

Diyabetik Hastalarda Sodyum Hiyaluronat İçeren Göz Damlasının Gözyaşı Fonksiyonlarına Etkisi

The Efficacy of Sodium Hyaluronate Eye Drops on Tear Functions of Diabetic Patients

Dr. Pınar ÇOBAN,^a
Dr. Çiğdem Ülkü CAN,^a
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ,^a
Dr. Mehmet Ragıp EKMEKÇİ^a

^a3. Göz Kliniği,
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 25.05.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Pınar ÇOBAN
Ulucanlar Göz Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
3. Göz Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
pinarcoban82@hotmail.com

ÖZET Amaç: Diyabetik hastalarda gözyaşı fonksiyonlarındaki bozulmaya bağlı yabancı cisim hissi, yanma batma gibi kuru göze bağlı yakınmalar sık görülür. Yapılan çalışmalar gözyaşı fonksiyon bozuklukları olan hastalarda sodyum hiyaluronatın semptom ve bulgularda düzelme sağladığı saptanmıştır. Bu çalışmada Tip 2 Diabetes mellitus (DM)'u olan hastalarda sodyum hiyaluronat (%0.2) içeren suni gözyaşı damlasının gözyaşı fonksiyonlarına etkisini araştırdık. **Gereç ve Yöntemler:** Tip 2 diyabeti olan 42 hastanın 84 gözü çalışmaya alındı. Hastaların tümüne bir ay süreyle günde 4 kez bir damla sodyum hiyaluronat (%0.2) içeren suni gözyaşı uygulandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm hastalara flöresein ve lisamin yeşili ile kornea-konjonktiva boyaması yapılarak bulgular Oxford şemasına göre sınıflandırıldı. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve schirmer testi yapıldı. Hastaların subjektif şikâyetleri "Ocular Surface Disease Index (OSDI)" anketi ile sorgulanıp, puanlandırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sonuçlar karşılaştırıldı. **Bulgular:** Dört haftalık tedavi sonrasında GKZ, Schirmer testi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı ($p < 0.00$). Lisamin yeşili ve flöresein ile tedavi sonrası boyanma skoru değeri tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldı ($p < 0.00$). Subjektif bulguları yansıtan ortalama OSDI skoru tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. **Sonuç:** Sodyum hiyaluronat diyabetik hastalarda GKZ ve Schirmer test skorunda artış sağlamış, buna bağlı olarak kuru göze bağlı subjektif oküler iritasyon semptomlarının düzelmesinde etkili olmuştur. Sodyum hiyaluronat diyabetik gözyaşı fonksiyon bozukluklarında alternatif bir tedavi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; hiyaluronik asit; kuru göz sendromları

ABSTRACT Objective: Diabetic patients often complain of dry eye symptoms, such as burning and foreign body sensation due to tear-film dysfunction. Several studies have reported that sodium hyaluronate is able to improve both symptoms and signs in patients with tear-film dysfunction. The aim of this study is to study the effect of sodium hyaluronate eye drops on tear function in diabetic patients. **Material and Methods:** Eightyfour eyes of fortytwo diabetic patients were included in this study. All patients were treated with 0.2% sodium hyaluronate eye drop for four weeks at a dose of one drop 4 times a day. Grading of corneal and conjunctival lissamine green and fluorescein staining using Oxford scoring system was carried out before and after the treatment period. Tear-film break up time and Schirmer's test were evaluated. Patients' subjective ocular symptoms were scored using an Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire. Results between pretreatment and after-treatment were compared. **Results:** Four weeks after treatment there was a statistically significant increase in tear film break-up time and the results of Schirmer test ($p < 0.00$). Ocular surface Lissamin green and fluorescein staining was significantly lower after treatment compared with the pretreatment day ($p < 0.00$). Mean OSDI score, showing subjective symptoms, was significantly decreased after treatment. ($p < 0.00$). **Conclusion:** Sodium hyaluronate eye drops improved tear film break-up time and Schirmer test scores and therefore is effective for lowering the incidence of subjective ocular symptoms of dry eye syndrome. Sodium hyaluronate eye drops should be considered as an alternative medication in diabetic tear film dysfunction.

Key Words: Diabetes mellitus; hyaluronic acid; dry eye syndromes

Sistemik bir hastalık olan Diabetes mellitus (DM), başta retinopati olmak üzere neovasküler glokom, katarakt, 3,4,6. kranial sinir paralizisi gibi birçok oküler patolojiye yol açabilir.¹ DM hastalarında kuru göz sıklığının normal bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.² Bu problemin muhtemel sebepleri arasında gözyaşı tabakası fonksiyon bozukluğu, yara iyileşmesinde gecikme, gözyaşı sekresyonunda ve kornea duyarlılığında azalma gösterilmektedir.³⁻⁵

Sodyum hiyaluronat (SH) glikozaminoglikan yapıya sahip viskoelastik bir maddedir. N-asetil-D-glukozamin ve sodyum-D-glukuronat içeren tekrarlayan disakkarit ünitelerinden oluşur.⁶ Yüksek viskozitesi ile gözyaşı film stabilitesini arttırdığı ve **kornea** epitelyal yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir.⁷ Kuru göz hastalarında topikal uygulanan SH'nin hem objektif hem de subjektif bulgularda düzelme sağladığı bildirilmiştir.⁸⁻¹⁰

Bu çalışmanın amacı, gözyaşı fonksiyon bozukluklarının sık görüldüğü DM'li hastalarda SH içeren suni gözyaşı damlasının gözyaşı fonksiyonları üzerine etkisini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Tip 2 DM'si olan 42 hastanın 84 gözü çalışmaya alındı. DM dışında sistemik hastalığı olanlar, menopoz dönemindeki kadın hastalar, geçirilmiş oküler cerrahi hikâyesi olanlar, kuru göz ve diyabetik retinopati haricinde oküler hastalığı olanlar, son 6 ay içinde topikal ilaç kullanımı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar tedavi hakkında bilgilendirildi ve hastaların yazılı bilgilendirilmiş onam formları alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, biyomikroskop ile ön segment ve fundus muayenesi yapıldı. Bütün gözlerle tedavi öncesi ve tedavi sonrasında Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), flöresein ve Lisamin yeşili ile kornea-konjonktiva boyama testi yapılarak Oxford şemasına göre sınıflandırıldı. Ayrıca hastaların kuru göze ait şikâyetleri sorgulanıp "Ocular Surface Disease Index (OSDI)" anketi ile puanlandırıldı. Hastaların tümüne bir ay süreyle

günde dört kez bir damla SH (%0.2) içeren suni gözyaşı damlası uygulandı. Sonuçlar Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Hastaların 19 (%45.2)'u erkek, 23 (%54.8)'ü kadındı. Hastaların ortalama yaşı 57.88 ± 11.16 (40-80 yıl) yıldı. Olgularda DM hastalığının ortalama süresi 19.2 ± 4.8 (12-28 yıl) yıldı. 42 DM hastasının 84 gözünün 18 (%21.4)'inde proliferatif diyabetik retinopati, 36 (%42.8)'sında non-proliferatif diyabetik retinopati saptanırken, 30 (%35.7) gözde diyabetik retinopati bulguları saptanmadı.

Tedavi öncesi ortalama GKZ 5.97 ± 2.28 sn (3-11 sn) iken tedavi sonrası ortalama GKZ 8.54 ± 2.05 sn. (6-16 sn) olarak bulundu. Wilcoxon testi kullanılarak tedavi öncesi ve sonrası GKZ testi sonuçları karşılaştırıldığında, sonuçlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.00$).

Topikal anestezi uygulamadan yapılan Schirmer testi tedavi öncesinde ortalama 9.52 ± 5.38 (5-20 mm/5 dakika) mm/5 dakika iken, tedavi sonrasında ortalaması 12.11 ± 3.31 (10-24 mm/5 dakika) mm/5 dakika olarak bulundu. Wilcoxon testi ile Schirmer testi sonuçları karşılaştırıldı ve gözyaşı sekresyonu açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.00$) (Tablo 1).

Lisamin yeşili ve flöresein ile boyanmada tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında tedavi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı fazlalık mevcuttu ($p < 0.00$).

Ortalama OSDI skoru tedavi öncesinde 44.40 ± 4.79 (34.5-54.4) iken tedavi sonrası 39.49 ± 4.07 (32.6-50.1) olarak bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.00$) (Tablo 1).

TABLO 1: Schirmer testi, GKZ ve OSDI skoru tedavi öncesi ve sonrasına göre sonuçları.

	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	P değeri
Schirmer Testi (mm/5 dakika)	9.52 ± 5.38	12.11 ± 3.31	$p < 0.00$
GKZ (saniye)	5.97 ± 2.28	8.54 ± 2.05	$p < 0.00$
OSDI skoru	44.40 ± 4.79	39.49 ± 4.07	$p < 0.00$

GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı.

OSDI: Ocular Surface Disease Index.

TARTIŞMA

Uzun süreli DM hastalarında lakrimal bezdeki mikrovasküler hasar ve otonom nöropati gözyaşı sekresyonunu olumsuz etkileyebilir.¹¹ Yine DM hastalarında korneayı etkileyen duyuşal nöropati gelişimi nedeniyle refleks gözyaşı salınımı azalabilir ve duyuşal innervasyondaki azalma kornea epitelyum fonksiyonlarında bir bozulmaya sebep olabilir. Tüm bunların sonucu olarak DM hastalarında kuru göz sıklığının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.^{4,12}

Bu çalışmada SH içeren suni gözyaşı damlasının hem subjektif semptomlara hem de gözyaşı fonksiyonlarını gösteren objektif testler üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Çalışmada SH'nin topikal kullanımının dört haftalık sürede oldukça iyi tolere edildiği gözlemlendi. Diğer suni gözyaşı preparatlarından farklı olarak SH doğal gözyaşı tabakasının bir elemanıdır ve oküler yüzey hasarına yanıt olarak ve kornea yara iyileşmesi süresince konsantrasyonu artar.¹³

Viskoelastik maddeler esas olarak intraoküler cerrahide kullanılırlar.¹⁴ Bu maddelere toleransın iyi olması ve bu maddelerin endotele güçlü adezyon yapmaları onları suni gözyaşı olarak kullanılmalıklarına güçlü bir aday haline getirmiştir.^{9,15} Pollack ve ark.nın yaptığı bir çalışmada SH'nin korneal yüzeye bağlandığı ve bu nedenle kuru göz hastalarının tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir.⁹

Oküler yüzey iritasyon semptomlarının OSDI anketi ile sorgulandığı çalışmamızda, tedavi sonrasında subjektif semptomlarda saptanan azalmanın, prekorneal gözyaşı film tabakasının artmış stabilitesi nedeni ile olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda oküler yüzey stabilitesini yansıtan GKZ, tedavi sonrasında tedavi öncesine oranla istatistiksel anlamlı yüksek saptandı. Mengher'in çalışmasında da SH'nin prekorneal gözyaşı film tabakasında kırılmayı geciktirdiği saptanmıştır.¹⁶ GKZ üzerine olan bu olumlu etki SH'nin yüzeyel kornea hücreleri arasındaki bağlantıyı düzeltici etkisine bağlı olabileceği gibi hiyaluronatın korneal hücre migrasyonunu arttırmasına da bağlı olabileceği düşünülmüştür.^{17,18}

Bizim çalışmamızda Schirmer testi ile gösterilen gözyaşı üretimi tedavi sonrasında anlamlı olarak yüksek bulundu. SH'nin bu etkisi oküler yüzeyden gözyaşı buharlaşmasını azaltması, su tutucu özelliği ve buna bağlı olarak suni gözyaşının **kornea** yüzeyde daha uzun süre kalması ve oküler yüzey ıslaklığını arttırmasına bağlı olabilir.^{19,20}

Flöresein ve Lisamin yeşili ile boyanma skorunun SH ile istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını saptadık. Flöresein ile kornea boyanma epitel hücreleri arasındaki bağlantıların zayıflaması nedeniyle oluşan epiteldeki defektten boyanın stromaya sızması sonucu oluşur.²¹ Çalışmamızda saptadığımız flöresein boyanma skorundaki azalma SH'nin kornea ve konjonktiva epitelyal iyileşmeye olumlu etkisini göstermektedir. Nelson ve ark. yaptıkları çalışmada 8 haftalık tedavi süresi sonrası SH'nin oküler yüzeydeki değişikliklere etkisini araştırmışlar, çalışmada rose bengal ile boyanma skorunda azalma saptamışlardır.²² Yine Milazzo ve ark. yaptıkları çalışmada kuru göz tanısı alan hastalara farklı konsantrasyonlarda uyguladıkları SH'nin oküler yüzey hasarını azalttığını saptamışlardır.²³ SH'nin epitel iyileşmesine olan olumlu etkisini açıklamak için farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Hiyaluronat oküler yüzey hasarında ve kornea yara iyileşmesi süresince konsantrasyonu artan doğal bir polimerdir.¹³ İn vitro ortamda epitelyum hücre migrasyonunu arttırarak oküler yüzey bariyerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Kornea ve konjonktiva epitelyum hücrelerinde bulunan CD44 reseptörlerine bağlanarak hücreler arası adezyonu sağlayan sitoskeletal protein sentezini arttırdığı ve kinaz kaskad yolunun aktivasyonu ile hücre proliferasyonunu arttırdığı bulunmuştur.²⁴⁻²⁶

DM'ye bağlı gözyaşı fonksiyon bozukluklarında yara iyileşmesi üzerine olan olumlu etkileri ve gözyaşının oküler yüzeyde daha uzun süre kalmasını sağladığı için SH klasik suni gözyaşı preparatlarına alternatif olarak semptomları düzeltme ve koruyucu amaç dışında ayrıca bir tedavi aracı olarak da kullanılabilir. Diyabetik hastalarda SH'nin gözyaşı fonksiyonlarına etkisi diğer suni gözyaşı preparatları ile karşılaştırmalı klinik çalışmalarla araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84(1):19-21.
2. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* 1995;119(3):288-94.
3. Gürdal C, Şengür T, Onmuş H, Alanyalı A, Özkurt Y. [Dry eye and impression cytology in Diabetes mellitus]. *Turkish Journal of Ophthalmology* 1999;29(5):104-8.
4. Saini JS, Khandalavla B. Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol* 1995;30(3):142-6.
5. Akıncı A, Acaroğlu G, İleri D. [Reflex and basal tear secretion and tear film stability in diabetic patients]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2007;16(2):88-91.
6. Johnson ME, Murphy PJ, Boulton M. Effectiveness of sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244(1):109-12.
7. Gomes JA, Amankwah R, Powell-Richards A, Dua HS. Sodium hyaluronate(hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(6):821-5.
8. Deluise VP, Peterson WS. The use of topical sodium hyaluronate (Healon) in the management of refractory dry eye syndrome. *Ann Ophthalmol* 1984;16(9):823-4.
9. Polack FM, McNeice MT. The treatment of dry eyes with Na hyaluronate [Healon (R)]. *Cornea* 1982;1(2):133-6.
10. Sand BB, Marner K, Norn MS. Sodium hyaluronate in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. A double masked clinical trial. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1989;67(2):181-3.
11. Johnson GG, Mikulowska A, Butcher EC, McEvoy LM, Michie SA. Anti-CD43 monoclonal antibody L11 blocks migration of T cells to inflamed pancreatic islets and prevents development of diabetes in nonobese diabetic mice. *J Immunol* 1999;163(10):5678-85.
12. Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, Tsubota K. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: a preliminary study. *Cornea* 1996;15(4):368-75.
13. Fukuda M, Miyamoto Y, Miyara Y. Hyaluronic acid in tear fluid and its synthesis by corneal epithelial cells. *Asia-Pacific J Ophthalmol* 1998;10(1):20-2.
14. Arshinoff SA. The physical properties of ophthalmic viscoelastics in cataract surgery. *Ophthalmic Pract* 1991;9(3):81-6.
15. Nelson JD, Farns RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):484-7.
16. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC. Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1986;70(6):442-7.
17. Shimmura S, Ono M, Shinozaki K, Toda I, Takamura E, Mashima Y, et al. Sodium hyaluronate eyedrops in the treatment of dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1995;79(11):1007-11.
18. Nishida T, Nakamura M, Mishima H, Otori T. Hyaluronan stimulates corneal epithelial migration. *Exp Eye Res* 1991;53(6):753-8.
19. Nakamura M, Hikida M, Nakano T, Ito S, Hamano T, Kinoshita S. Characterization of water retentive properties of hyaluronan. *Cornea* 1993;12(5):433-6.
20. Tsubota K, Yamada M. Tear evaporation from the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(10):2942-50.
21. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology* 1992;99(4):605-17.
22. Nelson JD, Farris LR. Sodium hyaluronate and polyvinyl-alcohol artificial tears preparations. A comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol* 1988;106(4):484-7.
23. Milazzo G, Papa V, Pasquale A, Russo S, Russo P, Di Bella A. Efficacy of sodium hyaluronate eye drops of different osmolarities in the symptomatic treatment of dry eye patients. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt B):1233-5.
24. Lerner LE, Schwartz DM, Hwang DG, Howes EL, Stern R. Hyaluronan and CD44 in the human cornea and limbal conjunctiva. *Exp Eye Res* 1998;67(4):481-4.
25. Entwistle J, Hall CL, Turley EA. HA receptors: regulators of signalling to the cytoskeleton. *J Cell Biochem* 1996;61(4):569-77.
26. Rosales C, O'Brien V, Kornberg L, Juliano R. Signal transduction by cell adhesion receptors. *Biochim Biophys Acta* 1995;1242(1):77-98.