

Diyabetik Hastalarda Oküler Yüzey Sağlığı ve Kuru Göz

Ocular Surface Health and Dry-Eye in Diabetic Patients

Dr. Filiz YALDIZKAYA UYANIK,^a
Dr. Ebru Nevin ÇETİN,^a
Dr. Volkan YAYLALI,^a
Dr. Avni Murat AVUNDUK,^a
Dr. Cem YILDIRIM^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Denizli

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 18.09.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Filiz YALDIZKAYA UYANIK
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Denizli,
TÜRKİYE/TURKEY
fyaldizkaya@mynet.com

ÖZET Amaç: Diyabetik hastalarda oküler yüzey sağlığının değerlendirilmesi ve kuru gözün araştırılması. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya diyabeti olan 60 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu dâhil edildi. Çalışma grubunu oluşturan diyabetik hastalar, diyabetin evresine göre diyabetik retinopati bulunmayan, non-proliferatif diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati bulunanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Çalışma ve kontrol grubu, Schirmer test skoru (<5 mm/5 dk), gözyaşı kırılma zamanı (GKZ, <10 sn), floreseinle korneal boyanma, lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma, impresyon sitolojisi yöntemiyle bakılan Goblet hücre sayısı ve metaplazi skorları açısından kıyaslandı. Ek olarak diyabetik retinopati evresi ile kuru göz arasındaki ilişki araştırıldı. **Bulgular:** Çalışma grubunun %40'ında kuru göz semptomu, %25'inde düşük Schirmer skoru (<5 mm/5 dk), %73'ünde düşük GKZ (<10 sn) saptandı. Schirmer skoru çalışma grubunda 9.35 ± 4.1 mm, kontrol grubunda 14.45 ± 1.8 mm; GKZ çalışma grubunda 7.10 ± 2.8 sn, kontrol grubunda ise 9.80 ± 2.1 sn, Goblet sayısı ise çalışma grubunda 58.99 ± 28.3 hücre/0.5 x 0.5 mm, kontrol grubunda 115 ± 42.5 hücre/0.5 x 0.5 mm saptandı. Diyabetik hastaların %45'inde korneal boyanma, %63'ünde konjonktival boyanma görüldü. Tüm parametrelerde diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$) ancak bu parametreler içinde sadece GKZ, DR evresi ile ilişkili bulundu ($p < 0.05$). **Sonuç:** Diyabetik hastalarda kuru göz semptom ve bulgularında artış, goblet hücre sayısında azalma saptanmıştır. Bu hastaların, diyabetik retinopatinin yanı sıra, oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonları açısından da rutin olarak değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; diyabetik retinopati; Goblet hücreleri; kuru göz sendromları

ABSTRACT Objective: To assess ocular surface health and dry eye in diabetic patients. **Material and Methods:** Sixty 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. **Results:** Of 60 diabetic patients, 40% had dry-eye symptoms, 25% had low Schirmer scores (<5 mm/5 min) and 73% had low tear film BUT (<10 sec). Schirmer scores, tear film BUT and Goblet cell density were 9.35 ± 4.1 mm, 7.10 ± 2.8 sn and 58.99 ± 28.3 cell/0.5 x 0.5 mm in the study group whereas 14.45 ± 1.8 mm, 9.80 ± 2.1 sn and 115 ± 42.5 cell/0.5 x 0.5 mm in the control group respectively. Among diabetic patients, 45% had corneal staining, 63% had conjunctival staining. The differences in all parameters between the study group and the control group were significant ($p < 0.05$) but of these parameters, only BUT was significantly associated with diabetic retinopathy stage ($p < 0.05$). **Conclusion:** There is an increase in dry eye symptoms and signs and decrease in Goblet cell density in diabetic patients. It is suggested that diabetic patients should be observed not only for retinopathy, but also for tear film and ocular surface health.

Key Words: Diabetes mellitus; diabetic retinopathy; Goblet cells; dry eye syndromes

Diabetes mellitus (DM), tüm dünyada önde gelen körlük nedenlerinden birini oluşturmaktadır.¹ Retinopati ve katarakt gibi iyi bilinen ve görmeyi olumsuz etkileyen oküler komplikasyonları dışında, gözyaşı film tabakası ve oküler yüzey üzerine de etkileri mevcuttur.² Diyabetik hastalarda oküler yüzey ve gözyaşı değişikliklerinin kronik hiperglisemi, insülin fonksiyonunda bozukluk ve korneal sinir hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmaların doku hasarı ve inflamasyonu tetikleyerek etki ettiği ileri sürülmektedir.³

DM'li olgularda oküler yüzeyle ilgili en sık karşılaşılan klinik bulgular azalmış gözyaşı sekresyonu, gözyaşı düzensizliği, azalmış korneal hassasiyet, konjonktivada azalmış goblet hücre sayısı, skuamöz me-taplazi ve gözyaşı film tabakasının lipid katmanında azalmadır.⁴ Diyabetik hastalarda görülen gözyaşı kompozisyonunun normal kontrollerden ve farklı nedenlere bağlı kuru göz hastalarından farklı olduğu, ayrıca bu değişikliklerin DM süresiyle korele olduğu gösterilmiştir.⁵ Öte yandan diyabetik hastalarda kuru göz sıklığının kontrol gruplarından farklı olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur.^{6,7}

Bu çalışmadaki amacımız, diyabetik hastalarda oküler yüzey değişikliklerini ve kuru göz bulgularını araştırmak ayrıca bu bulguların diyabetik retinopati (DR) şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Etik Kurul onayını takiben Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğinde, Eylül 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında değerlendirilen 60 Tıp 2 DM'li hasta çalışmaya dâhil edildi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 20 kişi kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

DM dışında sistemik hastalığı, gözyaşı üretimini etkileyecek ilaç kullanımı öyküsü (antihistaminikler, trisiklik antidepressanlar vs.), oküler cerrahi veya travma öyküsü, oküler yüzey düzensizliğine sebep olacak ek patolojisi (pterygium, semblefaron, entropium, lagofthalmus, korneal distrofiler, geçirilmiş korneal patolojiler, geçirilmiş keratit, korneal ektaziler vs.), nazolakrimal kanal tıkanık-

lıklı 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, diyabetiklerde ise glikolize hemogloblin (HbA1C) düzeyleri ölçüldü. Çalışma grubundaki hastalar DR evresine göre non-proliferatif DR (NPDR), proliferatif DR (PDR) ve DR bulunmayan hastalar olarak 3 alt gruba ayrıldı.

Oküler yüzeyin değerlendirilmesi amacıyla şu yöntemler kullanıldı: Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI) skorlaması, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ölçümü, Schirmer I testi, floresein ile korneal boyanmanın skorlanması, lissamin yeşili ile konjonktival boyanmanın skorlanması ve impresyon sitolojisi için konjonktival örnek alınması.^{8,9} Gözyaşı fonksiyon testleri, sonuçlarda etkilenme olmaması için ortalama 10 dakika ara ile yapıldı. Standardizasyonun sağlanması amacıyla tüm hastaların sağ göz ölçüm değerleri dikkate alındı.

OSDI skorlaması ile kuru göz hastalığında görülebilecek oküler irritasyon semptomları değerlendirildi. Üç bölümden ve 12 sorudan oluşan testte, her bölümdeki oküler semptomlar, 0-4 arasında bir puan aldı (0= hiçbir zaman, 4= her zaman). Skorum, 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).

GKZ ölçümü için, topikal anestetik madde kullanılmaksızın, floresein emdirilmiş kağıt (Bio Glo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, ABD) 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. 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. GKZ 10 saniye altında olanlar kuru göz olarak kabul edildi.

Korneal ve konjonktival vital boyanma testlerinin derecelendirilmesi için Oxford derecelendir-

TABLO 1: Oküler yüzey hastalığı indeksi (OSDI).

Geçen hafta boyunca aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?					
	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
Geçen hafta boyunca gözünüzdeki problemler aşağıdaki aktivitelerinizi engelledi mi?					
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0
Geçen hafta boyunca aşağıdaki durumlarda gözünüzde rahatsızlık hissettiniz mi?					
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman
10. Rüzgârda	4	3	2	1	0
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0
12. Klımalı yerler	4	3	2	1	0

me şemasından faydalanıldı.¹⁰ Oxford şemasına göre korneal boyanma derecesi boyanma yok, minimal boyanma var, hafif derecede boyanma var, orta derecede boyanma var, belirgin boyanma var, şiddetli derecede boyanma var olarak değerlendirildi. Korneal boyanma için floresein kullanıldı. Lissamin yeşiliyle konjonktival boyanma testi için salinle ıslatılan lissamin yeşili emdirilmiş kağıtlar (Lissamine green sterile strips, Rose Stone Enterprises, CA, ABD), hastadan aşağıya doğru bakması istenip üst bulber konjonktivaya değdirildi. Hastanın gözünü 3-4 kez kırpması istenerek boyanın yayılması sağlandı.

Schirmer testi için standart Schirmer filtre kağıdı (Tear Flo Sterile Strips, Rose Stone Enterprises, CA, ABD) topikal anestetik damlatıldıktan sonra alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yere gelecek şekilde alt forniks yerleştirildi. Beş dakika sonunda kapak kenarından itibaren ıslanan kısım mm olarak ölçülerek kaydedildi

Konjonktival impresyon sitolojisi örnekleri; % 0,5'lik proparakain hidroklorid damlatılarak topikal anestezi sağlandıktan sonra alındı. Por büyüklükleri 0.022 ile 0.025 mikrometre (μm) olan sellüloz asetat filtre kağıtları (Sartorius, 11107-50-N) tem-

poral interpalpebral konjonktiva için 3 mm en, 4 mm boy olacak şekilde dikdörtgen olarak kesildi. Uygun boyutta hazırlanmış filtre kağıdı dişsiz bir penset yardımıyla mat yüzeyi limbusa 2 mm uzaklıkta olacak şekilde temporal bulber konjonktivaya 3-5 sn bastırılıp yapıştığı konjonktivadan yavaşça kaldırıldıktan sonra, %70'lik etil alkol, %37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranındaki karışımını içeren flakonlarda fikse edilerek, +4°C'de buzdolabında saklandı.^{11,12} Örnekler, flakon şişelerden kaşelerin içine aktarıldıktan sonra, Periyodik Asit Schiff (PAS)-Hemalun ile boyandı.

Preparatlar boyama işleminden sonra ışık mikroskopunda değerlendirildi. Konjonktival goblet hücrelerin sayımı için örneklerden rastgele 5 alan seçilerek 10X büyütmede 500 x 500 mikrometrekare alana düşen goblet hücreleri sayıldı. Sayım 5 komşu mikroskop alanında gerçekleştirildikten sonra ortalama değer alınıp 500 x 500 mikrometrekare alana düşen goblet hücre sayısı hesaplandı. Hazırlanan preparatlar aynı zamanda Nelson evrelemesi (Tablo 2) kullanılarak evre 0-1-2-3 olarak evrelendirildi.¹²

Verilerin analizi için SPSS 14.0 kullanıldı. İstatistiksel yöntem olarak Ki- kare testi, Pearson kore-

TABLO 2: Konjonktival impresyon sitolojisi Nelson evreleme sistemi.

Evre	Açıklama
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: Periyodik Asit Schiff.

lasyon analizi, One-Way ANOVA (posthoc Tukey) kullanıldı. Yüzde 95 güven aralığında $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 60 diyabetik hasta ve 20 sağlıklı erişkin dâhil edildi. Çalışma grubunu, diyabeti olan ancak retinopatisi bulunmayan 20 göz, NPDR bulunan 20 göz ve PDR bulunan 20 göz, kontrol grubunu ise 20 sağlıklı gönüllünün 20 gözü oluşturdu. Diyabetik hastalarda ortalama DM süresi 10.3 ± 7.3 yıl, ortalama HbA1c değeri $\%8.4 \pm 2.1$ saptandı. Lazer foto-koagülasyon uygulanmış olan hasta oranı $\%45$ 'ti (27/60). Toplam 41 erkek ve 39 kadının dâhil edildiği çalışmada grupların cinsiyet açısından dağılımları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Tablo 3). Hastaların yaş ortalamaları DR olmayan, NPDR, PDR ve kontrol gruplarında sırasıyla 55.55 ± 9.1 yıl, 56.26 ± 8.9 yıl, 55.45 ± 7.8 yıl, 49.75 ± 6.5 yıl olarak saptandı ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlendi.

Grupların OSDI skorlama ortalamaları karşılaştırıldığında, anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (Tablo 4). Schirmer skorunun çalışma grubunda 9.35 ± 4.1 mm/5 dk, kontrol grubuna 14.45 ± 1.8 mm/5 dk göre anlamlı düşük olduğu saptandı ($p < 0.05$). Gruplar Schirmer test skoru açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubu skorunun NPDR ve PDR grubu skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4). Diyabetik hastaların toplam $\%25$ 'inde düşük Schirmer skoru (≤ 5 mm/5 dk) saptandı. Schirmer test skoruna göre kuru gözü olanların sayısı NPDR ve PDR gruplarında sırasıyla 8 ve 7 idi. DR olmayan ve kontrol gruplarında ise Schirmer skoru 5mm/5dk'nın altında olan hasta bulunmamaktaydı. Schirmer testine göre kuru gözü bulunan hasta sayısı karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile NPDR ve PDR grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p < 0.05$).

GKZ çalışma grubunda 7.10 ± 2.8 sn, kontrol grubunda ise 9.80 ± 2.1 sn saptandı, aradaki fark is-

TABLO 3: Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

	Kontrol n= 20	DR* yok n= 20	NPDR** n= 20	PDR*** n=20
Yaş(yıl) \pm Ortalama- standart sapma	49.75 \pm 6.5	55.55 \pm 9.1	56.26 \pm 8.9	55.45 \pm 7.8
Cinsiyet n (%)				
Kadın	10(50)	9(45)	9(45)	11(55)
Erkek	10(50)	11(55)	11(55)	9(45)

* DR: Diyabetik retinopati, ** NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati, ***PDR: Proliferatif diyabetik retinopati.

TABLO 4: Çalışma ve kontrol gruplarının kuru göz parametreleri sonuçları.

Parametre	Kontrol	DR* yok	NPDR**	PDR***
	n= 20	n= 20	n= 20	n= 20
OSDI	0.62 ± 1.5	3.12 ± 4.8	4.12 ± 6.1	4.32 ± 5.6
Schirmer (mm/5dk)	14.45 ± 1.82	12.10 ± 3.05	8.15 ± 4.01	7.80 ± 4.03
GKZ(sn)	9.80 ± 2.1	8.55 ± 2.3	6.45 ± 3.0	6.30 ± 2.6
Goblet hücre sayısı	115 ± 42.5	73 ± 23.4	60 ± 32.8	43 ± 20.2

* DR: Diyabetik retinopati, ** NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati, ***PDR: Proliferatif diyabetik retinopati, OSDI:Oküler yüzey hastalığı indeksi skoru, GKZ: Gözyaşı filmi kırılma zamanı.

tatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Gruplar GKZ açısından karşılaştırıldığında, kontrol ve DR bulunmayan grup arasında anlamlı fark saptanmazken, NPDR ve PDR gruplarında değerlerin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4).

GKZ 10 sn'nin altında olan hastaların gruplar arasındaki dağılımına bakıldığında, kontrol, DR olmayan, NPDR ve PDR gruplarında sırasıyla 13,17,18 ve 19 hasta saptandı, gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Diyabetik hastaların toplam %73'ünde düşük GKZ bulundu. Diyabetik grupta kuru göz semptomu görülen hasta oranı %40'tı.

Diyabetik hastaların %45'inde, kontrol grubunun ise %5'inde korneal boyanma görüldü. Gruplar floreseinle yapılan korneal boyanma skorları açısından karşılaştırıldığında kontrol grubu ile NPDR ve PDR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$). Boyanma oranı şid-

detinin retinopati şiddetiyle istatistiksel olarak paralellik gösterdiği görüldü (Tablo 5).

Diyabetik hastaların %63'ünde, kontrol grubunun ise %5'inde konjonktival boyanma görüldü. Lissaminle yapılan konjonktival boyanmanın tüm DM gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla olduğu ($p < 0.05$); ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte boyanma oranı şiddetinin retinopati şiddetiyle paralellik gösterdiği görüldü (Tablo 5).

Her üç diyabetik hasta grubu ile kontrol grubu konjonktival impresyon sitolojisi goblet hücre yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4). 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 5: Çalışma ve kontrol gruplarının floresein ile korneal, lissamin ile konjonktival boyanmalarının Oxford şemasına göre derecelendirilmesi.

Boyanma skoru	Kontrol n (%)= 20		DR* yok n (%)= 20		NPDR** n (%)= 20		PDR*** n (%)= 20	
	Lissamin	Floresein	Lissamin	Floresein	Lissamin	Floresein	Lissamin	Floresein
Yok	20 (100)	19 (95)	9 (45)	12 (60)	6 (30)	12 (60)	7 (35)	9 (45)
Minimal	0	1 (5)	6 (30)	7 (35)	9 (45)	5 (25)	8 (40)	8 (40)
Hafif	0	0	5 (25)	1 (5)	4 (20)	2 (10)	2 (10)	3 (15)
Orta	0	0	0	0	1 (5)	1 (5)	3 (15)	0
İleri	0	0	0	0	0	0	0	0
Şiddetli	0	0	0	0	0	0	0	0

* DR: Diyabetik retinopati, ** NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati, ***PDR: Proliferatif diyabetik retinopati.

TABLO 6: Çalışma ve kontrol gruplarının impresyon sitolojisi bulgularının Nelson evrelemesine göre karşılaştırılması.

Nelson Evrelemesi	Kontrol	DR* yok	NPDR**	PDR***
	n (%)= 20	n (%)= 20	n (%)= 20	n (%)= 20
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)

*DR: Diyabetik retinopati, **NPDR: Non-proliferatif diyabetik retinopati, ***PDR: Proliferatif diyabetik retinopati.

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, DR şiddeti ile Nelson evreleme skorları arasında paralellik olduğu görüldü (Tablo 6).

TARTIŞMA

Çalışmamızda diyabetik hastalarda, kontrol grubuna göre kuru göz semptom ve bulgularının arttığı, konjonktival goblet hücrelerinin azaldığı saptanmıştır. Bu bulguların DR şiddetiyle arttığı izlenmiştir ancak bu ilişki, GKZ dışındaki parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Schirmer test skorunun, kontrol grubunda NPDR ve PDR gruplarına göre anlamlı yüksek olduğu, ayrıca Schirmer testine göre kuru gözü bulunan (≤ 5 mm/5 dk) hastaların, NPDR ve PDR gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Literatürde bu konuda farklı sonuçlar yer almaktadır. Moss ve ark.nın çalışmasında kuru göz oranı diyabetik hastalarda %18.1, kontrol grubunda ise %14.1 olarak saptanmıştır.⁶ Benzer şekilde, Ergin ve ark.nın çalışmasında, GKZ diyabetiklerin %33'ünde, sağlıklı kontrollerin ise %21'inde 10 sn'nin altında; Schirmer, diyabetiklerin %37'sinde, sağlıklı kontrollerin ise %28.87'sinde 10 mm'nin altında saptanmıştır.⁷ Çalışma grubuyla kontrol grubu

arasındaki farklılıklar anlamlı bulunmamıştır. Goebels ve ark., en az 30 yıllık diyabet öyküsü olan, oküler lazer öyküsü ve PDR bulunmayan diyabetik hastalarda kuru göz araştırmışlar ve kontrol grubuna göre, kuru göz semptomları, gözyaşı film stabilitesi ve florofotometri ile ölçülen bazal gözyaşı miktarında anlamlı bir fark olmadığını ancak refleks gözyaşı ölçümünde anlamlı düşüklük olduğunu saptamışlardır.¹³ Bu durumun diyabetiklerde azalmış korneal hassasiyet ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, Akıncı ve ark.nın çalışmasında, 10 yılın üzerinde DM süresi olan ve oküler lazer uygulanmamış hastalarla kontrol grubu arasında kuru göz semptom sıklığı, bazal gözyaşı salgısı ve gözyaşı film stabilitesi açısından fark saptanmazken refleks gözyaşı salgısındaki fark anlamlı bulunmuştur.¹⁴

Öte yandan diyabetik hastalarda kuru gözün kontrol grubuna göre daha sık olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur. Yu ve ark.nın çalışmasında daha önce lazer uygulanmamış diyabetik hastalarda kuru göz bulguları araştırılmış, GKZ ve Schirmer skorları, PDR grubunda, NPDR ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.¹⁵ Korneal floresein boyanma skorları, PDR grubunda daha yüksek saptanmıştır. NPDR ile kontrol grubu Schirmer ve boyanma skorları açısından kıyaslandığında, iki grup arasındaki fark yine anlamlı bulunmuştur. Hastaların yaklaşık yarısında kuru göz semptomları bulunduğu, %63'ünde GKZ, %48'inde Schirmer skorunda düşüklük olduğu saptanmıştır. Doğru ve ark.nın çalışmasında, diyabetik hastaların %78'inde kuru göz semptomu, %69.3'ünde düşük GKZ, %22.7'sinde 5 mm'nin altında Schirmer skoru saptanmıştır.⁴

Bizim çalışmamızda ise, GKZ ve Schirmer skorları, NPDR ve PDR grubunda DR olmayan grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Benzer şekilde korneal floresein boyanma skorları NPDR ve PDR grubunda DR olmayan grup ve kontrol grubuna oranla yüksek saptanmıştır. Hastaların %40'ı semptomatik olup, %73.3'ünde düşük GKZ, %25'inde düşük Schirmer skoru ölçülmüştür. Çalışmalarda düşük GKZ değerinin, düşük Schirmer değerine göre daha yüksek oranda olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca Schirmer skoru 5 mm'nin altında olan 15 hastamızın an-

çak 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 önerilmektedir.

Nepp ve ark., diyabetik hastaların %43'ünde kuru göz semptomu bulunduğunu ve DR evresi ile kuru göz arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamıştır.¹⁶ DR'si olan kuru göz hastalarında oküler lubrikan kullanımının, başka nedenlere bağlı kuru göz hastalarından daha az olduğu görülmüştür.¹⁶ Bunun diyabetik nöropatiye sekonder korneal hassasiyet azalmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür. Lazer yapılan hastalarda korneal hassasiyetin azaldığı, lazer yapılmayanlarda ise normal olduğu izlenmiştir. Lazer yapılmayan ve normal korneal hassasiyete sahip hastalarda da kuru göz görülmesinin, diyabetik kuru gözde, lazerin uzun siliyer sinirlere zarar vermiş olması dışında başka mekanizmaların da bulunduğunu göstermektedir. 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.

Kaiserman ve ark., prospektif bir kohort çalışmasında geniş bir diyabetik hasta grubundaki oküler lubrikasyon kullanımını, genel popülasyondaki lubrikasyon kullanımı ile kıyaslamıştır.² Elli 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. Oküler lubrikasyon kullanımı, kötü glisemik kontrol ile ilişkili bulunmuştur. Diyabette kullanılan ilaçların da kuru göz tablosunu ağırlaştırabileceği belirtilmiştir. Çalışmada, kullanılan lubrikasyonu dikkate alarak kuru göz hastalarının saptanmasının, azalmış korneal hassasiyet nedeniyle şikâyeti olmayan ve lubrikasyon kullanmayan, nörotrofik korneası bulunan diyabetik kuru göz hastalarının atlanmasına sebep olabileceği, bu nedenle çalışmadaki kuru göz oranının %20.6'dan daha fazla olabileceği belirtilmiştir.

Inoue ve ark., keratoepitelyopati insidansını, diyabetik hastalarda %22.8, kontrol grubunda ise %8.5 olarak saptamışlardır.¹⁷ 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 bulunmadığı görülmüştür.¹⁷ Bizim çalışmamızda keratoepitelyopati insidansı, diyabetik hastalarda %19.5, kontrol grubunda ise %5 olarak bulunmuştur.

Literatürde diyabetik hastalarda konjonktival metaplazide artış olduğu belirtilmiş ve bu durum çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. İlki 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.¹³ 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.¹³

Doğru ve ark.nın çalışmasında, periferik nöropatisi, düşük korneal hassasiyeti ve kötü diyabetik regülasyonu olan kişilerde GKZ ve Schirmer skorlarının daha düşük, skuamoz metaplazinin daha fazla olduğu izlenmiştir.⁴ Periferik nöropatisi olan hastalarda korneal hassasiyetin de düşük olması nedeniyle, korneal nöropatinin, diyabetik periferik distal nöropatinin bir uzantısı olabileceği öne sürülmüştür.⁴ 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.⁴

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.⁴ Bizim çalışmamızda da goblet hücre kaybı ve Nelson skoru, diyabetik hastalarda

kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ancak DR evresi ile ilişkili bulunmamıştır.

Schiffman ve ark., 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 olduğunu tespit etmişlerdir.⁸ Karşılaştırmalarda OSDI skoru sadece Schirmer I testi ile anlamlı olarak korelasyon göstermiştir. Aynı çalışma, 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 görülmüştür. Özcura ve ark. ise OSDI skoru ile GKZ arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır.¹⁸

Bizim çalışmamızda retinopati şiddeti arttıkça OSDI skorunun arttığı görülmekle birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DM'li hastalarda kuru göz ve oküler yüzey hasarına rağmen OSDI skorunda anlamlı fark saptanmaması diyabetin önemli bir komplikasyonu olan nöropatiye bağlanmıştır.

Çalışmamızda HbA1C ile Schirmer skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde 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.¹⁶

SONUÇ

Çalışmamızda diyabetik hastalarda kuru göz semptom ve bulgularında artış, goblet hücre sayısında azalma saptanmıştır. GKZ'deki değişikliklerin DR şiddetiyle korele olduğu görülmüştür. Bu hastaların, DR tanı ve tedavisi için yapılan gözdibi muayenesinin yanı sıra, oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonları açısından da rutin olarak değerlendirilmeleri önerilmektedir.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiksel analizi Doç.Dr. Mehmet Zencir (Pamukkale Üniversitesi, Halk Sağlığı AD Öğretim Üyesi) tarafından yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- Sharma S, Oliver-Fernandez A, Liu W, Buchholz P, Walt J. The impact of diabetic retinopathy on health-related quality of life. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(3):155-9.
- Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):498-503.
- 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(4):520-6.
- Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108(3):586-92.
- 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(2):90-7.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118(9):1264-8.
- Ergin A, Bayraktar MZ, Yıldırım RC. [Tear film functions in patients with type II Diabetes mellitus]. *Journal of Retina-Vitreous* 2001;9(1):37-44.
- Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118(5):615-21.
- Bayhan HA, Gürdal C, Takmaz T, Can I. [Comparison of Lissamine green and Rose bengal in dry eye diagnosis and correlation between patient symptoms and clinical tests]. *TJO* 2010;40(1):29-33.
- Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea* 2003;22(7):640-50.
- Singh R, Joseph A, Umopathy T, Tint NL, Dua HS. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol* 2005;89(12):1655-9.
- 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(3):457-72.
- Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;84(1):19-21.
- Akinci 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.
- Yu L, Chen X, Qin G, Xie H, Lv P. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* 2008;222(4):284-91.
- 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(4):487-91.
- Inoue K, Kato S, Ohara C, Numaga J, Amano S, Oshika T. Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy. *Cornea* 2001;20(8):798-801.
- Ozcara F, Aydin S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15(5):389-93.