet cell density and conjunctival metaplasia by impression cytology were statistically significant between the study groups with retinopathy (non-proliferative

retinopathy and proliferative retinopathy) and the control group but was not significant between the study group with no retinopathy and the control group.

In conclusion, non-proliferative and proliferative patients develop functional disorders in tear film and ocular surface. Therefore, it is suggested that DM patients should be observed not only for retinopathy, but also for tear film and ocular surface health.

KAYNAKLAR

1. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 412–419.
2. Ciulla TA, Amador AG, Ztnman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26: 2653–2664.
3. *Diabetes Care* ,January 2010 vol. 33 no. Supplement 1 S62-S69
4. Özcura F, Helvacı MR. Diabetik retinopati ve medikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2006;15: 132–139.
5. Bayraktar Z. Diabetik retinopati epidemiyolojisi. 2.Baskı. İstanbul: Dilek Ofset; 2000.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 520–526.
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102: 527–532.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329: 977–986.
9. Cai XL, Wang F, Ji LN. Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Chin Med J (Engl)* 2006;119: 822–826.
10. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113: 601–606.

11. Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, Kramer M, Weinberger D, Schindel B, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology* 1996;103: 1815–1819.
12. Wu M, Chen Y, Wilson K, Chirindel A, Ihnat MA, Yu Y, et al. Intraretinal leakage and oxidation of LDL in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49: 2679–2685.
13. Fulcher T, Griffin M, Crowley S, Firth R, Acheson R, O'Meara N. Diabetic retinopathy in Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1998;82: 407–409.
14. The ETDRS Group: Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiography and other retinal characteristic at baseline. Report no: 19. *Arch Ophthalmol* 1995;13: 1144–1155.
15. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26: 275–278.
16. Dubey AK, Nagpal PN, Chawla S, Dubey B. A proposed new classification for diabetic retinopathy: the concept of primary and secondary vitreopathy. *Indian J Ophthalmol* 2008;56: 23–29.
17. Singh R, Ramasamy K, Abraham C, Gupta V, Gupta A. Diabetic retinopathy: an update. *Indian J Ophthalmol* 2008;56: 78–88.
18. Bengisu Ü. *Göz Hastalıkları*. Palme Yayıncılık:Ankara, 1998;69-86.
19. Tripathi CR, Thalam KV, Cibis GW, Kadron HR. Biochemistry and metabolism. In: Denny M, Taylor F, eds. *Basic and Clinical Science and Course: Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology: San Francisco, 1999-2000:310-5.
20. Kanski JJ. *Klinik Oftalmoloji*. Editör: Orağlı KM. Kanski Klinik Oftalmoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 55–93.
21. Nishida T. Basic Science: Cornea and Sclera and Ocular Adnexia Anatomy, Biochemistry, Physiology and Biomechanics. In: Krachmer HJ, Mannis JM, Holland JE, eds. *Cornea*. Elsevier Mosby: Philadelphia, 2005;3-43.

22. Özçetin H.Klinik Göz Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi: İstanbul, 2003;39-102
23. Holly FJ.Tear film physiology.Int Ophthalmol Clin 1987;27(1):2-6
24. Nelson JD, Wright JC.Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease.Arch Ophthalmol 1984;102(7):1049-51
25. Natadisastra G,Wittpenn JR, West KP, Sommer A.Impression cytology for detection of vitamin a deficiency.Arch Ophthalmol 1987; 105(9):1224-8.
26. Sansoy N.Konjonktiva Hastalıkları.In:Aydın P, Akova AY, eds.Temel Göz Hastalıkları.Güneş Kitabevi:Ankara, 2001;125-46
27. Tu EY, Rheinstrom S. Kuru göz. Editör: Bavbek T. Yanoff Oftalmoloji. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık, 2007: 520–526.
28. Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface. Cornea 2002;21: 17–22.
29. Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8: 477–483.
30. Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. Exp Eye Res 2004;78: 379–388.
31. Jumblatt MM, McKenzie RW, Jumblatt JE. MUC5AC mucin is a component of the human precorneal tear film. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40: 43–49.
32. McClellan KA. Mucosal defence of the outer eye. Surv Ophthalmol 1997;42: 233–246.
33. Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. Cornea 2002;21: 70–74.
34. Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. Curr Eye Res 2003;26: 89–94.
35. Driver PJ, Lemp MA. Meibomian gland dysfunction. Surv Ophthalmol 1996;40(5):343-67
36. Gilbard JP, Rossy SR, Heyda KG.Tear film and ocular surface changes after closure of the meibomian gland orifices in the rabbit.Ophthalmol 1989;96(8):1180-6.
37. Behrens A, Doyle JJ, Stern L, Chuck RS, McDonell PJ, Azar DT, et al.Dysfunctional tear syndrome:A Delphi approach to treatment recommendations.Cornea 2006;25(8):900-7

38. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995;21(4):222-32.
39. Lemp MA, Baudouin C, Baum J, Dogru M, Foulks GN, Kinoshita S, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of definition and classification subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92.
40. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 318–326.
41. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, Sullivan DA. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127: 763–768.)
42. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:723–8.
43. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008;14: 79–87.
44. Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 211–220.
45. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, Gao J, Mircheff AK, Pflugfelder SC. The pathology of dry eye: The interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1998;17: 584–589.
46. Perry HD, Donnenfeld ED. Topical 0.05% cyclosporine in the treatment of dry eye. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5: 2099–2107.
47. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, Ngo M, Tieu DD, Chan CC, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjogren's and non-Sjogren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43: 2609–2614
48. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 203–210.
49. Ralph RA. Conjunctival goblet cell density in normal subjects and in dry eye syndromes. *Invest Ophthalmol* 1975;14: 299–302
50. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol* 2008;43: 170–179.
51. Mcculley JP, Shine WE. Changing concepts in the diagnosis and management of blepharitis. *Cornea* 2000;19: 650–658.

52. Kinoshita S, Kiorpes TC, Friend J, Thoft RA. Goblet cell density in ocular surface disease. A better indicator than tear mucin. *Arch Ophthalmol* 1983;101: 1284–1287.
53. Yaylali V, Ozyurt C. Comparison of tear function tests and impression cytology with the ocular findings in acne rosacea. *Eur J Ophthalmol* 2002;12: 11–17.
54. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 221–226.
55. Wilson SE, Stulting RD. Agreement of physician treatment practices with the international task force guidelines for diagnosis and treatment of dry eye disease. *Cornea* 2007;26: 284–289.
56. Dogru M, Ozmen A, Ertürk H, Sanli O, Karatas A. Changes in tear function and the ocular surface after topical olopatadine treatment for allergic conjunctivitis: an open label-study. *Clin Ther* 2002;24: 1309–1321.
57. Hu Y, Matsumoto Y, Dogru M, Okada N, Igarashi A, Fukagawa K, et al. The differences of tear function and ocular surface findings in patients with atopic keratoconjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. *Allergy* 2007;62: 917–925.
58. Tong L, Saw SM, Lamoureux EL, Wang JJ, Rosman M, Tan DT, et al. A questionnaire-based assessment of symptoms associated with tear film dysfunction and lid margin disease in an Asian population. *Ophthalmic Epidemiol* 2009;16: 31–37.
59. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615–21.
60. Serin D, Karsloğlu S, Kyan A, Alagöz G. A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia eyes open or closed?. *Cornea* 2007;26: 903–906.
61. McGill J. The Tear Film in Health and Disease. In: Easty DL, Smolin G, eds. *External Eye Disease*. Butterworth-Heinemann corp: London, 1985;106–28.
62. Kim J. The use of vital dyes in corneal disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11: 241–247.
63. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent value for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:4309–15.
64. Calonge M, Diebold Y, Sáez V, Enríquez de Salamanca A, García-Vázquez C, Corrales RM, et al. Impression cytology of the ocular surface: a review. *Exp Eye Res* 2004; 78: 457–472.

65. Soker S. İmpresyon sitolojisi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007;34: 220–225.
66. Zilelioğlu G, Hoşal BM. Kuru göz tanı ve tedavisindeki son gelişmeler. *T Klin Oftalmolji* 2004;13: 54–58.
67. Yokoi N, Komuro A, Maruyama K, Kinoshita S. New instruments for dry eye diagnosis. *Semin Ophthalmol* 2005;20: 63–70.
68. Jackson WB. Management of dysfunctional tear syndrome: A Canadian consensus. *Can J Ophthalmol* 2009;44(4):385-94.
69. Calonge M. The treatment of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;45: 227–239.
70. Albietsz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res* 2001;22: 8–18.
71. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea* 2008;27: 64–69.
72. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* 2003;136: 593–602.
73. Tsubota K, Goto E, Fujita H, Ono M, Inoue H, Saito I, et al. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjogren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1999;83: 390–395.
74. Bron AJ, Evan VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dr eye tests. *Cornea* 2003;22:640-650.
75. McKelvie P. Ocular surface impression cytology. *Adv Anat Pathol* 2003;10: 328–337.
76. Adiguzel E, Duzcan SE, Akdogan I, Tufan AC. A simple low-cost method for two dimensional microscopic measuring and stepping on the microscopic plate. *Neuroanatomy* 2003;2:6-8.
77. Grus FH, Augustin AJ, Evangelou NG, Toth-Sagi K: Analysis of tear protein patterns as a diagnostic tool for the detection of dry eyes. *Eur J Ophthalmol* 1998; 8:90-97.
78. Alves M, Carvalheira JB, Módulo CM at al. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71:96–103.

79. Alves M, Calegari VC, Cunha DA, et al. Increased expression of advanced glycation endproducts and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* 2005; 48:2675–81.
80. Stoljwijk TR, Van Best JA, Lemkens HH, et al. Determination of basal tear turnover in insulin dependent diabetes mellitus. Patients by fluorophotometry. *Int ophthalmol* 1991; 15:900–4.
81. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am Ophthalmol* 2005;139:498-503.
82. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84:19- 21.
83. Draeger J. Corneal sensitivity. Measurement and clinical importance. Heidelberg: Springer, 1984:58–65.
84. Akıncı A, Acaroğlu G, İleri D. Reflex and basal tear secretion and tear film stability in diabetic patients. *Turkiye Klinikleri J ophthalmol* 2007, 16.
85. Nepp J, Abela C, Polzer I, Derbolav A, Wedrich A: Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2000; 19: 487–491.
86. Riss B, Binder S. Corneal sensitivity after photocoagulation for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1981;217:143–7.
87. Yu. L, Chen X, Qin G, et al. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy *oftalmologica* 2008; 222:224–291.
88. Dogru M, Katakami C, Inoue M: Tear function and ocular surface changes in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001; 108: 586–592.
89. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264-8.
90. Ergin A, Bayraktar MZ, Yıldırım RC ve ark. Tip II diabetes mellituslu hastalarda gözyaşı fonksiyon testleri. *Ret-vit* 2001; 9:37–44.
91. Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA, et al. diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:180-99.
92. Inoue K, Kato S, Ohara C, Numaga J, Amano S, Oshika T: Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy. *Cornea* 2001; 20: 798–801.

93. Ishida N, Rao GN, del Cerro M, Aquavella JV. Corneal nerve alterations in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1380–4.

94. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Altered epithelial-basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:537–40.

95. Özcura F, Aydın S, Helvacı M, et al. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry eye. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007;15:389–393.