

# Diyabette Gözyaşı ve Oküler Yüzey Değişiklikleri

## Tear Function and Ocular Surface Changes in Diabetes: Review

Yrd.Doç.Dr. Banu AÇIKALIN ÖNCEL,<sup>a</sup>  
Yrd.Doç.Dr. Eylem PINARCI,<sup>a</sup>  
Prof.Dr. Yonca A. AKOVA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi,  
İstanbul  
<sup>b</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 22.06.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Yrd.Doç.Dr. Banu AÇIKALIN ÖNCEL  
Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi,  
Göz Hastalıkları AD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
banuoncel@superonline.com

**ÖZET** Diyabette görülen ve çoğu körlüğe sebep olan birçok komplikasyon bilinmektedir. Akut orbital enfeksiyon, katarakt, diyabetik retinopati ve diyabetik papillopati üzerinde çok çalışılmıştır, buna karşın kornea ve ön segment komplikasyonları diğer komplikasyonlar kadar önemsenmemiştir. Diyabetli hastalar kuru göz semptomları göstermeye eğilimlidirler. Subjektif şikâyetlere ilaveten diyabetik olgularda gözyaşı kırılma zamanında azalma (<10 saniye) ve anormal bazal gözyaşı salgılanması (Schirmer <5 mm) mevcuttur. Diyabetik olgularda gözyaşında salgısal immünglobulin A, lizozim artışı ve prealbumin azalması görülmüştür. Kornea duyarlılığı diyabeti olmayan olgularla kıyaslandığında diyabetli olgularda daha düşüktür. Diyabetik olgularda keratopati gelişiminin kornea invazyonundaki azalmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir. Diyabetik keratopati göz içi cerrahilerden sonra özellikle sık görülmektedir. Diyabetik keratopati punktat kornea boyanması, nörotrofik kornea ülserleri, tekrarlayan kornea erozyonları, cerrahi sonrası yara yeri iyileşme zorluğu ve persistan epitel defektleri şeklinde karşımıza çıkabilir. Kornea endotelinde ise diyabetik olgularda görülen yapısal değişiklikler hücre büyüklüğünde varyasyonlar (polimegatizm), hegzagonal hücre oranında azalma (pleomorfizm) ve azalmış santral hücre sayısıdır. Diyabetik retinopatinin varlığı metabolik stres göstergesidir ve diyabetik retinopati olan olgularda kornea endotel fonksiyonları daha fazla etkilenmektedir. Diyabetik olgularda santral kornea kalınlığı daha yüksek bulunmuştur. Diyabetik olgularda kornea histerezisi de düşük bulunmuştur. Bu olgularda özellikle cerrahi planlarken, kontakt lens kullanırken, herhangi bir tedavi başlarken ve glokom tanısı koyarken ön segment özelliklerini dikkate almak gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet komplikasyonları; kuru göz sendromları; korneal ülser

**ABSTRACT** A number of ocular complications have been reported with diabetes mellitus, many of which may lead to blindness. Although ocular manifestations such as chronic inflammation of the lids, acute orbital infections, cataract, and diabetic papillopathy and retinopathy have been recognized and studied extensively, the awareness of corneal complications has occurred in recent years. Patients with diabetes tend to experience dry eye symptoms. In addition to subjective complaints diabetic patients have reduced tear break-up time (<10 seconds) and abnormal basal tear secretion (Schirmer <5 mm). There is an increase of secretory Ig A, lysozyme and decrease of prealbumin in the tears of diabetics. Corneal sensitivity is lower in diabetics compared to nondiabetics. It is believed that the keratopathy commonly observed in diabetic patients may be a presentation of abnormal corneal innervation. Diabetic keratopathy is particularly common following intraocular surgery and include punctate corneal staining, neurotrophic corneal ulceration, recurrent corneal erosion, and problems with persistent epithelial defects and poor wound healing after the surgery. Structural changes of the corneal endothelium such as increased coefficient of variation in cell area (polymegatism), decreased percentage of hexagonal cells (pleomorphism), decreased central cell density have been reported in diabetics. The presence of diabetic retinopathy is indicative of metabolic stress and impairment of corneal function occurs to the greatest extent in eyes with retinopathy. Central corneal thickness is higher in diabetes. Corneal histeresis is also lower in diabetics. While planning surgery, fitting contact lenses and diagnosing glaucoma or beginning any medication we have to take account of anterior segment characteristics.

**Key Words:** Diabetes complications; dry eye syndromes; corneal ulcer

**D**iyabette görülen ve çoğu körlüğe sebep olan birçok oküler komplikasyon bilinmektedir. Akut orbital enfeksiyon, katarakt, diyabetik retinopati ve diyabetik papillopati üzerinde çok çalışılmış olsa da kornea ve ön segment komplikasyonları diğer komplikasyonlar kadar önemsenmemiştir.<sup>1</sup> Bu çalışmanın amacı, diyabetik olgularda gözyaşı ve oküler yüzey değişiklikleri hakkındaki bilgilerimizi güncellemek ve bu konunun önemini belirtmektir.

## DİYABET VE GÖZYAŞI

Diyabetli hastalar kuru göz semptomları göstermeye eğilimlidirler.<sup>2</sup> Subjektif şikâyetlere ilaveten diyabetik olgularda gözyaşı kırılma zamanı (GKZ)'nda azalma (< 10 saniye) ve anormal bazal gözyaşı salgılanması (Schirmer <5 mm) mevcuttur.<sup>3</sup> Doğru ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, olguların %22,7'sinde 5 mm altında Schirmer değerleri ve %69,3 olguda azalmış GKZ saptanmıştır. Schirmer değerlerinde azalma ile diyabetin süresi ve retinopati derecesi arasında bağlantı saptanmazken, kötü metabolik kontrol ve periferik nöropati varlığı Schirmer değerlerini anlamlı derecede azaltmıştır.<sup>4</sup>

Stolwijk ve ark., fluorofotometri kullanarak diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda gözyaşı döngüsünde herhangi fonksiyonel farklılık tespit edememişlerdir. Ancak azalmış gözyaşı döngüsü ile kandaki glukolize olmuş hemoglobin ve kan şekeri değerlerinin yüksekliği arasında bağlantı saptanmıştır.<sup>5</sup> Diyabetik olguların gözyaşı örneklerinin enzimatik ve biyokimyasal analizlerinde glukoz düzeyi yüksek bulunur.<sup>6-8</sup> Gözyaşı glukoz düzeyi ile kan glukoz düzeyi her zaman uyumluluk göstermez.<sup>7</sup>

Glukoz artışı gözyaşının konsantrasyonunu da değiştireceği için kornea yara yeri iyileşmesini bozar ve mikroorganizma üreme riskini artırır ve özellikle kontakt lens kullananlarda kornea enfeksiyonlarında artışa neden olur. Diyabetik olgularda gözyaşında salgısal immünoglobulin A, lizozim artışı ve prealbumin azalması görülmüştür. Gözyaşı kimyasının değişmesi retinopati varlığıyla aynı zamanda gelişmeyebilir ve lakrimal bezin disfonksiyonunu için bir kanıt değildir.<sup>9</sup>

## DİYABET VE KONJONKTİVA

Diyabetik olgularda konjonktiva damarlarında mikroanevrizmalar, lokal genişlemeler ve kan akımı azalması görülebilir. Biyomikroskopik incelemede diyabetik olgu ve yakın akrabalarında konjonktiva dokusunda mikrodolaşım bozuklukları bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Konjonktiva dokusunda impresyon sitolojisi ile gösterilen yapısal değişiklikler patolojik epitel ve kollajen benzeri fibriller görünümünde bazal membran kalınlaşmalarıdır. Konjonktivada fibronektin, tip III kollajen ve yapısal glikoproteinlerin anormal yapımı ve salınımı ve glikozaminoglikan içeriğinin belirgin azalması da diyabetik olgularda karakteristiktir. Bu yapısal ve metabolik konjonktiva değişikliklerinin birçoğunun yaşlanma ile de geliştiği ancak diyabetik olgularda daha fazla olduğu bilinmektedir.<sup>12,13</sup>

Doğru ve ark., impresyon sitolojisi kullanarak diyabetik olgularda kontrol grubu ile kıyaslandığında konjoktivada belirgin skuamöz metaplazi ve goblet hücre kaybı tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile kötü metabolik kontrol ve periferik nöropati arasında da bağlantı saptamışlardır.<sup>4</sup> Goblet hücrelerinin azalması da bu hücreler tarafından yapılan müsinin azalmasına bağlı olarak gözyaşı stabilitesini bozar ve GKZ'de azalmaya sebep olur.<sup>14,15</sup> Goblet hücre kaybı skuamöz metaplazinin iyi bilinen bir bulgusudur ve hücre katmanlanma ve keratinizasyona eşlik eder.<sup>16,17</sup>

## DİYABET VE KORNEA EPİTELİ

Diyabet hastalarında kornea epitel hücreleri ebat olarak daha büyüktür, pleomorfiktir ve düzensiz yerleşimlidir.<sup>18</sup> Diyabet olmayanlarla kıyaslandığında diyabetik olguların epitel hücrelerinde frajilite artışı tespit edilmiştir ve frajilite artışı ciddi diyabetik retinopatisi olan olgularda en fazladır.<sup>19</sup>

Diyabetik olgularda epitel bazal membranında kalınlaşma, hemidesmozomların yer aldığı bazal membran alanında azalma, epitel ve bazal membran ilişkilerinde değişkenlik izlenmektedir.<sup>20,21</sup> Diyabetik olgularda kornea epiteli bazal membranında kompleman sisteminin komponentleri ve artmış tip IV kollajen seviyeleri tespit

edilmiştir.<sup>22,23</sup> Fibronektin ve lamininin diyabete bağlı enzimatik olmayan glukolizasyonu fibronektinin kollajene bağlanmasını ve laminin üzerindeki heparin bağlanma kısımlarını azaltabilir. Artan kan glukoz seviyeleri ile matriks proteinlerinin enzimatik olmayan glukolizasyonu artar ve ekstraselüler matriks sentez ve yapılanmasındaki değişikliklerde diyabetik hipergliseminin rol oynayan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.<sup>24</sup>

Kornea epitelinde metabolik değişiklikler de diyabete eşlik eder, kornea epitelinin oksijen alım ve tüketimi azalır ve epitel defektlerinde geç iyileşme görülür.<sup>25</sup> Zayıf yara yeri iyileşmesinin bir diğer nedeni birçok proteinin hiperglisemi sebebiyle glukolizasyonu ve bu glukolizasyonun süperoksit radikalleri oluşmasına sebep olmasıdır. Bir çalışmada diyabetik sıçan kornealarında nedbe dokusu oluşturduktan sonra bir gruba E vitamini içeren topikal antioksidan preparatı uygulanmış bir gruba ise tedavi verilmemiştir. Tedavi uygulanan gözlerde 18 saat sonra kornea epitel defektlerinin küçüldüğü görülmüş ve topikal antioksidanların diyabetik kornealarda süperoksit radikaller üzerinden yara yeri iyileşmesine katkıda bulunabileceğine karar verilmiştir.<sup>26</sup> Yeni bazal membran bileşenlerinin yapımını ve epitel hücre büyümesini artıran topikal retinoidler de kornea epitel defektlerinin iyileşmesinde olumlu sonuçlar vermiştir.<sup>27</sup>

Kornea duyarlılığı diyabeti olmayan olgularla kıyaslandığında diyabetli olgularda daha düşüktür.<sup>4,28</sup> Uzmanlar bu düşüklüğe etki eden faktörleri retinopati ciddiyeti, diyabetin süresi, glisemi kontrolü ve hastanın yaşı olarak belirlemişlerdir.<sup>29</sup> Schultz ve ark., ilk kez kornea duyarlılık azalmasını diyabetik nöropatinin bir göstergesi olarak tarif etmişlerdir.<sup>30</sup> Diyabetik olgularda keratopatinin kornea inervasyonundaki azalmaya bağlı olduğu kabul edilmektedir.<sup>31</sup> Trigeminal sinirinin duysal liflerinin korneaya trofik etkiyi nasıl sağladığı bilinmese de aksonlarla iletilen nöropeptitlerin etkisi olduğu öne sürülmüştür. P64 ve kalsitonin gen-ilişkili peptit kornea duysal sinirlerinde yoğundur ve bu peptitlerin korneada epitel mitozunu, hücre göçünü ve yara iyileşmesini düzenledikleri

bilinmektedir.<sup>32,33</sup> Marfurt ve ark. daha evvel diyabeti olmayan ve kısa süreli diyabet geliştirilmiş sıçan kornealarında bu peptitlerin içerik ve konsantrasyon farkını araştırmışlar ancak belirgin fark gösterememişlerdir. Bu peptitlerin yapım ve iletimine dayanan teori böylece değerini yitirmiş gibi görünse de bu çalışmanın sonucunda 'diyabetli olgularda bu peptitlerde uzun yıllar içinde görülen değişiklikler yine uzun yıllar içinde kornea yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere yol açabilir 'sonucuna varılmıştır.<sup>34</sup> Bir opioid antagonist olan naltrekson hidrokloridin topikal kullanımının diyabetli sıçanlarda kornea duyarlılığını artırdığı ve gözyaşı fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.<sup>35</sup>

Diyabetik keratopati göz içi cerrahilerden sonra özellikle sık görülmektedir. Diyabetik keratopati punktat kornea boyanması, nörotrofik kornea ülserleri, tekrarlayan kornea erozyonları, cerrahi sonrası yara yeri iyileşme zorluğu ve persistan epitel defektleri şeklinde karşımıza çıkabilir.<sup>36</sup> Diyabetik olmayan olgularda epitel kazınırken ayrılma bazal membran ve bazal hücreler arasında olurken diyabetik olgularda epitel kazınması sırasında ayrılmanın bazal membran ve stroma arasında olduğu ve epitelin yapraklar halinde ayrıldığı görülmüştür.<sup>37</sup>

Hiperglisemide polyol yolu aktive olur böylece aldoz redüktaz enzim aktivitesi ve NADH/NAD<sup>+</sup> oranı artar ve hücre içinde sorbitol birikimi gelişir. Aldoz redüktaz aktivitesi diyabetik olgularda kornea bazal epitelinde ve sinirlerin Schwann hücrelerinde tanımlanmıştır.<sup>38</sup> Sorbitol birikimi hücre membranı sorbitol'e rölatif bir geçirgenlik gösterdiği için bu hücrelerde osmotik strese neden olur ve sonuçta hücre ödemi ve hasarı gelişir. Bu mekanizma periferik sinirlerin aksonlarına mekanik baskı ve toksik hasar yapmaktadır. Li ve ark. tip 1 diyabet sıçanlarda hastalık başlangıcından 6 hafta içinde sinir ağı yoğunluğu azalması, azalmış nöral aktivite, aksonlarda şişme ve mitokondri dejenerasyonu saptamışlardır.<sup>39</sup>

Bazı araştırmacılar galaktozemik ve diyabetik olgularda topikal aldaz redüktaz inhibitörü (ARI) ile tedavinin hasarlı korneada reepitelizasyon hızını ve kornea duyarlılığını artırdığını göstermiş-

lerdir.<sup>40,41</sup> İnsanlarda ARİ (CT-112) tedavisi kornea duyarlılığında artışla birlikte anormal epitel hücre yapısında düzelmeye neden olmuştur.<sup>42</sup> Yine katarakt cerrahisi sonrası keratopati gelişen 14 olguda 3 aylık oral ARİ (ONO-2235) tedavisi sonunda kornea duyarlılığı, GKZ, gözyaşı yapımı artmış, rose bengal ve floresein boyanma paterni azalmış, epitel komplikasyonlarında düzelme görülmüştür.<sup>43</sup> Topikal kullanılan insülinin de diyabetik sıçanlarda epitel iyileşmesini artırdığı tespit edilmiştir.<sup>44</sup> Topikal insülin ve opioid antagonisti olan naltrekson hidrokloridin beraber kullanımını ise aditif etki göstermemiştir.<sup>44</sup>

### DİYABET VE KORNEA ENDOTELİ

Kornea endotelinde diyabetik olgularda görülen yapısal değişiklikler hücre büyüklüğünde varyasyonlar (polimegatizm), hegzagonal hücre oranında azalma (pleomorfizm) ve azalmış santral hücre sayısıdır. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli olgularda endotel hücre ve sayılarında değişiklikler bildirilse de bunlar tip 1 diyabetli olgularda daha erken gelişir ve daha belirgindir.<sup>45</sup>

Normal poligonal endotel hücrelerinde hücreler arası sınırın apikal kısmında çepeçevre F-aktin bantları (Hücresel çatının major komponenti) mevcuttur ve hegzagonal şeklin düzgün ve fonksiyonel olarak etkili kalmasını sağlar. Kim ve ark., diyabetik olgularda F-aktin liflerinde belirgin düzensizlikler olduğunu göstermişlerdir.<sup>46</sup> Kleinzeller ve ark., F-aktinin kimyasal ve osmotik bozulmasının masif hücre şişmesine neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>47</sup> Araştırmacılar diyabetiklerde endotelde anormal F aktin diziliminin bu değişken morfolojiye katkıda bulunduğunu ve sorbitolün bu hücrelerde birikmesinin bu mekanizmayla alakalı olduğunu düşünmüşlerdir.<sup>47</sup> Aldoz redüktaz kornea endotelinde immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir ve sorbitol birikimine bağlı osmotik stres diyabetik hastanın hayatında periyodik olarak gelişecek ve endotel hücre morfolojisi değişikliklerine ve hücre kaybına neden olacaktır.<sup>38</sup>

Sorbitol yolunun aktivasyonuna indirgenmiş piridin nükleotid (PN)'in oksitlenmiş flavoprotein (Fp)'lere oranının artması eşlik eder buna doku-

nun redoks hali denir. Araştırmacılar oküler redoks fluorometre kullanarak tip 1 diyabetli fare kornea endotelinde PN/Fp oranının arttığını göstermişlerdir ki bu azalmış doku metabolizmasının bir göstergesidir.<sup>48</sup> Araştırmacılar insanda topikal oküler ARİ tedavisi verdikleri olgularda plasebo alan olgularla kıyaslanınca 3. ay sonunda endotel hücre morfolojisinde düzelme saptamışlardır.<sup>49</sup> Polyol yolunun kornea değişikliklerindeki rolü hâlâ tartışmalı olsa da bu çalışmalar umut vericidir.

Kornea epiteli ve endotelinin bariyer fonksiyonu topikal uygulanan floresein boyasının fluorofotometri kullanarak gözyaşından korneaya ve korneadan aköz hümöre geçiş hızı saptanarak değerlendirilmiştir. Diyabetik olmayan olgularla kıyaslanınca diyabetik olgularda floreseine epitel geçirgenliği daha yüksek saptanmıştır.<sup>50</sup> Daha sonraki çalışmalarda bu etki sadece floresein öncesi topikal anestezi uygulanan olgularda saptanmıştır.<sup>51</sup> Endotel bariyer fonksiyonu ile ilgili çalışma sonuçları çok çeşitlidir. Lass ve ark. diyabetik olgularda floresein anlamlı oranda artmış endotel geçirgenliği tespit etmişlerdir.<sup>52</sup> Ciddi retinopatisi olan ve göz içi cerrahi geçiren olgularda artmış endotel geçirgenliği saptansa da birçok çalışma diyabetik olgularda endotel geçirgenliğinde farklılık gösterememiştir.<sup>52,53</sup> Diyabetli olgularda bariyer fonksiyonları normal şartlarda etkilenmese de cerrahi gibi metabolik stres durumlarına daha duyarlı olabilir.

Endotel pompası korneanın aktif dehidrasyonunu sağlar.<sup>54</sup> Diyabetik retinopatinin varlığı metabolik stres göstergesidir ve diyabetik retinopati olan olgularda kornea endotel fonksiyonları daha fazla etkilenmektedir.<sup>54</sup>

Diyabetli olgularda kornea endotel fonksiyon bozukluğunu açıklayabilecek bir diğer mekanizma endotelial NA/K-ATPaz aktivitesinin ve iyon transportunun inhibisyonudur. NA/K-ATPaz kornea endotel hidrasyonunun düzenlenmesinde önemlidir ve bu enzimin aktivitesinin azalması kornea hidrasyon kontrolünü ciddi olarak etkiler.<sup>55</sup> Diyabetik tavşanlarda hastalığın gelişiminden 10 hafta sonra kornea endotelinde NA/K ATPaz aktivitesinde azalma tespit edilirken tav-

şanların bazılarında kornea kalınlık artışı, hipoksik ödeme gecikmiş iyileşme zamanı saptanmıştır.<sup>56,57</sup> NA/K ATPaz aktivitesinin azalma sebebi tam bilinmesede kornea endotel hücre kültürlerinde glukoz, galaktoz, galaktikol, sorbitol gibi polihidroksil bileşiklerin bu enzimin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu endotel hücrelerinde NA/K ATPaz'ın ouabain-bağlayıcı kısımlarında polihidroksil bileşiklerin olası ilişkisini gösterir.<sup>58</sup>

Diğer olası mekanizma hipergliseminin sebep olduğu myo-inositol (Mİ) azalmasıdır. Bir çalışmada endotel hücrelerinin yüksek glukoz düzeylerine akut veya kronik maruziyeti bu hücrelerde Mİ alımını azaltmıştır. Endotelial Mİ NA/K ATPaz regülasyonu için gereklidir. Bu çalışmalar yüksek aköz glukoz düzeylerinin NA/K ATPaz'ın katalitik aktivitesini inhibe edeceğini ve böylece kornea kalınlığı ve kontakt lense bağlı ödemin düzelmesinin etkileneceğini göstermektedir.<sup>59</sup> Mİ sinir iletiminde de önemlidir. Periferik sinirlerde Mİ miktarı plazmanın 30 katıdır. Sinirin iletim kapasitesi Mİ miktarına direkt bağlıdır. Diyabetik olgularda sinir iletiminde azalma Mİ miktarındaki azalma ile açıklanabilir.<sup>60</sup>

Özdamar ve ark. ise 245 olguluk serilerinde diyabetik olgularda santral kornea kalınlığı (SKK)'nın daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu olgularda özellikle glokom teşhisi ve takibinde bu özelliğe dikkat etmek gerektiğini vurgulamışlardır.<sup>61</sup> Herse yaptığı bir çalışmada, diyabetik olgularda

kornea hidrasyonunun arttığını ancak korneanın kuru ağırlığında bir değişme olmadığını göstermiştir. Herse bu çalışmada stroma şişme basıncında diyabetik olan ve olmayan olgular arasında fark bulamamıştır. Bu da diyabetik olgularda kornea hidrasyonundaki artışın kornea hidrofilik özelliğinde değişmeye bağlı olmadığını göstermektedir.<sup>62</sup>

## DİYABET VE KORNEA BİYOMEKANIĞI

Şahin ve ark. yaptıkları çalışmada, diyabetik olgularda kornea histerezi (KH)'ni kontrollere göre daha düşük bulmuşlar ve kornea kalınlığından bağımsız olarak düşük KH'ye bağlı olarak bu olgularda göz içi basıncının daha yüksek ölçülebileceğine dikkat çekmişlerdir.<sup>63</sup> Goldich ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise diyabetli olgularda KH, kornea direnç faktörü (KDF) ve SKK anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.<sup>64</sup> Kotecha ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada, diyabetik olgularda kontrol grubuna göre KDF anlamlı olarak yüksek bulunurken, KH ve SKK arasında fark bulunmamıştır. KH ve KDF ile kan şekeri düzeyleri arasında zayıf da olsa bağlantı bulunmuştur.<sup>65</sup>

Sonuç olarak, diyabetik olgularda arka segment muayenesi kadar ön segment muayenesine de önem verilmelidir. Bu olgularda özellikle cerrahi planlarken, kontakt lens kullanırken, herhangi bir tedavi başlarken ve glokom tanısı koyarken ön segment özelliklerini dikkate almak gerekir.

## KAYNAKLAR

- Dabbs CK, Meredith TA. Diabetic eye disease. In: Davidson JK, ed. Clinical Diabetes Mellitus: A Problem Oriented Approach. Chap. 26, 2<sup>nd</sup> ed. New York: Thieme Medical Publishers;1991. p.427-43.
- Seifart U, Stempel I. [The dry eye and diabetes mellitus]. Ophthalmologie 1994;91(2): 235-9.
- Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. Br J Ophthalmol 2000;84(1):19-21.
- Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Ophthalmology 2001;108(3): 586-92.
- Stolwijk TR, van Best JA, Lemkes HH, de Keizer RJ, Oosterhuis JA. Determination of basal tear turnover in insulin-dependent diabetes mellitus patients by fluorophotometry. Int Ophthalmol 1991;15(6):377-82.
- Gasset AR, Braverman LE, Fleming MC, Arky RA, Alter BR. Tear glucose detection of hyperglycemia. Am J Ophthalmol 1968;65(3): 414-20.
- Sen DK, Sarin GS. Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. Br J Ophthalmol 1980;64(9):693-5.
- Desai BM, Lavingia BC. Cornea thickness and tear glucose levels in diabetes mellitus and normal persons. Indian J Ophthalmol 1987; 35(5-6):130-2.
- Stolwijk TR, Kuizenga A, van Haeringen NJ, Kijlstra A, Oosterhuis JA, van Best JA. Analysis of tear fluid proteins in insulin-dependent diabetes mellitus. Acta Ophthalmol (Copenh) 1994;72(3): 357-62.
- Danilova AI. [State of the microcirculation in the relatives of diabetes mellitus patients]. Probl Endokrinol (Mosk) 1979;25(2):20-4.
- Danilova AI. [Microcirculatory disorder in the bulbar conjunctiva of patients with diabetic retinopathy]. Probl Endokrinol (Mosk) 1986; 32(5):18-22.
- Kern P, Regnault F, Robert L. Biochemical and ultrastructural study of human diabetic conjunctiva. Biomedicine 1976;24(1): 32-9.

13. Kern P, Sebert B, Robert L. Increased type-III/type-I collagen ratios in diabetic human conjunctival biopsies. *Clin Physiol Biochem* 1986; 4(2):113-9.
14. Tseng SC, Hirst LW, Maumenee AE, Kenyon KR, Sun TT, Green WR. Possible mechanisms for the loss of goblet cells in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology* 1984;91(6): 545-52.
15. Gipson IK, Argüeso P. Role of mucins in the function of the corneal and conjunctival epithelia. *Int Rev Cytol* 2003;231:1-49.
16. Maumenee AE. Keratinization of the conjunctiva. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979;77: 133-43.
17. Beitch I. The induction of keratinization in the corneal epithelium. A comparison of the "dry" and vitamin A- deficient eyes. *Invest Ophthalmol* 1970;9(11):827-43.
18. Tsubota K, Chiba K, Shimazaki J. Corneal epithelium in diabetic patients. *Cornea* 1991;10(2): 156-60.
19. Saini JS, Khandalavla B. Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol* 1995;30(3):142-6.
20. Friend J, Ishii Y, Thoft RA. Corneal epithelial changes in diabetic rats. *Ophthalmic Res* 1982; 14(4):269-78.
21. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Decreased penetration of anchoring fibrils into the diabetic stroma. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 1989;107(10): 1520-3.
22. Weiss JS, Sang DN, Albert DM. Immunofluorescent characteristics of the diabetic cornea. *Cornea* 1990;9(2):131-8.
23. Karttunen T, Risteli J, Autio-Harmanen H, Risteli L. Effect of age and diabetes on type IV collagen and laminin in human kidney cortex. *Kidney Int* 1986;30(4):586-91.
24. Tarsio JF, Reger LA, Furcht LT. Molecular mechanisms in basement membrane complications of diabetes. Alterations in heparin, laminin, and type IV collagen association. *Diabetes* 1988;37(5):532-9.
25. Rubinstein MP, Parrish ST, Vernon SA. Corneal epithelial oxygen uptake rate in diabetes mellitus. *Eye (Lond)* 1990;4(Pt 5):757-9.
26. Hallberg CK, Trocme SD, Ansari NH. Acceleration of corneal wound healing in diabetic rats by the antioxidant trolox. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996;93(1):3-12.
27. Tseng SC, Farazdaghi M. Reversal of conjunctival transdifferentiation by topical retinoic acid. *Cornea* 1988;7(4):273-9.
28. Schwartz D. Cornea1 sensitivity in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1974;91(3):174-8.
29. Ben Osman N, Jeddi A, Sebai L, Zghal I, Kaouache M, Gaigi S, Ayed S. [The cornea of diabetics]. *J Fr Ophtalmol* 1995;18(2): 120-3.
30. Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic keratopathy as a manifestation of peripheral neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1983;96(3):368-71.
31. Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, Nassif K, Schultz KJ. Diabetic corneal neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:107-24.
32. Jones MA, Marfurt CF. Calcitonin gene-related peptide and corneal innervation: a developmental study in the rat. *J Comp Neurol* 1991;313(1):132-50.
33. Garcia-Hirschfeld J, Lopez-Briones L, Belmonte C. Effect of neuropeptides on cornea1 epithelium proliferation. *Exp Eye Res* 1992; 55(Suppl 1): 98.
34. Marfurt C, Echtenkamp S. The effect of diabetes on neuropeptide content in the rat kornea and iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(6):1100-6.
35. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Dry eye reversal and corneal sensation restoration with topical naltrexone in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(11): 1468-73.
36. Foulks GN, Thoft RA, Perry HD, Tolentino FI. Factors related to corneal epithelial complications after closed vitrectomy in diabetics. *Arch Ophthalmol* 1979;97(6):1076-8.
37. Taylor H, Kimsey R. Cornea1 epithelial basement membrane changes in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20(4):548-53.
38. Akagi Y, Yajima Y, Kador PF, Duwahara T, Kinoshita J. Localization of aldose reductase in the human eye. *Diabetes* 1984;33(6):562-6.
39. Li J, Mai C, Hu Y, He Y. Experimental study of cornea1 innervation in diabetic mellitus. *J Tongji Med Univ* 1995;15(1):38-40.
40. Awata T, Sogo S, Yamamoto Y. Effects of aldose reductase inhibitor, CT-112, on sugar alcohol accumulation in cornea1 epithelium of galactose-fed rats. *Jpn J Ophthalmol* 1986; 30(3):245-50.
41. Hosotani H, Ohashi Y, Kinoshita S, Matsumoto T, Awata T. Effects of topical aldose reductase inhibitor CT-112 on corneal sensitivity of diabetic rats. *Curr Eye Res* 1996; 15(10): 1005-7.
42. 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.
43. Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, Tsubota K. Improvement of cornea1 sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: A preliminary study. *Cornea* 1996;15(4):368-75.
44. Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, McLaughlin PJ. Use of topical insulin to normalize corneal epithelial healing in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2007;125(8):1082-8.
45. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1992;113(1):64-70.
46. Kim EK, Geroski DH, Holley GP, Urken SI, Edelhauer HF. Corneal endothelial cytoskeletal changes in F-actin with aging, diabetes, and after cytochalasin exposure. *Am J Ophthalmol* 1992;114(3):329-35.
47. Kleinzeller A, Ziyadeh F. Cell volume regulation in epithelia with emphasis on the role of osmolytes and the cytoskeleton. In: Beyenbach K, ed. *Cell Volume Regulation*. 1st ed. New York: Karger; 1990. p.59-86.
48. Shimazaki J, Tsubota K, Yoshida A, Tornheim K, Laing RA. Changes of corneal redox state in diabetic animal models. *Cornea* 1995;14(2): 196-201.
49. Ohguro N, Matsuda M, Ohashi Y, Fukuda M. Topical aldose reductase inhibitor for correcting cornea1 endothelial changes in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(12):1074-7.
50. Gobbels M, Spitznas M, Oldendoerf J. Impairment of corneal epithelial barrier function in diabetics. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1989;227(2):142-4.
51. Stolwijk T, van Best JA, Boor JP, Lemkes HK, Oosterhuis JA. Corneal epithelial barrier function after oxybuprocaine provocation in diabetics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31(3): 436-9.
52. Lass JH, Spurney RV, Dutt RM, Andersson H, Kochar H, Rodman HM, et al. A morphologic and fluorophotometric analysis of the cornea1 endothelium in type 1 diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1985;100(6): 783-8.
53. Ravalico G, Tognetto D, Palomba M, Calderini S, Vattovani O. Cornea1 endothelial function in diabetes: a fluorophotometric study. *Ophthalmologica* 1994;208(4):179-84.
54. Saini J, Mittal S. In vivo assessment of cornea1 endothelial function in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1996;114(6):649-53.
55. Whikehart DR, Montgomery B, Angelos P, Sorna D. Alteration of ATPase activity and duplex DNA in corneal cells grown in high glucose media. *Cornea* 1993;12(4):295-8.
56. Herse P. Corneal hydration control in normal and alloxan induced diabetic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(11):2205-13.
57. Herse P, Adams L. Effect of hyperglycemia duration on rabbit corneal thickness and endothelial ATPase activity. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73(2):158-61.
58. Whikehart D, Montgomery B. Carbohydrate & polyol inhibition of Na,K-ATPase in corneal endothelial cells possible involvement of the ouabain binding site (ARVO Abstracts). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:1600.
59. Khatami M. Kinetics of myo-inositol transport in cornea1 endothelial cells: diverse effects of sugars and implications in corneal deurgescence. *Membr Biochem* 1990;9(2):91-106.

60. Clements RS Jr, Bell DS. Diagnostic, pathogenetic, and therapeutic aspects of diabetic neuropathy. *Spec Top Endocrinol Metab* 1982;3:1-43.
61. Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, Acaroglu G, Karakaya J, Ozkan SS. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma* 2010; 19(9): 613-6.
62. Herse PR. Corneal hydration control in normal and alloxan-induced diabetic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31(11):2205-13.
63. Sahin A, Bayer A, Ozge G, Mumcuoğlu T. Corneal biomechanical changes in diabetes mellitus and their influence on intraocular pressure measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4597-604.
64. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, Rasko A, Morad Y, Harstein M, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4): 715-9.
65. Kotecha A, Oddone F, Sinapis C, Elsheikh A, Sinapis D, Sinapis S, et al Corneal biomechanical characteristics in patients with diabetes mellitus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(11): 1822-8.