

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI  
**Prof. Dr. Hamiyet PEKEL**

**DİYABETİK RETİNOPATİLİ OLGULARDA  
KURU GÖZ VE BLEFARİT SIKLIĞI İLE KORNEAL  
TOPOĞRAFİK PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Engin YILMAZ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
**Prof. Dr. Hamiyet PEKEL**

Konya  
2010

# İÇİNDEKİLER

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>i</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>iv</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>v</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Diyabetes Mellitus .....	2
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tipleri.....	2
2.1.1.1. İnsüline Bağımlı Tip I Diyabetes Mellitus .....	2
2.1.1.2. İnsüline Bağımlı Olmayan Tip II Diyabetes Mellitus .....	3
2.1.2. Diyabetes Mellitus'un Gözde Yol Açtığı Patolojiler .....	3
2.1.2.1. Akut dönem değişiklikleri .....	4
2.1.2.2. Kronik komplikasyonlar .....	4
2.1.3. Diyabetik Retinopati.....	7
2.1.3.1. Diyabetik Retinopati Patogenezi .....	7
2.1.3.2. Diyabetik Retinopati Sınıflandırması .....	8
2.1.3.2.1. Non-proliferatif diyabetik retinopati .....	8
2.1.3.2.2. Proliferatif diyabetik retinopati .....	9
2.1.4. Diyabetik Retinopati Gelişmesinde Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri .....	9
2.2. Kuru Göz .....	10
2.2.1. Kuru Göz Tanımı.....	10
2.2.2. Oküler Yüzey.....	10
2.2.2.1. Kornea .....	11
2.2.2.1.1. Kornea epiteli .....	12
2.2.2.1.2. Bowman tabakası.....	12
2.2.2.1.3. Stroma.....	12
2.2.2.1.4. Descement membranı .....	12
2.2.2.1.5. Endotel.....	12
2.2.2.1.6. Ön kamara ve ön kamara açısı.....	13
2.2.2.2. Konjonktiva .....	14
2.2.2.3. Gözyaşı filmi .....	14
2.2.2.4. Gözyaşının yapısı .....	15

2.2.3. Kuru Gözde Epidemiyoloji.....	22
2.2.4. Kuru Göz Etiyolojisi ve Sınıflandırılması .....	22
2.2.4.1. Çevresel faktörler .....	23
2.2.4.1.1. İç çevresel faktörler .....	23
2.2.4.1.2. Dış çevresel faktörler.....	24
2.2.4.2. Aköz gözyaşı yetmezliği .....	25
2.2.4.3. Evaporatif kuru göz .....	27
2.2.5. Kuru Gözde Tanı .....	30
2.2.5.1. Kuru göz tanısında kullanılan yöntemler .....	30
2.2.5.1.1. Semptomları değerlendiren soru formları.....	30
2.2.5.1.2. Oküler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi .....	31
2.2.5.1.3. Gözyaşı film stabilitesinin değerlendirilmesi .....	33
2.2.5.1.4. Gözyaşı miktarının belirlenmesi.....	34
2.2.5.1.5. Gözyaşı osmolaritesinin tayini .....	35
2.2.5.1.6. Gözyaşı devir zamanının değerlendirilmesi .....	35
2.2.5.1.7. Gözyaşında lizozim tayini .....	36
2.2.5.1.8. Gözyaşı laktoferrin tayini .....	36
2.2.5.1.9. Gözyaşı mukus ferning testi .....	36
2.2.5.1.10. Konjonktivanın sitolojik incelenmesi.....	36
2.3. Korneal Topoğrafik Görüntüleme Cihazları.....	37
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>40</b>
3.1. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri .....	40
3.2. Çalışmaya Alınan Tüm Olgularda Uygulanan Tetkikler.....	41
3.2.1. Biyokimya .....	41
3.2.2. OSDI Skoru .....	41
3.2.3. Schirmer I Testi .....	42
3.2.4. Gözyaşı Kırılma Zamanı .....	43
3.2.5. Blefarit Muayenesi .....	45
3.2.6. Floresein İle Korneal Boyanma.....	44
3.2.7. Lissamin Yeşili İle Konjonktival Boyanma .....	44
3.2.8. Korneal topoğrafi Cihazı İle Korneal Ölçümlerin Alınması .....	45
3.2.9. İstatistiksel Analiz .....	45

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>47</b>
4.1. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı.....	47
4.2. Grupların Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımları .....	47
4.3. Grupların OSDI Skorlamasına Göre Karşılaştırılması .....	47
4.4. Olguların Gözyaşı Salgılanma Miktarlarının Karşılaştırılması .....	48
4.5. Gruplara Göre Kuru Göz İnsidansının Karşılaştırılması .....	48
4.6. Olguların Gözyaşı Fonksiyon Bozukluğuna Göre Karşılaştırılmaları .....	49
4.7. Olguların Gözyaşı Kırılma Zamanlarının Karşılaştırılması .....	49
4.8. Olguların GKZ'na Göre Gözyaşı Fonksiyonlarının Karşılaştırılması.....	50
4.9. Olguların Floreseinle Yapılan Korneal Boyanmalarının Karşılaştırılması .....	50
4.10. Olguların Lissamin Yeşili İle Yapılan Konjonktival Boyanmalarının Karşılaştırılması.....	51
4.11. Olgulardaki Blefarit İnsidansının Karşılaştırılması .....	51
4.12. Blefariti Olan ve Olmayan DR'li Olguların GKZ'larının Karşılaştırılması.....	51
4.13 Olguların Pentacam İle Elde Edilen Korneal Topografik Bulgularının Karşılaştırılması.....	52
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>63</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>64</b>
<b>8. ABSTRACT .....</b>	<b>65</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>66</b>
<b>10. TEŞEKKÜR.....</b>	<b>73</b>

## KISALTMALAR

AGEs	: İlerlemiş Glikolizasyon Son Ürünü
ARI	: Aldoz Redüktaz Enzim İnhibitörü
CCR	: Korneal Ön Yüz Eğrilik Yarıçapı (Corneal Curvature of Radius)
D	: Diyoptri
DM	: Diyabetes Mellitus
DR	: Diyabetik Retinopati
EGF	: Epidermal Growth Factor
GKZ	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
HbA1C	: Glikolize Hemoglobin
HGF	: Hepatosit Growth Factor
HLA	: Human Leucocyte Antigen
NGF	: Nerve Growth Factor
NPDR	: Non-proliferatif Diyabetik Retinopati
OSDI	: Ocular Surface Diseases Index
ÖKA	: Ön Kamera Açısı
PDR	: Proliferatif Diyabetik Retinopati
SKK	: Santral Korneal Kalınlık
SS	: Sjögren sendromu
TGF	: Tumor Growth Factor

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Kuru Göz Etiyolojisinin Sınıflaması.....	23
Tablo 2: OSDI skorlaması .....	42
Tablo 3: Oxford boyanma skorlaması .....	44
Tablo 4: Olguların cinsiyete göre dağılımı.....	47
Tablo 5: Grupların yaş ortalamalarına göre dağılımları .....	47
Tablo 6: Gruların OSDI skorlamasına göre karşılaştırılması .....	48
Tablo 7: Olguların gözyaşı salgılanma miktarlarının karşılaştırılması .....	48
Tablo 8: Gruplara göre kuru göz prevelanslarının karşılaştırılması .....	49
Tablo 9: Olguların gözyaşı fonksiyon bozukluğuna göre karşılaştırılmaları .....	49
Tablo 10: Olguların gözyaşı kırılma zamanlarının (GKZ) karşılaştırılması .....	50
Tablo 11: Olguların GKZ'na göre gözyaşı fonksiyonlarının karşılaştırılması.....	50
Tablo 12: Olguların floreseinle yapılan korneal boyanmalarının oxford skorlamasına göre karşılaştırılması .....	51
Tablo 13: Olguların lissamin yeşili ile yapılan boyanmalarının karşılaştırılması.....	51
Tablo 14: Olgulardaki blefarit insidansının karşılaştırılması .....	52
Tablo 15: Blefariti olan ve olmayan DR'li Olguların GKZ'larının karşılaştırılması.....	51
Tablo 16: Olguların pentacam ile elde edilen korneal topografik bulgularının karşılaştırılması .....	52

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Kornea .....	11
Resim 2: Gözyaşı film tabakası .....	16
Resim 3: Mavi kobalt ışığı altında floreseinle korneal boyanmanın derecelendirilmesi ....	31
Resim 4: Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma.....	33
Resim 5: Mavi kobalt ışığı altında gözyaşının kırılması .....	33
Resim 6: Pentacam – Scheimpflug® cihazı .....	38
Resim 7: Pentacam – Scheimpflug® cihazından korneal topografi çıktısı.....	39
Resim 8: Schirmer I testi filtre kağıdı .....	43
Resim 9: Schirmer I testinin uygulanışı .....	43
Resim 10: Floresein kağıdı.....	43
Resim 11: Lissamin yeşili stripi .....	45

## 1. GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) toplumda sık olarak görülen kronik hastalıkların başında gelmektedir. Günümüzde dünyada 200 milyon civarında ( nüfusun % 2.8'i) DM'li hastanın olduğu tahmin edilmektedir Bu hastalık, kronik karakteri ve yaygınlığı nedeniyle tüm toplumlarda ciddi sosyal ve ekonomik problemlere yol açmaktadır.

DM görme kaybı yapan nedenlerin başında gelmektedir. Bu nedenle oftalmologlar tarafından iyi anlaşılması ve DM'nin göz komplikasyonlarına karşı dikkatli olunması gerekmektedir. DM, gözün tüm segmentlerinde fizyolojik değişikliklere ve görmeyi tehdit edebilecek ciddi hasarlara neden olmaktadır. Günümüzde DM'li olguların yaşam süreleri, tedavideki gelişmelerle ve iyi bakımla artmaktadır. Fakat bununla beraber hastalığa bağlı geç dönem komplikasyonlarında da artış gözlenmektedir. 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 semptomlarından yakınır. Bu semptomlar sıklıkla artmış gözyaşı fonksiyon bozukluğu, epitelyal frajilite, yüzeysel noktasal keropati ve tekrarlayıcı kornea erozyonları gibi kuru göz ve oküler yüzey değişiklikleri ile ilişkilidir. Ancak, bu değişikliklerin nedenleri henüz tam olarak ortaya konmamıştır. Bununla birlikte son 15–20 yıldır ulusal ve uluslararası literatürde ağırlıklı olarak DM'li hastalarda gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzeyin anlamlı derecede bozulduğunu ve bunların nedenlerinin neler olabileceğine dair birçok çalışma yayınlanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda oküler yüzeyde meydana gelen değişimin hangi parametrelerde olduğu ve bu değişim düzeyinin anlamlılığı ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışma çelişkili olan parametreler üzerine daha fazla çalışılması ve bulguların literatürdeki güncel bilgilerle yeniden yorumlanması gerektiğinin bir ürünüdür.

Bu çalışmada, DM'li hastalarda gözyaşı üretim miktarı, gözyaşının stabilitesi ve oküler yüzey değişikliklerinin incelenmesi amaçlandı. Bu kapsamda, retinopatisi bulunan Tip II DM'li olguların kuru göz ve blefarit sıklığı ile kornea parametreleri incelendi ve bu parametreler yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

#### 2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı ve Tipleri

Diyabetes Mellitus uygunsuz hiperglisemi ve kronik dönemde mikrovasküler veya makrovasküler komplikasyonlarla karakterli bir sendromdur. 1998 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association) ve Avrupa Diyabet Yönetim Grubu (EDPG: European Diabetes Policy Group) tarafından tanı ve göstergeleri gözden geçirilerek yeni kurallar getirilmiştir. Buna göre, aşağıda belirtilen üç kriterden herhangi birinin varlığında diyabet tanısı konulabilir (1).

1) Diyabet semptomları ile birlikte herhangi bir anda ölçülen plazma glukoz düzeyinin  $> 200$  mg/dl olması.

2) Açlık plazma glukoz değerinin (en az 8 saat hiç kalori alınmadan)  $>126$  mg/dl olması.

3) 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi sırasında ilk iki saat içinde glukoz değerinin  $> 200$  mg/dl olması.

Çocuklarda ise teşhis; poliüri, polidipsi ve glikozüri ile birlikte rasgele kan şekeri değerinin 200 mg/dl üzerinde olması ile konulur.

Diyabetes Mellitus 2 tipe ayrılır:

#### 2.1.1.1. İnsüline Bağımlı DM (*Tip I , Juvenil Tip, Ketoasidoza Eğimli Tip*)

Bu olgulardaki esas nokta pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin olmaması veya hasarı sonucu, insülinin çok düşük seviyede salgılanması ya da hiç salgılanmamasıdır. En sık 10–20 yaşlar arasında görülmesine rağmen ileri yaş grubunda da görülebilir. Dolaşımda, pankreasın beta adacık hücrelerine karşı antikor varlığının tespit edilmesi hastalığın otoimmün karakterde olduğunu düşündürmektedir. Tip I Diyabetes Mellitusun, immunogenetik mekanizmalarla oluştuğu da düşünülmektedir. Bu tip Diyabetes Mellitusa, HLA-B8, HLA-BW15, HLA-DW3, HLA-DW4 (HLA: Human Leucocyte Antigen) alt gruplarında daha sık rastlanmaktadır (2).

Ayrıca Tip I Diabetes Mellitus'ta viral etyoloji üzerinde de durulmaktadır. Özellikle Coxackie B4 ve Kabakulak gibi viral hastalıklarından sonra ortaya çıkma ihtimalinin arttığı düşünülmektedir (2).

Buna göre, kişide HLA genleri ile var olan genetik yatkınlık ve virüsler gibi değişik çevresel etkenler otoimmünite oluşturmakta, beta adacık hücrelerine karşı oluşan antikolar, bu hücrelerin %90'dan fazlasını tahrip ettiği zaman klinik olarak Diyabetes Mellitus görülmektedir.

Tüm Diyabetes Mellitus olgularının %10-15'i Tip I Diyabetes Mellitus'lu olup bu olgularda tanı 30 yaşından önce konur. Tip I Diabetes Mellitus'lu hastalar genellikle zayıf ve ketoasidoza eğilimlidirler (2).

#### **2.1.1.2. İnsüline Bağımlı Olmayan DM (Tip II , Erişkin Tip, Ketoasidoza Dirençli Tip)**

Bu tür Diyabetes Mellitus'ta dokuların insüline karşı duyarlılığı azalmış olduğu için, yüksek plazma insülin seviyelerine rağmen, Diyabetes Mellitus tablosu ortaya çıkabilmektedir. Plazma insülini ketoasidozu önleyecek değerdedir. Bu tip diyabette, Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerine karşı antikora rastlanmamasına rağmen, ailevi bir yatkınlığın mevcut olduğu düşünülmektedir (2).

Tüm Diyabetes Mellitus olgularının %85-90'i Tip II Diyabetes Mellitus olup, olgular genellikle obez ve 40 yaşın üzerindedir.

#### **2.1.2. Diyabetes Mellitus'un Gözde Yol Açtığı Patolojiler**

Diyabetin, retinopati ve katarakt gibi iyi bilinen komplikasyonları dışında son 10–15 yıldır gözyaşı fonksiyon bozukluğu, oküler yüzey hastalıkları ve diğer oküler hastalıklarla olan ilişkileri ortaya konulmaktadır. DM'ye bağlı oküler patolojilerin etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarla önemli bulgular elde edilmiştir. DM'li hastalarda oküler patolojilere sebep olduğu düşünülen fakat üzerinde tam bir fikir birliği oluşmamış olan 3 temel patogenez mevcuttur.

- 1) Kronik hiperglisemi
- 2) Kornea sinir hasarı
- 3) İnsülin etki bozukluğu (insülin direnci)

DM bu temel patogenezler sonucunda gözde şu problemlere yol açabilmektedir (3–6):

### **2.1.2.1. Akut dönem değişiklikleri**

- Hiperglisemiye bağlı olarak refraktif değişiklikler

### **2.1.2.2. Kronik komplikasyonlar**

#### **A- Orbita**

- Akut orbital sellülitin daha sık görölmesi
- Mukormikozise artmış eğilim

#### **B- Oküler Adneksler**

- Göz Kapakları
  - Daha sık blefarit ve ksantoma
  - Akut kapak felci
- Ekstra-oküler kaslar
  - 3. 4. ve 6. kranyal sinir paralizileri
- Gözyaşı
  - Gözyaşı miktarında azalma
  - Gözyaşında artmış glukoz konsantrasyonu
  - Azalmış korneal yara iyileştirme yetisi
  - Azalmış gözyaşı kırılma zamanı

#### **C- Konjonktiva**

- Goblet hücre kaybı
- Yüzeysel epitel hücrelerde azalma
- Skuamöz metaplazi (konjonktival keratinizasyon)
- Bakteriyel konjonktivitte artış

#### **D- Kornea**

- Keratoepitelyopati
  - Süperfisyel punktat keratit,
  - Rekürren korneal erozyon,
  - Persistent epitelyal defektler,

- Azalmış yara iyileşmesi,
- Artmış epitelyal frajilite
- Striat keratopati,
- Epitel oksijen alımında azalma
- Epitel bariyer fonksiyonunda bozulma
- Kornea epitelinin bazal membranının stromaya zayıf adhezyon göstermesi
- Kornea duyarlılığında azalma
- Kornea epitel hücrelerinde mitozun ve metabolizmanın baskılanması ile epitelyum hücrelerinde genişleme
- Korneal ülserler
- Mikrokistik ödem / Bleb oluşumu,
- Stromal bozukluklar
  - Glikozaminoglikan metabolizma bozuklukları
- Korneal endotel bozukluklar
  - Endotelyal pompa fonksiyon bozukluğu
  - Artmış endotelyal geçirgenlik
  - Endotelyal morfoloji bozuklukları (Polimegatizm/Pleomorfizm)
- Santral korneal kalınlıkta artış
- Korneal eğrilik yarıçaplarında değişme

### **E-İris**

- Ektropion uvea
- Pigment epitelinde glikojen depositleri
- Pigment saçılımı ve buna bağlı trabekulumda aşırı pigment birikimi
- Kronik oküler iskemiye bağlı olarak rubeosis iridis

### **F-Pupilla**

- Azalmış fizyolojik hippus
- Normale göre küçülmüş pupil

## **G-Lens**

- Hızlanmış katarak gelişimi
- Katarak cerrahisi sonrası komplikasyonlarda artış (Endoftalmi, Kistoid Maküler Ödem...)
- Lens epiteli üzerinde pigment birikimleri
- Presbiyopinin beklenen yaştan daha erken ortaya çıkması
- Azalmış akomodatif yetenek

## **H-Silier Cisim**

- Pigment epitelinde glikojen birikimleri
- Bazal membran kalınlaşması

## **I-Vitreus**

- Asteroid hyaloideus
- Vitreus dekolmanı
- Vitreus içi hemoraji

## **J-Maküla**

- Maküler ödem ve heteropi

## **K-Retina**

- Diyabetik retinopatinin tüm evreleri
- Retinal vaso-oklusif olaylarda artış

## **L-Optik Sinir**

- Ön iskemik optik nöropati
- Diyabetik papillopati
- Optik atrofi

## **M- Glokom**

- Primer açık açılı glokom
- Neovasküler glokom

## **N- Oküler iskemik sendrom**

### 2.1.3. Diyabetik Retinopati (DR)

Tip I ve Tip II Diyabetes Mellitus'un en önemli komplikasyonlarından biri olan Diyabetik Retinopati, dünyada 20–65 yaşları arasındaki en sık körlük nedenini oluşturmaktadır. Körlük oranının zencilerde beyazlara oranla %20 ve kadınlarda erkeklere oranla %23 daha fazla olduğu bildirilmektedir (7). Diyabetik Retinopati, Diyabetin diğer vasküler komplikasyonları gibi mikrovasküler bozukluk sonucu meydana gelir. Diyabetik Retinopati, ilk 3 yılda olağan değilken 7 yılın sonunda %70 oranında görülür. 20 yıllık insüline bağımlı Diyabetes Mellitus'lu olguların hemen hemen tamamı; insüline bağımlı olmayan DM'li olguların ise %60'tan fazlası retinopati bulguları gösterirler (8).

#### 2.1.3.1. Diyabetik Retinopatide Patogenez

DR, retinal prekapiller arterioller, kapillerler ve venüllerin mikroanjiopatisidir. DR de bu damarlarda görülenler mikrovasküler tıkanıklık ve sızıntıdır.

**1-Mikrovasküler Tıkanıklık:** DR'de mikrovasküler oklüzyonun patogenezi şu şekildedir. Kapillerde bazal membranda kalınlaşma olur. Vasküler endotelial hücrelerde harabiyet ve proliferasyon, eritrositlerde oksijen transportunun bozulmasına bağlı değişiklikler ve trombositlerin birleşip agregasyonları sonucu kapillerde oklüzyon oluşur. Oklüzyon neticesinde retinal kapillerde perfüzyon bozukluğuna bağlı retinal iskemi ve retinal hipoksii oluşur. Başlangıçta non-perfüze alanlar midretinanın periferinde lokalizedirler. Retinal hipoksinin takibinde iki etki gözlenir:

a) *Arteriovenöz şantlar:* Kapiller oklüzyonlar ile birlikte dirler ve venüllerden arteriolere doğru olmaktadır.

b) *Neovaskülarizasyon:* Hipoksik kalan retina dokusu, hipoksik alanları revaskülarize etmek için vasoformatif maddelerin oluşmasına yol açar. Anjiogenezise yol açan birçok faktör tanımlanmıştır. Bu anjiogenetik faktörlerin etkisi ile retina, optik sinir başı ve iriste neovaskülarizasyonlar gelişmektedir. DR'de anjiogenezisi önlemek için birçok anti-anjiogenetik faktör tanımlanmıştır ve bunlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

**2-Mikrovasküler Sızıntı:** Retina kapillerlerinin hücresel elemanları endotelial hücreler ve perisitler tarafından oluşturulur. Endotelial hücreler kan-retina bariyerini oluştururlar. Perisitler kapillerlerin etrafını sararlar ve damar duvarının desteğini sağlayan hücrelerdir. Normal sağlıklı yapılarda her bir endotelial hücreye bir adet perisit hücre

gelmektedir. Buna karşılık diabetik hastalarda bu perisit hücrelerde sayıca azalma meydana gelmektedir. Bu perisitlerdeki azalma damar duvarının destekliğini azaltmaktadır. Bunun sonucunda plazma içeriği damar dışına sızmaktadır. Bu olay, retinal ödem ve hemorajiler ile sonuçlanmaktadır. Oluşan retinal ödem iki tipte görülmektedir:

a) Diffüz ödem: Kapillerin dilatasyonu ve sızıntıları sonucu oluşmaktadır.

b) Lokal ödem: Mikroanevrizmalarda fokal sızıntı ve dilate kapiller segmentlerden meydana gelip lokalizedirler. Kronik lokalize retinal ödemin etkisi ile sert eksudalar oluşmaktadır ve bu sert eksudalar sağlıklı ve ödematöz retinanın birleşme yerlerinde lokalizedirler. Sert eksudalar, lipoprotein ve lipid yüklü makrofajlardan oluşmaktadır. Sert eksudalar sızıntılı mikrovasküler lezyonun çevrelerinde tipik olarak sirsinat patternleri oluştururlar.

### **2.1.3.2. Diyabetik retinopati sınıflandırması**

Günümüzde Diyabetik Retinopati ile ilgili değişik sınıflandırmalar kullanılmış olsa da şu an için tıbbi literatürde en çok kullanılan Diyabetik Retinopati sınıflandırması ETDRS'ye (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) göre olan sınıflandırmadır.

ETDRS'ye göre Diyabetik Retinopati şu şekilde sınıflandırılabilir (9).

#### **2.1.3.2.1. Non-proliferatif diyabetik retinopati**

##### **A- Hafif NPDR**

- En az bir adet mikroanevrizma
- Orta ya da ağır NPDR bulgularının olmaması

##### **B- Orta NPDR**

- Hemoraji ya da mikroanevrizma
- Yumuşak eksuda, venöz boncuklanma veya IRMA (İntra Retina Mikrovasküler Anomaliler) olması

- Çok ağır ya da ağır NPDR bulgularının olmaması

##### **C- Ağır NPDR: Şu 3 kriterden birinin olması**

- Hemoraji ya da mikroanevrizma
- 2 ya da daha fazla kadranda venöz boncuklanma
- Daha büyük IRMA'nın en az 1 kadranda olması

#### D- Çok ağır NPDR

- Ağır NPDR de bahsedilen kriterlerden en az 2 tanesinin olması
- Proliferatif DR yönünde bulgu olmaması

#### 2.1.3.2.2. Proliferatif diyabetik retinopati

Şu 3 kriterden en az birinin olmasını gerektirir.

- Optik disk ya da retinada herhangi bir yerde neovaskülarizasyon olması (NVD (Neovascularisation on the disc) ya da (NVE) (Neovascularisations else were)).
- Preretinal ya da vitre içi hemoraji
- Fibröz doku proliferasyonu

#### A- Erken PDR

- Yeni damarlanmanın net olarak görülmesi
- Yüksek-risk PDR kriterlerine uyumsuzluk

#### B- Yüksek risk PDR: Şu 3 kriterden birinin mevcut olması

- Disk alanının 1/3 ya da 1/4' ünden büyük NVD
- NVD varlığında preretinal ya da Vitreus hemorajisinin olması
- Disk alanının 1/2'sinden daha büyük NVE varlığında preretinal ya da vitreus hemorajisinin olması

#### C- Ağır PDR

- Arka fundusun preretinal ya da vitreus hemorajisi ile kaplanması
- Maküla merkezinin ayrılması

#### 2.1.4. Diyabetik Retinopati Gelişmesinde Sistemik ve Genetik Risk Faktörleri

Diyabetin süresi, kronik hiperglisemi ve tipi Diyabetes Mellitusun başlama yaşı ve tedavi şekli, puberte, hipertansiyon, diyabetik hipertansiyon, diyabetik nefropati, gebelik, alkol ve sigara kullanımı, geçirilmiş katarak cerrahisi ve genetik faktörler diyabetik retinopati gelişmesinde önemli oldukları bilinen risk faktörleridir.

## 2.2. Kuru Göz

### 2.2.1. Kuru Göz Tanımı

‘Kuru göz’ (*Keratoconjunctivitis sicca*) terimi ilk kez 1933 de İsveçli oftalmolog Henrik S.C. Sjögren tarafından tanımlanmış ayrıca kendi adıyla anılan Sjögren sendromundaki kuru göz, ağız kuruluğu ve eklem ağrısı triadını bildirmiştir. Holly ve Lemp ise ilk kez 1977’de müsin, aköz ve lipid tabakaların oluşturduğu, üç tabakalı gözyaşı modelini tanımlamıştır (10). Yıllarca kuru göz hastalığının gözyaşının aköz komponentinde azalmaya bağlı olduğu düşünülmüş fakat daha sonra bu tanımlamanın, multifaktöryel olan hastalığı tam olarak anlatamadığı anlaşılmıştır. Kuru göz çalışma grubunun (National Eye Institute Dry Eye Workshop) 1993 yılında yaptığı çalışma sonucu kuru göz hastalığı yeniden tanımlanmıştır: ‘Kuru göz, gözyaşı yetmezliği veya gözyaşının fazla buharlaşması ile oluşan; oküler yüzeyde hasar ve hastada oküler rahatsızlık semptomlarına sebep olan gözyaşı bozukluğudur.’ (11).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kuru göz patogenezinde; inflamasyonun da yer aldığını göstermiştir (12). Patogenezinde inflamasyonun anlaşılması 1993 yılında Kuru göz çalışma grubunun yaptığı kuru göz tanımını yenileme ihtiyacını doğurmuştur. 2006 yılında yapılan 17 uzmanın bir araya geldiği ve kuru göz tedavi algoritması oluşturulan Delphi panelinde aynı zamanda kuru göz için yeni bir terim gündeme gelmiştir: *Disfonksiyonel gözyaşı sendromu* (13).

2007 de yapılan Uluslararası Kuru Göz Çalışmasında (International Dry Eye Workshop - DEWS) kuru gözün tanımı yeni bilgiler ışığında değiştirilmiştir: ‘Kuru göz, oküler rahatsızlık semptomları, görme bozukluğu, gözyaşı instabilitesi ve oküler yüzey hasarına yol açan; gözyaşı ve oküler yüzeyin multifaktöryel bir hastalığıdır. Gözyaşı osmolaritesinin artışı ve oküler yüzeyin inflamasyonu ile beraber seyretmektedir’ (14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilgi oküler yüzeyin immünolojisine yoğunlaşmış ve immünmodülatör ilaçlardan bazıları tedavi seçenekleri arasında yer almaya başlamıştır.

### 2.2.2. Oküler Yüzey

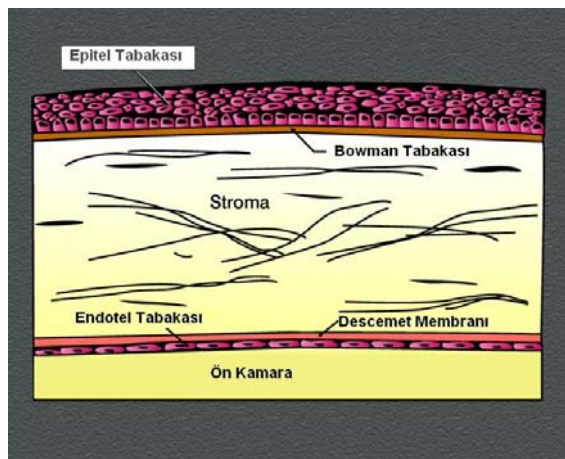
Oküler yüzeyin üç komponenti bulunmaktadır: *Kornea epiteli, konjonktiva, gözyaşı film tabakası*.

### 2.2.2.1. Kornea

Kornea embriyolojik olarak incelendiğinde nöroektoderm ve mezenşim olmak üzere iki dokudan köken almıştır. İlk olarak intrauterin hayatın 8. haftasında yüzeyel ektodermden kornea epitel ve desme zarı gelişmektedir. Ve hemen devamında nöroektodermden endotel oluşmaktadır. 5. ayda mezenşim dokunun göçüyle kornea stroması ve yüzey tabakada bu hücrelerin yoğunlaşmasıyla da Bowman katı gelişmektedir.

Kornea, makroskopik olarak baktığımızda skleranın devamı ve 1/3 ön kısmında yer alan saydam ve optik özelliği olan bölümdür. Kornea skleraya adeta saat camı gibi yerleşmiş ve 40–45 Diyoptri (D) kırma gücü olan konveks bir yüzeye sahiptir. Optik görevinden başka dış ortama karşı koruyuculuk görevini de üstlenmiştir. Normal kalınlığı merkezde 520 µm, periferde 650 µ'dir. Erişkinde horizontal çapı 12.6 mm, vertikal çapı 11,7 mm, ön eğrilik yarıçapı 7.8 mm ve arka eğrilik yarıçapı 6.8 mm'dir. Yeni doğan döneminde vertikal kornea çapı 10mm'dir. Kırıcılık gücü yaklaşık 51 D'dir. Bir yaşında erişkin seviyeye ulaşır. Ön yüzey kırma gücü +48.8 D arka yüzeyinin kırma gücü –5.8 D olmak üzere toplam kırıcılık gücü +43.0 D'dir. Kornea gözün toplam kırma gücünün %70'ini oluşturur. Refraktif indeksi 1.376'dır. Kornea gelişimi 6 yaşa kadar devam etmektedir.

Kornea şeffaf ve avasküler bir dokudur ve histolojik olarak 5 ayrı tabakadan oluşur: epitel, bowman membranı, stroma, desme membranı, endotel. En dış tabaka olan epitel tabakası, oküler yüzeyi oluşturan elemanlardan biridir (Resim 1).



Resim 1: Kornea

### **2.2.2.1.1. Kornea epiteli**

Keratinize olmayan, çok katlı skuamoz epiteldir. Bazal kolumnar tabaka, bazal laminaya, hemidesmosomlarla tutunmuştur. Bazal tabaka üstünde, 2–3 kat poligonal kanat hücreler bulunmaktadır. Yüzeydeki epitel hücre tabakası, oldukça incedir (30  $\mu$ ) ve birbirine zonula okludenslerle bağlıdır. Bu zonüller epitele yarı geçirgen özellik kazandırır. Yüzeydeki hücrelerde bulunan mikropili ve mikroviluslar, apikal yüzeyin düzensiz olmasına sebep olur. Prekorneal gözyaşı filmi ile oküler yüzeyin pürüzsüz ve düzgün olması sağlanır.

Yüzey hücrelerinin altındaki epitel hücreleri, birbirine desmosomlarla bağlıdır. Fakat bu hücreler, bazal bölgeden yukarıya doğru göç eder ve dökülürler. Epitel hücreleri ayrıca kök hücrelerinin kaynağı olan limbustan, santrale doğru göç ederler. Kök hücrelerinin bölünmesi ile oluşan yeni nesil hücreler, kornea epitel hücrelerini oluştururlar. Limbal hücrelerin hasarı (kimyasal yanıklar, trahom gibi) persiste eden epitel defektlerine sebep olur.

### **2.2.2.1.2. Bowman tabakası**

Kalınlığı 10–14 mikrondur. Temel olarak tip 1 kollajen yapıdadır. Hücresel içeriği ve çoğalma yeteneği olmayan bu tabakanın asıl fonksiyonu korneanın şeklini muhafaza etmektir. Rejenere olmadığından skar dokusu ile iyileşir.

### **2.2.2.1.3. Stroma**

Kalınlığı santralde ortalama 450  $\mu$ 'dur. İçeriğindeki % 78 su ile kornea kalınlığının % 90'ını oluşturur. Destek dokusu olan stroma içerdiği kollajen liflerle korneanın korunmasını mimarisinin muhafazasını ve saydamlığının sağlanması görevlerini üstlenmiştir. Temel olarak tip 1 kollajenden oluşmasına rağmen tip 3, 5 ve 6 da bulundurulur.

### **2.2.2.1.4. Descement membranı**

Endotelin bazal membranıdır. Erişkinlerde 8–10  $\mu$  kalınlıktadır. Temel olarak tip 3 ve 4 kollajen bulundurulur.

### **2.2.2.1.5. Endotel**

Genelde tekli hegzagonal bir kısmı da poligonal hücrelerden oluşmuş 4–6  $\mu$  kalınlığındaki en iç tabakadır. Rejenereasyon yeteneği olmayan bu hücrelerin genç erişkinde

sayısı milimetre karede 3000–4000 dir. Bariyer ve pompa fonksiyonu ile korneal hidrasyonu düzenler ve böylelikle korneanın saydam kalmasını sağlar.

Korneada damarsal yapı bulunmamaktadır. Sinirleri duyuşal sinirlerdir. N. trigeminusun oftalmik dalı ve uzun silier sinirler ile innerve olur. Sinir uçları, stromada Bowman membranı altında ve epitelyumda sonlanır. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri, ısı ve dokunma duyuşu reseptörlerinden daha fazladır (15).

#### **2.2.2.1.6. Ön kamara ve ön kamara açısı**

Ön kamara önde kornea arkada iris ve pupilla alanında lens ile sınırlıdır. Normal derinliği 3 mm dir. Aköz hümör, kornea ve irisin birleşme yeri olan ön kamara açısından ön kamarayı terk eder. Bu birleşme yeri eksternal olarak kornea ve skleranın birleşme yeri olup “Limbus” olarak adlandırılır.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan açı derecelendirme sistemi Shaffer tarafından kullanıma sokulmuş olup, trabeküler ağın iç yüzü ile irisin periferinden yaklaşık üçte bir mesafedeki ön yüzünün arasında kalan açığı derece cinsinden göstermektedir. Açı genişliğinin tayin edilmesi sırası ile trabekulumun iç yüzüne ve irisin ön sathına denk gelen iki hayali teğet (tanjansiyel) çizgi arasındaki açıklık miktarının gözlenmesi ile gerçekleştirilir. Shaffer derecelendirme sistemi aynı zamanda farklı kamara açılarının genişliklerini de mukayese etmeye yarar. Bu sistem her bir açığa bir sayısal derece (4–0) vermekte ayrıca beraberinde açının anatomik tanımlanmasını derece cinsinden genişliğini ve tahmini klinik yorumunu da belirlemektedir.

**1) Grade 4 (35–45 derece):** Karakteristik olarak miyopi ve afakide rastlanan silier cismin rahatlıkla görülebildiği en geniş açıdır, kapanması mümkün değildir

**2) Grade 3 (20–35 derece):** En azından sklera mahmuzun seçilebildiği açık bir açıdır. Bunun da kapanmasına imkân yoktur.

**3) Grade 2 (20 derece):** Sadece trabekulumun izlenebildiği orta derecede dar bir açıdır. Bu açının kapanması mümkünse de pek muhtemel değildir.

**4) Grade 1 (10 derece):** Sadece schwalbe hattının ve belkide trabekulumun en üst kısmının izlenebildiği oldukça dar bir açıdır. Kapanma riski yüksek olsa da kaçınılmaz değildir.

**5) Grade 0 ( 0 derece):** İridokorneal temas sayesinde kapanmış olan açıdır. Korneal kamanın apeks noktasının seçilemeyişi ile teşhis edilir (16) .

### 2.2.2.2. Konjonktiva

Konjonktiva, ince bir müköz membrandır. Palpebral konjonktiva, bulber konjonktiva ve forniksler olmak üzere 3 bölgeye ayrılabilir. Palpebral konjonktiva, göz kapağının mukokutanöz birleşim yerinden başlar ve kapağın iç yüzeyini kaplar. Bu bölüm, tarsa sıkıca yapışıktır. Bulber konjonktiva ve forniksi oluşturan konjonktiva, serbestçe hareket eder. Bulber konjonktiva, limbusta, Tenon kapsülü ile birleşir (15).

Konjonktivayı; keratinize olmayan, çok sayıda goblet hücre içeren skuamoz epitel ve ince, iyi vaskülarize substansia propria oluşturur. Substansia propriada; lenfatik damarlar, plazma hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri bulunur. Konjonktivada, konjonktivaya ait lenfoid dokusunun özelleşmiş lenfosit kümeleri bulunmaktadır. Bu yapı, T ve B lenfositlerini ihtiva eder. Bu bölgeler, antijeni işlemekle yükümlüdür (15).

Konjonktiva epitelinin kalınlığı, 2 ile 5 hücre arasında değişmektedir. Bazal hücreler kübiktir, yüzeye ulaşırken polihedral, yassı hücrelere dönüşür. Henle kriptaları, üst tarsal konjonktivanın 1/3 üst ve alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında yer almaktadır (15). Bulber konjonktivayı, anterior silier arterler besler. Tarsal konjonktiva, kapakların marjinal arter arkadlarının dalları tarafından beslenir. Posterior konjonktival arterler, forniks ve bulber konjonktivayı besler. Limbus, anterior konjonktival arterlerin dalları olan silier arterler ile beslenir. Anterior ve posterior arterler arasındaki anastomozlar, limbustan 3–4 mm uzaktadır (15).

Konjonktivanın lenfatik drenajı, kapak lenfatikleri ile uyumlu şekilde, medial bölgeden submandibular lenf bezlerine, lateral bölgeden preauriküler lenf bezlerine olur (15).

Konjonktivanın innervasyonu, 5. kranyal sinirin oftalmik dalı ile sağlanır.

### 2.2.2.3. Gözyaşı filmi

Gözyaşı, oküler yüzeyin sağlığını ve fonksiyonunu korumak için gereklidir. Gözyaşı; su, enzim, protein, immunglobulin, lipid, metabolit ve polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini ihtiva eden, kompleks bir solüsyondur Gözyaşı filmi korneayı yabancı cisimlerden ve infeksiyöz maddelerden yıkayarak korumakta ve korneal yüzeyi nemli tutarak korneanın antiviral ve antibakteriyel komponentlerinin çalışmasını sağlamaktadır. Normal gözyaşı hacmi 6 µl ile 7 µl arasında olup % 98,2'si sudur. Gözyaşı sekresyonu 1–2 µl/dakikadır. Her bir dakikada gözyaşının % 16'sı değişmektedir. Gözyaşının normal

buharlaşma hızı ise 0,14 µl/dakika'dır. Gözyaşı volümünün 1,1 µl'si kapak açıklığında prekorneal gözyaşı filmi içinde, 2,9 µl'si kenar şeritte ve 4,5 µl'si forniksler içinde bulunur (17).

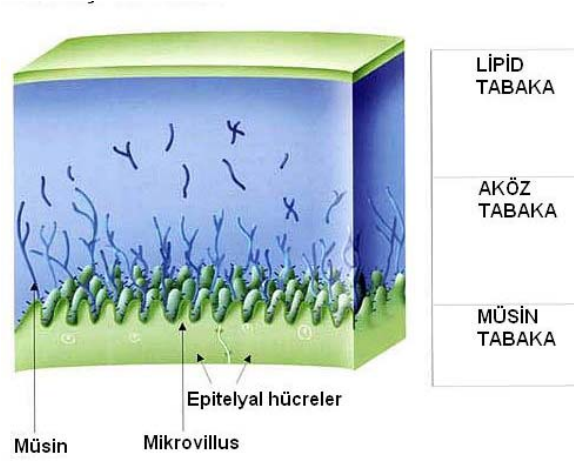
Gözyaşı filmi lâkrimal fonksiyonel üniteden refleks olarak salınır. Lakrimal fonksiyonel ünite kornea ve konjonktiva epitelinden oluşan oküler yüzeyi, esas gözyaşı bezini, yardımcı gözyaşı bezlerini (Krause ve Wolfring bezleri), meibomian bezlerini, sensorial ve motor inervasyonları içeren karmaşık bir sistemdir. Gözyaşı filmi bu fonksiyonel ünitenin en dinamik yapısını oluşturmakta olup oküler yüzeyin sağlıklı kalmasındaki en önemli etkidir. Gözyaşı filminin üretimi refleks bir nöral halka ile regüle edilir. Bu nöral halka oküler yüzeyin dengesi ve işlevlerini sürdürebilmesi için gereken sağlıklı gözyaşı filminin üretilmesinde gereklidir (18). Gözyaşı filminin salgılanması refleks veya bazal olarak yapılır. Bazal salgılama musin, aköz ve lipid salgılayan bezlerden yapılırken refleks salgılama esas gözyaşı bezinden olur. Esas gözyaşı bezinin inervasyonunu trigeminal, fasial, sempatik ve parasempatik sinirlerden oluşan karmaşık bir refleks zincir gerçekleştirmektedir (18).

Gözyaşı filminin görevleri özetle şunlardır:

- 1- Net görme için gereken düzgün oküler yüzeyi sağlamak
- 2- Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak
- 3- Kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşikleri ulaştırmak
- 4-Oluşan debriyi ortamdan uzaklaştırmak.

#### **2.2.2.4. Gözyaşının yapısı**

Gözyaşı, üç ana komponentten oluşur: müsın tabaka, aköz tabaka, lipid tabaka (Resim:2). Bu üç tabakanın sınırları ve kalınlıkları hala tartışmalıdır. Gözyaşının gerçek yapısı da tartışmalıdır. Son yirmi yılda edinilen bilgilere göre, gözyaşı üç tabakalı değil iki tabakalıdır. Bu yeni tariflenen gözyaşı filminde, lipid tabakasının altında, müsın konsantrasyonunun epitel yüzeyinden oküler yüzeye doğru azalan konsantrasyonda değiştiği bir aköz müsın jel tabakası bulunmaktadır (19).



Resim 2: Gözyaşı film tabakası

**a) Müsin Tabaka:** Müsin tabaka, gözyaşı film tabakasının, en iç tabakasını oluşturur. Yüzeydeki kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin yüzeyini örter. Kalınlığı yaklaşık 0.5 mikrondur. Müsin tabaka en fazla konjonktivadaki goblet hücreleri olmak üzere, konjonktiva ve korneal epitel hücreleri, çok az miktarda ise Henle kripleri ve Manz bezleri tarafından salgılanmaktadır. Goblet hücre kaybı nedeniyle oluşan müsin tabaka yetmezliği kuru göze neden olmaktadır (20).

**Goblet Hücreleri:** Goblet hücreleri, gözyaşı film tabakasının, müsin tabakasını salgılayan holokrin hücrelerdir. Konjonktivanın alt ve nazal bölümünde ve pilika semilunaris ile karinkülde daha yoğun olarak bulunurlar. Goblet hücreleri günde 2–3 µlt müsin salgılar (15).

**Manz Bezleri:** Limbal konjonktivada bulunur (15).

**Henle Kripleri:** Üst tarsal konjonktivanın 1/3 üst, alt tarsal konjonktivanın 1/3 alt kısmında bulunur (15).

#### **Müsin tabakasının fonksiyonları:**

1- Oküler yüzeyin lubrikasyonunu sağlamak böylece göz kırpmada oluşabilecek travmalardan korumak

2- Hidrofobik olan kornea epitelini hidrofilik hale çevirmek, böylece gözyaşının oküler yüzeye dağılmasını sağlamak

3- Yüzey gerilimini lipid tabakasının yardımı ile azaltmak, bu yolla gözyaşı filminin stabilitesini sağlamak

4- Dökülen epitel hücrelerini, yabancı maddeleri ve bakterileri yakalamak

**b) Aköz Tabaka:** Aköz tabaka, gözyaşı film tabakasının orta kısmında yer alır ve *gözyaşı bezi* ve *aksesuar gözyaşı bezleri* tarafından salgılanır. Gözyaşının üç komponentinden, kalınlığı en fazla olanıdır; yaklaşık 6.5–7 mikron kalınlığındadır. Aköz tabakada; elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immünglobulinler ve hormonlar bulunmaktadır. Aköz tabakanın içeriği, oküler yüzeyin beslenmesini ve korunmasını sağlar.

Aköz tabakanın salgılanması; sempatik, parasempatik uyarılarla ve hormonal olarak düzenlenir. Çevresel ve fizyolojik değişimler içeriği oluşturan bileşenlerin miktarını etkilemektedir (21).

**Gözyaşı Bezi:** Gözyaşı bezi, gözyaşının, aköz komponentinin büyük kısmını üretir. Frontal kemikte, lakrimal fossa içinde, orbita duvarının üst lateral kenarının altında yer alır. Geniş orbital bölüm ve küçük palpebral bölüm olmak üzere, iki kısımdan ibarettir. Levator aponözunun lateral boynuzu ile gözyaşı bezi, üstte orbital lob ve altta palpebral lob olmak üzere, iki bölüme ayrılır.

Gözyaşı bezleri, ekzokrin bezlerdir; seröz salgı üretirler. Orbital ve palpebral lobun sekretuar kanalları birleşerek, 6–12 adet kanal oluşturur. Bu kanallar, konjonktiva fornixinin üst-lateral bölümüne gözyaşını ulaştırır.

Gözyaşı bezini besleyen arter; oftalmik arterin lâkrimal dalıdır. Venler, arterler ile aynı yolu izler ve süperior oftalmik vene drene olur.

Trigeminal sinirin lâkrimal dalı, gözyaşı bezinden duyuşal uyarıyı taşır. Salgılama fonksiyonu ise; kolinerjik, VIPerjik (vazoaktif intestinal polipeptiderjik) ve sempatik innervasyon ile gerçekleşir.

Gözyaşı bezi ayrıca, alfa1-adrenerjik reseptör de içermektedir. Bezin nöroanatomiş, hem refleks hem psikojenik stimulasyonu sağlar ve çok komplikedir (15).

**Aksesuar Gözyaşı Bezleri (Yardımcı Gözyaşı Bezleri) :** Aksesuar gözyaşı bezleri olan Krause ve Wolfring bezleri, üst temporal ve -daha az olmak üzere- alt temporal fornikte bulunmaktadır. Histolojik yapıları; gözyaşı bezi ile benzerlik gösterir. Toplam gözyaşının % 10 unu salgırlar (15).

Aköz tabakada; elektrolitler, proteinler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, sitokinler, immünglobulinler ve bazı küçük moleküller bulunmaktadır.

**1- Elektrolitler:** Sodyum (Na), potasyum (K), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), klor (Cl), bikarbonat ( $\text{HCO}_3$ ) ve fosfat ( $\text{PO}_4$ ) gözyaşındaki elektrolitleri oluşturmaktadır (22).

Elektrolitler; kornea epitel hücreleri ve gözyaşı film tabakası arasındaki ozmotik akışı sağlar, gözyaşı pH sını düzenler, membranların geçirgenliğinin kontrol edilmesinde görevli enzimlerin kofaktörü olarak görev alır (22).

Kuru göz sendromunda, gözyaşı osmolaritesi değişmektedir. Özellikle, etiolojide gözyaşı bezi hastalıklarının yer aldığı durumlarda, gözyaşının osmolaritesi artar, buna bağlı olarak inflamasyon tetiklenir (23). Gözyaşı osmolaritesinin artışı, goblet hücre sayısında da azalmaya sebep olmaktadır (24). Bu nedendir ki elektrolit dengesi, oküler yüzey sağlığı için önemlidir.

### **Kuru gözde hiperosmolarite**

Osmolarite, bir solüsyon içindeki ozmotik olarak aktif partiküllerin toplamını ifade etmektedir. Hiperosmolarite, kuru gözün karakteristik bulgusudur. Yüksek sensitivite ve spesivitesi ile tanıda altın standart olarak tanımlanmaktadır (25). Hiperosmolaritenin birincil sebebi gözyaşının buharlaşmasıdır (26). Lipid tabakasının bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda buharlaşma daha da artar. Aköz yetmezlikte, gözyaşı bezinin ürettiği gözyaşının miktarı az ve osmolaritesi yüksektir.

Hiperosmolarite, direk olarak (27), ve inflamasyonu tetikleyerek indirek olarak oküler yüzey hasarına sebep olmaktadır (28) .

Osmolaritenin artması, oküler yüzey hücrelerinde dehidrasyona sebep olmaktadır. Ozmotik denge bozulunca su molekülleri epitel hücrelerini geçer ve bunun sonucu olarak oküler yüzey epitelinde deskuamasyon artar (29). Ozmotik dehidratasyon, oküler yüzey hücrelerinin hacminde de değişime sebep olmaktadır. Hücrelerin sağlığını koruyabilmek için, kornea epitelinde iyon pompaları çalışır. İyon pompalarının çalışması için glukoz gereklidir. Hücre osmolaritesini sağlamak için bolca kullanılması ile glukozun, kornea içinde miktarı azalır. Böylece kornea iyileşmesi için gerekli enerji kaynağı tükenmiş olur.

Hiperosmolarite, tüm bunlara ek olarak inflamatuvar sitokinlerin açığa çıkmasını tetiklemektedir (30).

**2- Proteinler:** Gözyaşında bulunan başlıca proteinler; lizozim, laktoferrin, lipokalin ve IgA'dır. Gözyaşındaki proteinlerin büyük çoğunluğunu gözyaşı bezi asiner hücreleri salgılamaktadır (31).

Gözyaşı filmi içindeki diğer proteinler immünglobulinlerdir. IgA, gözyaşı bezi ve aksesuar gözyaşı bezlerinin interstisyel dokularındaki ve konjonktivanın substansia propriasındaki plazma hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. IgA lokal immünitede önemli role sahiptir. IgA miktarı, gözyaşı üretim miktarı ve gözyaşı akım hızı azaldığında artmaktadır. Göz kapalı iken gözyaşında IgA miktarı artar (32). Oküler inflamasyon varlığında, gözyaşında IgA miktarı artar, kompleman sistemi aktive olur ve lökositler oküler yüzeye göç eder (33).

Gözyaşında bulunan diğer immünglobulinler IgG, IgM, IgD ve IgE dir. Oküler yüzeydeki kapillerlerden sızan bazı proteinler de az miktarda gözyaşında bulunmaktadır. Bunlar; albümin, IgG, serüloplazmin, transferrin ve monomerik IgA'dır. Oküler inflamasyon varlığında veya mekanik hasar gibi durumlarda, bu proteinlerin miktarında artış gözlenir (34).

Gözyaşının yeteri kadar salgılanamadığı kuru göz olgularında, proteinlerin büyük kısmını oluşturan lizozim, laktoferrin ve lipokalin miktarı azalır. Oküler yüzeyde gelişen inflamasyona bağlı olarak serum kaynaklı proteinlerin miktarı artar (35).

**3- Büyüme faktörleri:** Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri ve sitokinler, sağlıklı epitel yüzeyi için gereklidir. Bu maddeler, kornea ve konjonktiva epitelinin çoğalmasını, göçünü ve farklılaşmasını düzenlemektedir. Gözyaşında bulunan büyüme faktörleri; tümör büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ), epidermal büyüme faktörü (EGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), İnterlökin 1- $\alpha$  ve 1- $\beta$ , tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ )'dır (36). Gözyaşındaki büyüme faktörlerinin, büyük oranda, gözyaşı bezinde üretildiği bilinmektedir. HGF ve EGF büyük oranda gözyaşı bezinden kaynaklanır. TGF- $\beta$ , oküler yüzey epitelyum hücrelerinden, az miktarda gözyaşı bezinden kaynaklanır (37).

Gözyaşının aköz komponentinin miktarında azalma ile gözyaşındaki büyüme faktörleri de azalmaktadır. Bu durum, oküler yüzey sağlığında bozulmaya yol açar.

**4- Antibakteriyel moleküller:** Gözyaşında, nonspesifik immün mekanizmaların olduğu 1900'lü yılların başlarından itibaren bilinmektedir. Gözyaşında bulunduğu bilinen antibakteriyel maddeler; lizozim, laktoferrin, betalizin, komplemanlar, defensinler, interferon ve fosfolipaz A2 dir. Kuru göz hastalarında, lizozim, laktoferrin ve IgA nın azaldığı bilinmektedir. IgA, oküler yüzeyin enfeksiyondan korunmasında önemlidir. Gözyaşındaki IgA gözyaşı bezinden ve konjonktivadaki lamina propriadaki plazma hücreleri tarafından üretilir. Epitelyum hücrelerinin ürettiği salgısal komponent ile

sabitlenerek, oküler yüzeye salınır. Oluşan salgısal IgA (sIgA), hem spesifik hem nonspesifik immün cevapta rol almaktadır (38).

**5- Küçük moleküller:** Aköz tabaka içinde bazı küçük moleküller de bulunmaktadır. Bunlar; üre, glikoz, laktat, sitrat, askorbat ve aminoasitlerdir. Gözyaşına, sistemik dolaşım yolu ile gelirler ve konsantrasyonları serum seviyeleri ile orantılı olarak değişir.

**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 debrisı yıkamak
- 6- Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemek
- 7- Hücre hareketini sağlayan bir ortam oluşturmaktır.

**Oküler yüzey inflamasyonu**

Kuru gözde etiyojoloji ne olursa olsun oküler yüzey inflamasyonu mutlaka tabloya katılır. İnflamasyonu başlatan birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; hiperosmolarite, oküler yüzeyin kuruması, göz kırpma sırasında oluşan mikro travma, gözyaşı ve kornea sinir liflerinden salınan destekleyici faktörlerin azalması, gözyaşı bezi ve gözkapaklarından salınan proinflamatuvar maddelerdir. İnflamasyon başladıktan sonra, hasarlanan epitel hücrelerinden açığa çıkan ve dilate konjonktiva damarlarından sızan lenfositlerin ürettiği sitokinlerle, inflamasyon sürmektedir. Özellikle şiddetli kuru göz olgularında, inflamasyon şiddeti giderek artar (39).

Oküler yüzeydeki inflamasyon, epitelde skuamöz metaplaziye, glikokaliks kaybına ve goblet hücre kaybına sebep olur. Bu değişimlerin sonucu olarak, oküler yüzeyin ıslanabilirliği azalmaktadır. Oküler yüzeydeki hücre değişimlerinde, sitokinlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sitokinler, epitelyumda keratinizasyona (40), hipoesteziye (41), müsün ekspresyonunun değişmesine (42) ve kornea neovaskülarizasyonuna sebep olurlar (43). Gözyaşındaki büyüme hormonları ve vitamin A kaybı ile korneadaki sinir liflerinden salınan nörotrofik faktörlerin eksikliği de inflamasyona katkıda bulunmaktadır (44).

### **c) Lipid Tabaka:**

Lipid tabaka, gözyaşının en dış kısmında yer alır. 0.1 µ kalınlığındadır. En önemli görevi; aköz tabakanın buharlaşmasına engel olmaktır. Ayrıca, gözyaşının cilde yayılmasını önler ve antibakteriyel özelliği olduğu düşünülmektedir. Lipid tabaka, esas olarak meibomius bezlerinde üretilmekle beraber, çok az miktarda Zeiss ve Moll bezlerinde de üretilmektedir.

#### **Meibomius Bezleri**

Meibomius bezleri, değişikliğe uğramış holokrin sebace bezlerdir. Bezler tarsta dik ve birbirine paralel olarak sıralanmışlardır. Göz kapağındaki dağılımları, transillüminasyon ile görülebilir. Üst kapakta 30–40 meibomius bezi ağzı bulunurken, alt kapakta 20-30 meibomius bezi ağzı bulunmaktadır. Meibomius bezi ağzları, kirpiklerin hemen arkasındadır. Meibomius bezlerinde, lipid üretilip kanallarda biriktirilir. Artan lipid miktarı, meibomius bezi kanalı içinde basınç oluşturur. Kanal içindeki basınç, terminal bölgedeki basıncı aşınca, lipid oküler yüzeye salınır. Kırpma refleksi, meibomius bezlerinden lipid salınımına katkıda bulunmaktadır. Ofis çalışanlarında görülen oküler yüzey patolojisi olan 'Office eye syndrome' da, göz kırpmaları arasındaki sürenin uzamasına bağlı olarak lipid tabakasında incelme olmaktadır (45).

#### **Zeiss ve Moll Bezleri**

Zeiss bezleri; göz kapağında kirpik köküne komşu bölgede ve karinkülde, Moll bezleri göz kapağı kenarlarında bulunmaktadır. Zeiss bezleri, değişikliğe uğramış holokrin sebace bezlerdir ve lipid salgırlar. Moll bezleri ise cildin apokrin ter bezleridir.

Lipid tabaka, iki tabakadan oluşmaktadır. Kalın olan dış tabakayı; hidrokarbonlar, trigliseritler, yağ esterleri gibi *nonpolar lipidler* oluşturur. İnce olan iç tabaka ise, fosfolipidler gibi *polar lipidlerden* oluşur. Alttaki aköz tabakanın buharlaşmasının engellenmesi, kalın olan nonpolar dış tabaka ile sağlanır. İçteki polar tabaka, sürfaktan özelliği ile aköz tabaka ile lipid tabaka arasındaki etkileşimi ve gözyaşı stabilitesini sağlamaktadır.

Lipid tabakasının, fonksiyon görebilmesi için, miktarının yeterli olması ve içeriğindeki lipid fraksiyonlarının oranlarının uygun olması gerekmektedir.

#### **Lipid tabakasının fonksiyonları özetle:**

1- Aköz tabakasının buharlaşmasını engellemek,

- 2- Gözyaşı stabilitesini sağlamak,
- 3- Düzgün oküler yüzey oluşturarak, net görmeye katkıda bulunmak,
- 4- Gözyaşının taşmasını engelleyen hidrofobik bariyer oluşturarak cildin gözyaşı ile temasını önlemektir.

### **2.2.3. Kuru Gözde Epidemiyoloji**

Kuru göz sendromu, göz hastalıkları içerisinde sık görülen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kuru göz prevalansı; kadınlarda % 7.8 (3.2 milyon), erkeklerde % 4.7 (1.6 milyon) olarak hesaplanmıştır (46).

Kuru göz tüm dünyada yaygın bir hastalıktır. 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 (47). Postmenapozal dönemde bu oran daha da artmaktadır. Çeşitli otoimmün ve sistemik hastalıklarla beraber de görülmektedir.

### **2.2.4. Kuru Göz Etiyolojisi ve Sınıflandırılması**

Kuru gözün sınıflandırılması, birçok çalışmada başka şekillerde yapılmıştır. 2005'te oluşturulan Triple sınıflamasında etyopatogeneze, hastalığın ağırlığı ve hastalıkta tutulan dokuya göre üç sınıflama yapılmıştır. 2006 yılında yapılan Delphi panelinde ise etyopatogeneze ve hastalığın ağırlığına göre iki sınıflama oluşturulmuştur (13).

2007 de Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop), günümüze kadar elde edilen bilgileri derleyerek, etyopatogeneze göre sınıflama yapmıştır. Bu sınıflamaya göre kuru göz, aköz yetmezliğe bağlı ve buharlaşmaya bağlı oluşan kuru göz olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır. Çevresel faktörler ayrı bir grup olarak ele alınmıştır (48) (Tablo 1).

Tablo 1: Kuru Göz Etiyolojisinin Sınıflaması. (48)

<b>KURU GÖZ</b>		
<p><b>ÇEVRESEL FAKTÖRLER</b></p> <p><b>1) İç çevresel faktörler</b>            *Göz kırpma oranının azalması            *Göz kapağı aralığının artması            *Düşük androjen, yüksek östrojen seviyesi            *Yaşa bağlı oluşan fizyolojik değişimler</p> <p><b>2) Dış çevresel faktörler</b>            *Ortamdaki nem oranının düşük olması            *Rüzgârlı hava            *Bilgisayar başında uzun süre çalışmak</p>	<p><b>AKÖZ GÖZYAŞI YETMEZLİĞİ</b></p> <p><b>1) Sjögren Sendromuna bağlı olan yetmezlik</b></p> <p><b>2) Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik</b>            A) Primer Gözyaşı yetmezliği            *Yaşa Bağlı Kuru Göz            *Doğumsal Gözyaşı Bezi Yokluğu (Konjenital Alakrım)            *Familyal disotonomi (Riley Day Sendromu)</p> <p>B) Sekonder Gözyaşı yetmezliği            *Gözyaşı Bezinin infiltrasyonu: Sarkoidoz, lenfoma, AIDS, greft versus host.            *Gözyaşı Bezinin Ablasyonu            *Gözyaşı Bezinin Denervasyonu</p>	<p><b>EVAPORATİF KURU GÖZ</b></p> <p><b>1)Hastaya Ait Sebepler</b>            A) Meibomius bezi disfonksiyonu            B) Gözkapağı açıklığının ve gözkapağı-glob uygunluğunun bozulması            C) Göz kırpma oranının düşük olması</p> <p><b>2)Ekstresek Sebepler</b>            A) Oküler yüzey bozuklukları            B) Kontakt lens kullanımı            C) Alerjik konjonktivit</p>

#### 2.2.4.1. Çevresel faktörler

Kişiye ait risk faktörlerini tanımlayabilmek için oluşturulmuş ayrı bir gruptur. İç çevresel ve dış çevresel faktörler olarak ikiye ayrılır.

##### 2.2.4.1.1. İç çevresel faktörler

Kuru göz olasılığını arttıran kişisel fizyolojik durumlardır.

**a) Göz kırpma sıklığının azalması:** Göz kırpma sıklığı, davranışsal ve/veya psikolojik nedenler ile azalmış olabilir. Göz kırpma sıklığının azalması ile iki kırpma

arasındaki süre artmaktadır. Gözün açık kalma süresi uzadığı için buharlaşarak kaybedilen gözyaşı miktarı artar.

**b) Göz kapakları arasındaki mesafenin fazla olması:** Göz kapaklarının arasındaki mesafe kişiler arasında farklılık göstermekle beraber aynı kişide, yukarı bakışta olduğu gibi farklı bakış pozisyonlarında da değişmektedir. Açıkta kalan oküler yüzey alanı artınca buharlaşan gözyaşı miktarı artmaktadır.

**c) Düşük androjen, yüksek östrojen seviyesi:** Kuru göz daha çok kadınları etkileyen bir hastalıktır. Bunun sebeplerinden biri serumdaki düşük androjen ve yüksek östrojen düzeyidir. Serumda androjen seviyesinin düşük ve östrojen seviyesinin yüksek olması kuru göz için risk faktörüdür (49).

Androjen, gözyaşı bezi ve meibomius bezi üzerinde, sekresyonu arttırıcı etkiye sahiptir. Bu yüzden erkeklerde kuru göz görülme sıklığı, kadınlardan daha azdır. Cinsiyet farkından başka, seks hormonu profilini değiştiren bazı ilaçlar ve hastalıklar, kuru göze yatkınlığa sebep olmaktadır. Antiandrojen tedavisi uygulanan prostat kanseri hastalarında, komplet androjen duyarsızlığı olan kadınlarda, kuru göz görülmektedir (50).

**d) Yaşlanma ile oluşan fizyolojik değişimler:** Yaşlanma ile gözyaşının miktarı azalır, osmolaritesi artar ve stabilitesi bozulur. Yaş ile birlikte, vücuttaki androjen miktarı da azalmaktadır. Androjen yetmezliğine bağlı olarak gözyaşı bezi fonksiyonunda azalma ve meibomius bezinin oluşturduğu lipid tabakanın bileşiminde değişiklik olur. Androjen yetmezliğinde buna ek olarak gözyaşı bezi asiner ve interstisyel hücrelerinde apoptozis ve gözyaşı bezi atrofisi gelişmektedir (51).

#### **2.2.4.1.2. Dış çevresel faktörler**

Kuru göz olasılığını arttıran kişinin kendisine bağlı olmayan dış faktörlerdir.

**a) Ortamdaki nem oranının düşük olması:** Düşük nemli yerlerde, oküler yüzeyden gözyaşının buharlaşma miktarı artar. Nem oranı, değişik coğrafi bölgelerde farklıdır. Bu yüzden coğrafi faktörler, göz kuruluğu insidansını etkiler. Uzun süre bulunulan ortamda klimanın varlığı, ortamın nem oranını düşürür, kuru göz semptomlarına yol açar.

**b) Rüzgârlı hava:** Rüzgârlı havada, oküler yüzeyden gözyaşının buharlaşma miktarının artmasına bağlı olarak, kuru göz gelişmektedir.

c) **Uzun süre bilgisayar kullanılması veya televizyon izlenmesi:** Bilgisayar başında uzun süre çalışmak veya uzun süre televizyon izlemek göz kırpma sıklığını azaltır. Oküler yüzeyden buharlaşma artar, göz kuruluğu gelişir.

#### 2.2.4.2. Aköz gözyaşı yetmezliği

Aköz gözyaşı yetmezliği, gözyaşı bezinin yeterince gözyaşı salgılayamamasına bağlı gelişmektedir. Gözyaşı miktarı azalır, osmolaritesinde artış meydana gelir. Hiperosmolarite, inflamasyonu tetikleyerek, kuru gözün şiddetini artırır (52).

Aköz gözyaşı yetmezliği, iki grupta incelenmektedir: Sjögren sendromuna bağlı gelişen aköz yetmezlik, Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik.

##### 1) Sjögren sendromuna bağlı gelişen aköz yetmezlik:

Sjögren sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezlerinin harabiyetine yol açan otoimmün bir hastalıktır. Primer ve sekonder olmak üzere iki formu vardır. *Primer SS* da; gözyaşı ve tükürük bezlerinin otoimmün hasarı ile gelişen kuru göz ve kuru ağız semptomları bulunmaktadır. *Sekonder SS*'da, primer SS bulgularına ek olarak, eşlik eden bağ dokusu hastalığı mevcuttur. Bunlar; en sık RA olmak üzere, SLE, PAN, Wegener, sistemik skleroz, primer bilier skleroz gibi hastalıklardır.

Bunun yanında, kanda otoantikorlar ve minor tükürük bezi biyopsisinde Sjögren sendromuna ait bulgular tabloya eşlik eder. Gözyaşı ve tükürük bezlerinde lenfosit infiltrasyonu, bez yapılarında harabiyet gelişir. Gözyaşı ve tükürük salgılanması azalır. Göz ve ağız kuruluğu meydana gelir.

##### 2) Sjögren sendromuna bağlı olmayan aköz yetmezlik:

Patogeneğinde otoimmün olayların rol almadığı gözyaşı bezi disfonksiyonudur.

##### A) Primer Gözyaşı Bezi yetmezliği:

###### *\*Yaşlanma ile Oluşan Aköz Yetmezlik*

Gözyaşı dinamikleri, normal popülasyonda yaş ile birlikte değişmektedir. Gözyaşı hacmi yaşla birlikte azalır, osmolarite artar. Gözyaşı bezi disfonksiyonu; gözyaşı bezinde gelişen periduktal ve interasiner fibrozis, paraduktal kan damarları kaybı ve asiner hücre atrofisine bağlı gelişmektedir.

### ***\*Doğumsal Gözyaşı Bezi Yokluğu (Konjenital Alakrima)***

Genç yaşta görülen kuru göz tablosunun nadir sebeplerindendir. Allgrove sendromu (Triple A sendromu), Adison hastalığı, santral nörodejenerasyon, otonomik disfonksiyon gibi otosomal resesif geçişli bazı hastalıklarla beraber seyrebilmektedir.

### ***\*Famlyal Disotonomi (Riley Day Sendromu)***

Otozomal resesif geçişli sistemik bir hastalıktır. Gözyaşı bezinin sempatik ve parasempatik innervasyonu ve oküler yüzeyin duysal innervasyonu gelişimsel olarak anormaldir. Gözyaşı bezinden yeterli miktarda gözyaşı salınımı olmaz. Buna ek olarak, duysal innervasyonda azalmaya bağlı olarak refleks gözyaşı azalmıştır.

## **B) Sekonder Gözyaşı Bezi yetmezliği**

### ***\*Gözyaşı Bezinin infiltrasyonu***

Gözyaşı bezinin infiltrasyonu sonucunda, gözyaşı bezi fonksiyon göremez ve yetmezlik gelişir. Gözyaşı bezi infiltrasyonu ile bez yapılarında ve hücrelerinde harabiyet yapabilen hastalıklar: sarkoidoz, lenfoma, AIDS, greft versus host hastalığıdır.

### ***\*Gözyaşı Bezinin Ablasyonu:***

Gözyaşı bezinin ablasyonu ile gözyaşının aköz komponenti eksik kalır. Gözyaşı bezi kanalları, palpebral bölümden geçtiği için, sadece palpebral bölümün eksizyonu da, total eksizyonla aynı şiddette kuru göz geliştirir.

### ***\*Gözyaşı Bezinin Denervasyonu:***

Gözyaşı bezinin fonksiyonu, büyük oranda parasempatik innervasyon ile sağlanmaktadır. Parasempatik innervasyonu sağlayan sinir liflerinde gelişen hasar, gözyaşının aköz komponentinde ve protein içeriğinde azalmaya sebep olur.

## **3) Gözyaşı Bezi Kanallarının Obstrüksiyonu:**

Gözyaşı salgılayan bezlerin, kanallarında gelişen obstrüksiyon gözyaşının oküler yüzeye ulaşmasını engeller. Trahom, skatrisyel pemfigoid, eritema multiforme, kimyasal ve termal yanıklar inflamasyona sekonder skatris oluşturarak gözyaşını oküler yüzeye ulaştıran kanallarda obstrüksiyona sebep olurlar. Bu olgularda, göz kapaklarında oluşan deformite tabloya eklenebilir ve gözyaşının oküler yüzeyde uygun dağılımı gerçekleşmez. Çünkü glob ve kapak uyumu bozulmuştur.

## **4) Refleks sekresyonda azalma:**

Refleks sekresyon arkını, duysal afferent ve motor efferent sinir lifleri oluşturmaktadır. Bu iki koldan birinin iyi çalışmaması, gözyaşı sekresyonunda azalmaya sebep olmaktadır.

### **A) Refleks Duyusal Blok:**

Gözyaşı sekresyonu refleks arkı ile düzenlenmektedir. Sekresyonunun büyük kısmı, oküler yüzeyden ve nazal mukozadan alınan duyusal uyarıların trigeminal sinir ile taşınması ve refleks sekresyonun gerçekleşmesi ile sağlanır. Duyusal uyarıların algılanmaması refleks sekresyonu %60–75 ve göz kırpma sıklığını %30 oranında azaltır (53). Kontakt lens kullanımı, diyabetes mellitus ve nörotrofik keratit gibi durumlarda duyusal innervasyon bozulmaktadır.

**\*Kontakt lens kullanımı:** Uzun süreli lens kullanımında, kornea duyarlılığında azalma meydana gelir; gözyaşı sekresyonu azalır (54).

**\*Diyabetes Mellitus (DM):** DM, kuru göz için risk faktörüdür. DM hastalarında, kuru göz prevalansı daha fazladır. Duyusal ve otonomik nöropati refleks sekresyonun azalmasına sebep olur. Buna ek olarak, tüm vücutta olduğu gibi, gözyaşı bezinde de damarlarda gelişen mikrovasküler değişimler, gözyaşı bezinde hasara sebep olmaktadır (55).

**\*Nörotrofik keratit:** Herpes zoster oftalmikusta veya trigeminal sinir kompresyonu, toksisitesi gibi durumlarda oluşan nörotrofik keratit sonucunda kuru göz gelişmektedir. Bu tabloda perforasyona ilerleyebilen ülseratif keratit oluşabilir.

### **B) Refleks Motor Blok:**

Gözyaşı bezi, nervus intermedius ile innerve edilmektedir. N. Intermedius pterigopalatin gangliyondan çıkan postganglionik parasempatik sinir liflerini gözyaşı bezine taşır. Nervus intermediusu içeren 7. kranyal sinirdeki hasar gözyaşı bezi sekresyonunda azalmaya ve kuru göze sebep olur. Kuru göz, hiposekresyona ve göz kapaklarının tam kapanmamasına (lagoftalmi) bağlı gelişmektedir. Bazı ilaçlar, innervasyonu etkileyerek gözyaşı sekresyonunda azalmaya neden olmaktadır. Bu ilaçlar: antihistaminikler, B-blokerler, antispazmodikler, diüretikler, trisiklik antidepressanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (56).

#### **2.2.4.3. Evaporatif kuru göz**

Evaporatif kuru gözde, gözyaşı bezinden gözyaşı salınımı normal olmasına rağmen, oküler yüzeyden buharlaşma sonucu kuru göz kliniği gelişir. İntrensek ve ekstrensek olarak iki grupta incelenebilir.

#### **1) İntrensek sebepler:**

##### **A) Meibomius bezi disfonksiyonu (Posterior blefarit):**

Meibomius bezi disfonksiyonu, kirpik dibi iltihabıdır ve evaporatif kuru gözün en sık sebebidir. Anterior (stafilokokların sebep olduğu veya seboreik) veya posterior blefarit (primer meibomius bezi disfonksiyonu) şeklinde iki grupta incelenmekle beraber, her iki formu bir arada görülebilmektedir. Stafilokokların sebep olduğu blefarit enfeksiyöz iken, seboreik blefarit ve meibomius bezi disfonksiyonu inflamatuvar olaylardır ve akne rozacea ve seboreik dermatit gibi tüm vücutta sebace bezlerde disfonksiyon görülen hastalıklar ile beraber seyrederek.

Posterior ve anterior blefaritin klinik görünüşleri farklılık göstermektedir. Anterior blefarit, kirpik diplerinde kurutlanma, irritasyon ve komşuluğundaki ciltte inflamasyona sebep olur. Posterior blefarit, meibomius bezi obstrüksiyonu ile oluşmaktadır. Özellikle sabah saatlerinde, göz kapakları ile kornea arasında, inflamatuvar medyatörlerin gece boyunca birikmesine bağlı olarak görülen, kum kaçmış hissi ve irritasyona neden olmaktadır. Tablo ilerledikçe, meibomius bezi disfonksiyonuna bağlı olarak, gün içinde de semptomlar görülmektedir. Meibomius bezinden lipid salınımı gerçekleşmeyince, gözyaşı buharlaşmakta ve kuru göz kliniği ortaya çıkmaktadır. Blefarit ile kuru göz sıklıkla iç içe görülen durumlardır. Blefarit olgularında lipid salınımının az olmasına ek olarak, antijenik ve proinflamatuvar maddelerin salınımı, kuru göz kliniğini ağırlaştırmaktadır. Ayrıca aköz gözyaşı yetmezliği olan kuru göz olgularında gözyaşının antimikrobiale aktivitesinin azalması ile floradaki bakteri miktarı artar. Bu durum blefarite yatkınlık sağlar (57).

### **B) Geniş oküler yüzey ve göz kapağı - glob uyumsuzluğu:**

Yüksek miyopi, propitozis, eksoftalmi olgularında; oküler yüzeyin, normale göre daha geniş bir alanı açıkta kalmaktadır. Bu olgularda, evaporatif tip göz kuruluğu gelişir (176). Benzer şekilde, yukarı bakış pozisyonlarında da oküler yüzey alanı artmakta ve buharlaşma miktarı normalde olduğundan fazla olmaktadır. Ofis çalışanlarında, bilgisayarın göz hizasının üstünde yer alması, bu kişilerde kırpma sıklığının azalması ile oluşan kuru göz kliniğini daha da ağırlaştırır (58). Kapak deformitesi olan olgularda olduğu gibi, göz kapağı-glob uyumsuzluğu varsa; göz kapağının iyi kapanamamasına bağlı olarak oküler yüzey açıkta kalır, gözyaşı buharlaşır.

### **C) Göz kırpma sıklığının az olması:**

İki göz kırpma arasındaki süre uzadıkça, buharlaşma artar, oküler yüzeyde kuruma meydana gelir. Mikroskop veya bilgisayar başında çalışanlarda, konsantrasyona bağlı olarak, göz kırpma sıklığı azalmaktadır. Ekstrapiramidal bir hastalık olan Parkinson hastalığında; substansia nigradaki dopaminerjik nöronlarda azalma, göz kırpma refleksinin

azalmasına yol açar. Bu olgularda, refleksin azalmasına ek olarak, gözyaşı bezi ve meibomius bezinden sekresyon da azalmaktadır. Parkinson hastalarında, aköz yetmezlik ve evaporatif kuru göz bir aradadır (59).

## **2) Ekstresek sebepler:**

### **A) Oküler Yüzey Bozuklukları:**

Oküler yüzey hastalıkları, yüzeyin tam ıslanmamasına, gözyaşı kırılma zamanının azalması, hiperosmolariteye ve kuru göze sebep olur. Vitamin A eksikliği ve topikal anestezi ve prezervan içeren gözyaşlarının kronik kullanımı oküler yüzey hastalıklarına sebep olmaktadır.

**Vitamin A eksikliği:** Vitamin A eksikliğinde kuru göz (kseroftalmi), iki mekanizma ile görülmektedir. Vitamin A müköz membranlardaki goblet hücre gelişimi için gereklidir, eksikliğinde goblet hücre gelişimi bozulur ve müsün tabakası eksikliği oluşur. Gözyaşı bezinde asiner hücreler de A vitamini eksikliğinden etkilenerek fonksiyon göremez, aköz yetmezlik gelişir. Vitamin A eksikliğinde aköz ve müsün tabaka bozulmaktadır (60).

**Topikal ilaçlar ve prezervanlar:** Göz damlalarının içerdiği prezervan maddeler, oküler yüzeye toksik etkilidir. En sık kullanılan ve toksik etkiye en sık sebep olan prezervan madde; benzalkonyum klorid'dir. Bu madde epitel hücrelerinde sitotoksik etkiye sahiptir. Sitotoksik etki ile hücrelerde permeabilite artışına, kronik kullanımı ile konjonktivada inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve inflamatuvar madde birikimine sebep olurlar. Topikal ilaçların oluşturduğu oluşan punktat epitelyopati, daha yoğun olarak biriktikleri; palpebral fissürde ve alt nazal konjonktivada gözlenmektedir. Uzun süreli topikal tedavi alan hastalarda, konjonktivada skuamöz metaplazi, inflamatuvar infiltratlar, apopitozisi sağlayan maddelerin miktarında artış saptanmıştır (61).

Topikal anestezi damlalar, iki yol ile kuru göze sebep olurlar. Duyusal sinir blokajı yaparak, göz kırpma sıklığını azaltırlar. Bununla birlikte; gözyaşı bezinin palpebral lobunu ve aksesuar gözyaşı bezlerini innerve eden sinirleri bloke ederek, sekresyonunu azaltmaktadırlar. Kronik kullanımları ile kornea perforasyonuna kadar ilerleyebilen nörotrofik keratit gelişebilmektedir (62).

### **B) Kontakt lens kullanımı:**

Kontakt lens kullananlarda, lens önündeki lipid tabaka kullanmayanlara göre daha incedir. Kuru göz şikayeti olan kontakt lens kullanıcılarında, lens önündeki gözyaşının incelme süresi kuru gözün şiddeti ile doğru orantılıdır. Gözyaşında buharlaşma oranının artmasının, meibomius bezlerinden lipid salınımının bozulmasından değil, lipid

bileşimindeki değişimden olduğu düşünülmektedir. Kontakt lens kullananlarda, lens önündeki gözyaşının hızla incelik kırılmasına bağlı olarak, kontrast sensitivitede azalma gözlenmektedir (63).

### **C) Alerjik konjonktivit:**

Alerjik konjonktivit hastalarının hemen hemen hepsinde kuru göz semptom ve bulguları görülmektedir. hastalığı başlatan mekanizma; antijen ile karşılaşan mast hücrelerinin degranülasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin salınımıdır. Kronik alerji ile, lokal immün sistemin sürekli aktivasyonu oküler yüzeye; özellikle goblet hücrelerine hasar vermektedir. Oküler yüzey epitelindeki hasar, muayenede punktat epitelyopati şeklinde görülür (64).

Alerjik konjonktivitte gelişen punktat epitelyopati ve shield ülseri korneada yüzey düzensizliğine sebep olarak, kapak ödemi ise kapak-glob uyumunu bozarak kuru gözün şiddetlenmesine sebep olmaktadır (64).

### **2.2.5. Kuru Gözde Tanı**

Kuru göz tanısı, anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları ile konmaktadır. Kuru göz etyolojisinde sebep ne olursa olsun semptomlar benzerdir. Bunlar; *gözlerde hassasiyet, kızarıklık, kaşıntı hissi, yabancı cisim hissi, yanma, kaşıntı, kontakt lens kullanımı sırasında rahatsızlık, sabah gözleri açmakta güçlük, bulanık görme, gözlerde ağırlık ve yorgunluk hissi, ışığa hassasiyettir.* Son yıllarda bu semptomları değerlendiren soru formları, tanı yöntemleri arasına girmiştir.

#### **2.2.5.1. Kuru göz tanısında kullanılan yöntemler**

##### **2.2.5.1.1. Semptomları değerlendiren soru formları (anketler)**

Kuru göz tanısında kullanılmak üzere çok sayıda anket geliştirilmiştir. Bu anketler ile kuru göz semptomları sorgulanmaktadır. En fazla kullanılanlar; Womens' Health Study (WHS), International Sjogren's Classification, Schein, McMonnies, Ocular Surface Diseases Index (OSDI), The Canadian Dry Eye Epidemiology Study (CANDEES), Dry eye Questionnaire (DEQ) ve Impact of Dry Eye on Everyday Life (IDEEL) anketleridir. Yaygın kullanılan McMonnies anketinde, 12 adet soru ile semptomların varlığı araştırılır. Cevaplar 'var' veya 'yok' şeklinde not edilir. Bu test, kuru göz tanısının konmasında faydalıdır. Semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulanmadığı için, hastalık derecelendirilememektedir (65).

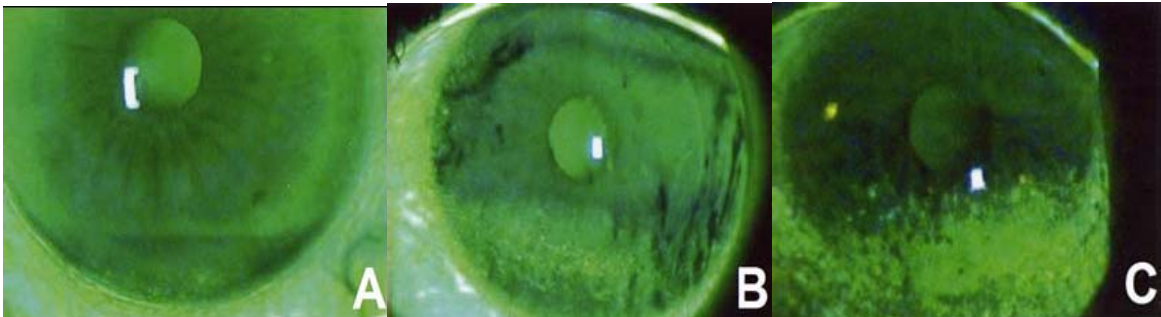
OSDI anketi sık kullanılan soru formlarından biridir. Bu ankette 12 adet soru ile semptomların sıklığı ve şiddeti sorgulandığı için kuru gözün şiddeti belirlenebilir. OSDI anketi, kuru gözün tedaviye cevabının değerlendirilmesinde ve hastalığın takibinde; hastalığın şiddetini derecelendirebildiği için oldukça faydalıdır (66).

Anketlerin bazıları, diğerlerine göre daha kapsamlıdır (Örneğin 57 sorulu IDEEL) (67). Ancak klinik uygulamada seçilecek anket, uygulanması için gereken zaman göz önüne alınarak seçilmektedir. Anketler, tek başına tanı koyamaz, tanı için kuru gözün diğer objektif klinik tanı yöntemleri ile beraber uygulanmalıdırlar.

### 2.2.5.1.2. Oküler yüzey boyanmasının değerlendirilmesi

Kuru gözde, oküler yüzeydeki epitel hasarı, boya ile değerlendirilebilmektedir. Klinik uygulamalarda en çok kullanılan boyalar; floresein, rose bengal ve lissamin yeşilidir.

**\*Floresein:** Floresein oküler yüzey hasarını görebilmek için, standart olarak kullanılan sarı renkte bir boyadır. Floresein emdirilmiş şerit şeklindeki kâğıtlarla veya damla şeklinde uygulanır. Mavi ışık altında yeşil görülür. En iyi görüntü, sarı bariyer filtre ardından alınmaktadır. Bu yöntem ile hem kornea hem konjonktiva epitelindeki hasar görülebilir. Kuru gözde epitel erozyonlar daha çok interpalpebral alandaki açıkta kalan oküler yüzeydedir. Fakat ağır olgularda, üst bulber konjonktivada en çok görülmekle beraber, diğer alanlarda da epitel hasarı görülebilmektedir. Boyanma paterni Oxford skorlamasına göre hafif, orta ve ağır olarak derecelendirilir (Resim 3) . Floresein iyi tolere edilen bir boyadır, minimal irritasyona sebep olur.



Resim 3: Mavi kobalt ışığı altında floreseinle korneal boyanmanın derecelendirilmesi (A:hafif derecede boyanma, B: orta derecede boyanma, C: şiddetli derecede boyanma)

**\*Rose Bengal (tetraiodotetraklorofloresein):** Rose Bengal boyası, ölü ve hasarlı hücreler tarafından tutularak, oküler yüzeydeki hasarlı alanların görülmesini sağlar. Damla veya boya emdirilmiş kağıt şeritler şeklinde kullanılmaktadır. Rose Bengal; floresein ile boyanmayan, keratinize konjonktiva epitelini de boyayabilmektedir. Kuru gözde, rose bengal ile tipik olarak boyanma paterni, konjonktivada tabanları limbosa dönük iki üçgen şeklindedir. Rose Bengal ile skleranın oluşturduğu beyaz fonun üzerinde konjonktivanın hasarlı epiteli iyi görünse de, korneada hasarlı epitel, koyu iris fonu üzerinde net seçilemeyebilir. iritasyona sebep olması diğer bir dezavantajdır. Boya uygulanmadan önce, lokal anestezi damla damlatılması veya uygulandıktan sonra steril salin solüsyonu ile boyanın oküler yüzeyden uzaklaştırılması iritasyonu azaltır.

**\*Lissamin Yeşili:** Bir floresein türevidir olan Lissamin yeşili, sentetik olarak üretilmiş asidik ve organik bir boyadır. Boyama paterni rose bengale benzemektedir. Oküler hasarın gösterilmesinde korneal ve konjonktival boyama amacıyla kullanılan bu boya iki aminofenol grup içermektedir. Göz için hazırlanan dozlarında toksik, teratojenik ve kanserojen olmadığı bildirilmektedir (68). Lissamin yeşili emdirilmiş kâğıt striplerle uygulanabilmektedir. Lissamin yeşilinin gözlemlenebilirliği zamanı ve derecelendirmesi çok hassastır, uygulamadan hemen sonra yapılan bir değerlendirme boya tutulumunu net olarak göstermemektedir. Bu bakımdan değerlendirme boya uygulamasından bir ile dört dakika sonra yapılmalıdır Değerlendirmeyi uygun ışık şiddeti altında yapmak da çok önemlidir. Şiddetli ışıkta tutulum net olarak değerlendirilemeyebilir.En iyi metodun kısık ışıkla başlanıp ışık şiddeti artırılarak lissamin yeşili tutulumunun en iyi gözlemlendiği şiddette okumayı gerçekleştirmektir (69).

Lissamin yeşili konjonktival boyanma testlerinde göreceli olarak yeni bir testtir. Rose bengalden farkı iritan olmamasıdır. Rose bengalle hemen hemen aynı rolü oynamaktadır. Boyanma gözyaşı film tabakasının devamsız olduğu bölgeleri belirler. İlk zamanlarda vital boyaların dejenere ve ölü hücreler tarafından tutulduğu düşünülmeyle beraber son çalışmalar boyanın epitelyal hücre membranı hasarlanmış ya da musin koruması olmayan epitel yüzey tarafından tutulduğunu ortaya koymuştur (69). (Resim 4)

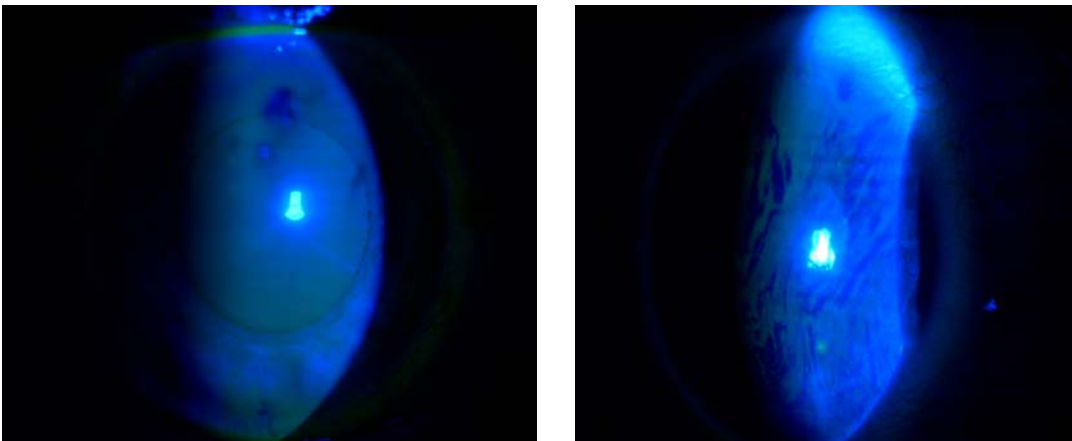


Resim 4: Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma

### 2.2.5.1.3. Gözyaşı film stabilitesinin değerlendirilmesi

#### Gözyaşı filmi kırılma zamanı (GKZ)

Bu test gözyaşı filminin stabilitesini değerlendirmekte ve mukusun yeterli miktarda ve kalitede olup olmadığını göstermektedir. Floresein solüsyon veya floresein emdirilmiş kâğıtla gözyaşı boyandıktan sonra hastanın son göz kırpması ile ilk oluşan kuru nokta arasındaki süre gözyaşı kırılma zamanıdır (Resim 5). Bu işlem sırasında sonucu etkileyebileceği için topikal anestezi uygulanmamaktadır. Kırılma zamanının 10 sn ve altında ölçülmesi anormal olarak değerlendirilmektedir (70).



Resim 5: Mavi kobalt ışığı altında gözyaşının kırılması

#### **2.2.5.1.4. Gözyaşı miktarının belirlenmesi**

##### **Schirmer testi**

Gözyaşı miktarını belirlemeye yardımcı olan bir testtir. Kuru göz tanısını koymak için tek başına yeterli olmasa da faydalı bir testtir. Anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile gözyaşının refleks ve bazal sekresyon toplamı değerlendirilir. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, alt kapağın 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilir. 5 dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülür.

Normal Schirmer I testi değerleri 5 dk'da 15 mm üzerindedir. Şiddetli kuru göz olgularında 5 mm ve altında sonuçlar elde edilmektedir. 5 –10 mm arasındaki değerler hafif-orta kuru göz belirtisidir. 10 –15 mm arasındaki değerler; klinik bulgular ve diğer test sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir (71).

Anestezi uygulanarak yapılan Schirmer I testi sadece bazal sekresyonu değerlendirir. Normal ve anormal değerleri anestezisiz Schirmer I değerlerinden 2-3 mm daha azdır. Bu testte oküler yüzeyden alınan duyuşal uyarılar engellense de nazolakrimal uyarılar engellenmemektedir (72).

Schirmer II testiyle, konjonktivaya ek olarak nazolakrimal stimülasyon ile oluşturulan refleks sekresyon değerlendirilir. Nazal mukoza uyarılarak yapıldığı için hasta için rahatsızlık vericidir. Çok ağır kuru göz olgularında bu test ile Schirmer kâğıdının az ıslandığı görülmektedir.

##### **Fenol Kırmızısı Testi**

Fenol kırmızısı testi, gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. Test için fenol kırmızısı emdirilmiş pamuk iplik kullanılmaktadır. Fenol kırmızısı, gözyaşının nötre yakın pH'sı ile temas edince, sarı renkten kırmızıya dönen bir solüsyondur. Pamuk iplik Schirmer testinde olduğu gibi, bir kısmı alt gözkapağının iç kısmında olacak şekilde yerleştirilir. 15 saniye sonra, pamuk ipliğın ıslanan kısmı ölçülür. 6 mm' nin altındaki değerler kuru göz olduğunu göstermektedir. Bu test kişiler arasında Schirmer testi kadar değişiklik göstermediğı için, kuru göz tanısında Schirmer testinden daha güvenli olduğu bilinmektedir (73). Testin süresi kısa olduğu için nem gibi dış faktörlerden daha az etkilenmektedir.

### **Menisküs hacminin hesaplanması:**

Aköz gözyaşı yetmezliğinde, gözyaşı hacmi azalır. Buna bağlı olarak, menisküs yüksekliği ve kurvatürü de azalmaktadır. Bu slit ışık yansıtılarak alınan fotoğraflar ile veya meniskometri ile değerlendirilebilir. Menisküs yüksekliği, normal bireylerde 0.2- 0.5 mm arasında değişmektedir. Kuru göz olgularında, menisküsteki gözyaşı, sadece ince bir çizgi şeklindedir.

#### **2.2.5.1.5. Gözyaşı osmolaritesinin tayini**

Osmolarite normal gözlerde 303 – 305 mosm/l civarındadır. 316 mOsm/l' nin üzerindeki değerler hiperosmolarite olarak değerlendirilir (74). Gözyaşı örneği, gözyaşı menisküsünden mikropipetle alınır. Clifton donma noktası depresyonu osmometresi (Clifton depression of freezing point osmometer) ölçüm için kullanılır. En sık osmolarite hesaplama yöntemi, gözyaşının donma noktasının hesaplanmasıdır. Bu yöntemin en büyük avantajı; 0.2 mikrolitre gibi çok ufak miktarların ölçüm için yeterli olmasıdır. Dezavantajı; yeterli teknik eleman, laboratuvar ve ölçüm kiti tayini gerekliliği olması ve alınan örneğin buharlaşması halinde ölçümün sağlıklı yapılamamasıdır.

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. Uygulanması için teknik imkânlar her yerde sağlanamadığı için kullanımı sınırlıdır.

#### **2.2.5.1.6. Gözyaşı devir zamanının değerlendirilmesi**

##### **Floresein temizlenme testi**

Gözyaşı devir zamanı değişik kuru göz formlarında farklıdır. Floresein klirens testi ile gözyaşı devir zamanı hakkında bilgi sahibi olunmaktadır. 5 µl floresein damlatıldıktan sonra, 10., 20. ve 30. dakikaların birinci dakikasında Schirmer kâğıdı, alt kapak dış kısmına yerleştirilir. Bir dakika sonra alınan Schirmer kağıdı mavi ışık altında değerlendirilir. Normal bireylerde, 20. dakikada kağıtta hiç floresein saptanmamaktadır. Sjögren sendromuna eslik eden kuru göz hastalarının % 100 ünde, 20. ve 30. dakikada floresein saptanır. Sjögren sendromuna eslik etmeyen kuru göz hastalarının % 80 inde 20. dakikada, % 56 sında 30. dakikada floresein saptanır. Meibomius bezi disfonksiyonu olan hastaların, % 40 ında 20. dakikada floresein saptanır fakat 30. dakikada hiçbirinde

floresein saptanmaz. Gözyaşı devir zamanı azaldığında, inflamatuvar medyatörlerin oküler yüzeyde kalma süresi artmakta ve kuru göz tablosu şiddetlenmektedir (75).

#### **2.2.5.1.7. Gözyaşında lizozim tayini**

Kuru göz sendromunda, gözyaşındaki bazı enzimlerin miktarı saptanarak, gözyaşı miktarındaki azalma saptanabilir. Total gözyaşı proteininin % 30 unu oluşturan lizozim, bunlardan biridir. Günümüzde lizozim tayini, enzimatik yöntemle veya elektroforez ile yapılmaktadır. Daha sık kullanılan enzimatik yöntemde; gözyaşı Schirmer kağıtlarında toplanır. Gözyaşı emdirilmiş kağıtlar Micrococcus Lysodekticus ekilmiş agar üzerine yerleştirilir. 24- 48 saat sonra gözyaşı örneğini çevreleyen lizis alanı ölçülür (76). Lizozim konsantrasyonu azalmış ise lizis alanı daralmıştır.

#### **2.2.5.1.8. Gözyaşı laktoferrin tayini**

Gözyaşı bezi fonksiyonunu göstermesi bakımından, laktoferrin tayini alternatif testlerdendir. Laktoferrin miktarı gözyaşı volümü ile iyi korelasyon gösterir. Bu test için laktoferrine karşı oluşturulmuş antikor içeren agaroz jel üzerine, gözyaşı emdirilmiş kağıtlar (Lactoplate, JDC Ltd) yerleştirilir. Oda ısısında 3 gün bekledikten sonra, laktoferrin ve laktoferrine karşı oluşturulmuş antikorların birleşmesiyle oluşan halka şeklindeki presipitasyonun kalınlığı ölçülerek miktarı hesaplanır. Yapılan çalışmalarda ortalama laktoferrin değeri 2.2 mg/ml olarak bulunmuştur (77).

#### **2.2.5.1.9. Gözyaşı mukus fering testi**

Glikoprotein solüsyonları, oda ısısında kurumaya bırakıldığında kristalizasyon gösterme özelliğindedir. Kristalizasyon, yüksek molekül ağırlıklı polimerlerle, elektrolitlerin etkileşimleri sonucu ortaya çıkar. Fering testi ile gözyaşının musin tabakası değerlendirilir. Pipet veya kapiller tüple alınan gözyaşı lam üzerinde oda ısısında kurumaya bırakılır. Kristalizasyon 5–10 dk içinde meydana gelir. Kuruyan mukus, ışık mikroskobu altında incelendiğinde; eğrelti otuna benzeyen dallanmalar gözlenir.

#### **2.2.5.1.10. Konjonktivanın sitolojik incelenmesi**

##### **Konjonktiva impresyon sitolojisi**

İmpresyon sitolojisi ile konjonktivadaki hücrelerin değişikliği incelenir. Selüloz asetat kağıdı, limbustan birkaç mm uzağa, üst veya alt bulber konjonktivaya yerleştirilir ve birkaç saniye temas ettikten sonra kaldırılır. Örneklerin alındığı kağıtlar boyanır ve ışık mikroskobunda incelenir. Kağıdın üzerine tutunan hücrelerde, goblet hücrelerinin sayısı,

epitelde keratinizasyon ve nukleus-sitoplazma oranı, goblet hücrelerinin morfolojisi incelenir. Kuru gözde; konjonktiva epitelinde keratinizasyon, epitel hücrelerinde büyüme, nukleus- sitoplazma oranında ve goblet hücre sayısında azalma olur (78).

### **2.3. Korneal Topoğrafi Görüntüleme Cihazları**

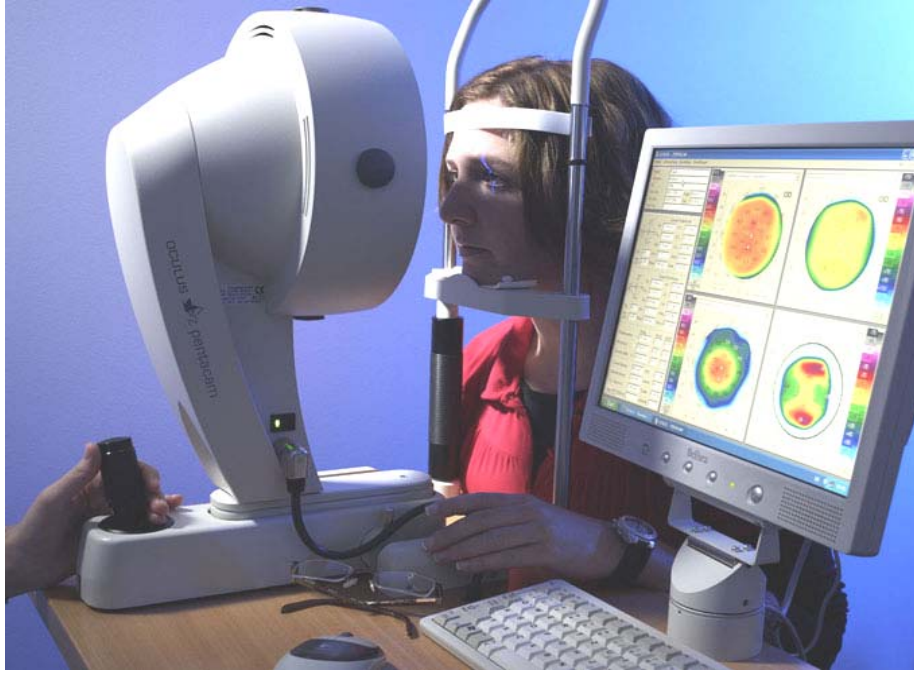
Günümüzde korneal topoğrafik görüntüleme için kullanılan aynı ya da farklı yöntemlerle çalışan birçok cihaz geliştirilmiştir. Bu görüntüleme yöntemleri arasında en popüler olan ‘Scheimpflug görüntüleme yöntemi’dir. Bu yöntem ilk kez 1904’te Yüzbaşı Theodore Scheimpflug tarafından askeri amaçlı kullanım için geliştirilmiş fotoğrafik bir tekniktir. 1970’lerde Hockwin ve ark. tarafından katarakt yoğunluğunu değerlendirebilmek amacıyla Scheimpflug kamera olarak göz muayenesinde kullanılmaya başlanmıştır.

Bu tez çalışmasında kullanılan Pentacam® adlı cihaz (Oculus inc. Almanya) ön segmenti görüntülemek için Scheimpflug prensibini kullanır. Scheimpflug prensibi, kameranın filmine paralel olmayan nesnelerin fotoğraflarının optik özelliklerini tarifler. Slit halindeki ışını içeren plan ile görüntü planının tek noktada karşılaşması ve karşılaşan açıların eşit olması gerekmektedir. Sistem dönen bir Scheimpflug kamera ve monokromatik slit ışık kaynağından (mavi LED 475 nm) oluşmaktadır. Gözün optik aksı etrafında 180 derece dönerek görüntü alır.

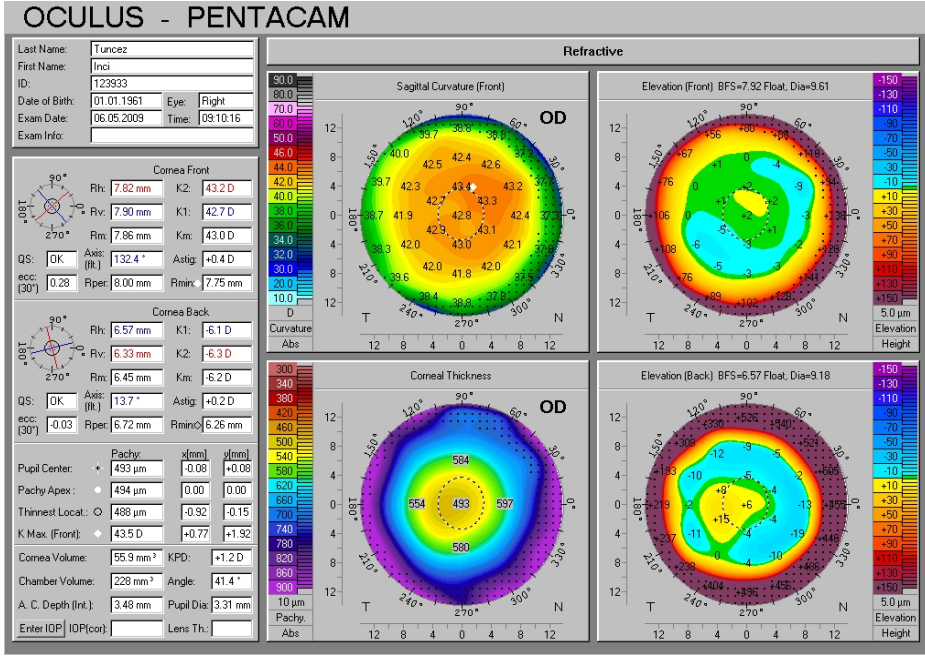
Pentacam-Scheimpflug® cihazı spesifik olarak ön segment yapılarının değerlendirilmesi için dizayn edilmiş kontakt olmayan bir sistemdir. Dönen Scheimpflug kamerası ile 2 saniye içerisinde 50 ön segment slit görüntüsü ve 500 ölçüm alınabilir. Toplanan bu slit görüntülerle üç boyutlu görüntü oluşturulur. İkinci bir kamera ise göz hareketlerini yakalar ve uygun düzeltmeler yapar. Görüntü alındıktan sonra cihaz bu görüntüleri ‘akıllı haritalar’ olarak adlandırılan haritalar şeklinde sunar. Bu haritalar açılan birçok menüyü kullanarak görüntülenebilmektedir. Ön ve arka korneal yüzeyin topografisi ve elevasyon haritası, ÖKD ve ön ve arka kornea keratometrik değerlerini bu haritaları kullanarak değerlendirebilmektedir. Eğitim ve bilgi dokümantasyonu açısından önemli diğer bir özellik ise görüntü üzerinde korneal skar lokalizasyonunun görülebilmesidir.

Bu cihaz içinde 5 değerlendirme modülü bulunmaktadır. Bunlar Scheimpflug tomografi, 3 boyutlu ön segment analizi (derinlik, açı, hacim), pakimetri, lens densitometrisi ve korneal topografidir.

Pentacam-Scheimpflug® cihazı ile ön kamara açısı (ÖKA), ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH) ve santral korneal kalınlık (SKK) gibi değerler etkili bir biçimde hesaplanmakta, kullanıcıya kolaylıklar sağlayan haritalar ve grafikler oluşturulmaktadır. Cihazda bulunan Ehlers, Shah, Dresden ve Orssengo/Pye formülleri ile Pentacam-Scheimpflug® cihazı görüntü alınmasında minimal tecrübe gerektirmektedir. Hasta korneasında hedef ve fokus sağlandıktan sonra otomatik olarak görüntü alınabilmektedir (79, 80). (Resim 6 ve 7)



Resim 6: Pentacam - Scheimpflug® cihazı



Resim 7: Pentacam – Scheimpflug® cihazından korneal topografi çıktısı

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmanın amacı retinopatisi bulunan Tip II Diabetes Mellituslu (DM) olgularda kuru göz ve blefarit sıklığını araştırmak, kornea parametrelerini (SKK, BC, ÖKA) incelemek ve bu parametreleri yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır. Ayrıca DM'li olgular proliferatif retinopatili (PDR) ve non-proliferatif retinopatili (NPDR) olmak üzere 2 gruba ayrılarak gözyaşı fonksiyon testleri, blefarit sıklığı ve korneal topoğrafi cihazı ile belirlenen kornea parametreleri bu 2 grup arasında karşılaştırıldı. Bu araştırma, komplikasyonlu DM hastalığının gözyaşı fonksiyonu ve ön segment parametreleri üzerindeki etkilerini inceleyen tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmaya S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Mart 2009 ile Eylül 2009 tarihleri arasında yaşları 40–70 yıl arasında değişen 31 sağlıklı olgu ve 56 Tip II DM'li hasta olmak üzere toplam 87 olgu dâhil edilmiştir. DM grubunda 27 NPDR ve 29 PDR'li hasta bulunmaktaydı. Çalışmaya dâhil edilen kontrol grubu, DM'si olmayan ve herhangi bir göz rahatsızlığı nedeniyle polikliniğimize başvurmuş hastalar arasından seçildi. Tip II DM'li olgular ise retina biriminde takip edilen ya da rutin göz muayenesi esnasında DR'si tespit edilen poliklinik hastalarından oluşturuldu.

Olguların tüm muayene ve parametre ölçümleri bu araştırmayı yapan hekim tarafından yapıldı. Muayene ve ölçümler aynı günde yapıldı. Gözyaşı fonksiyon testleri, sonuçlarda etkilenme olmaması için ortalama 10 dakika ara ile yapıldı. Muayene, test ve ölçümlerin alınmasında şu sıra takip edildi: Anamnezin alınması, OSDI skorlaması, korneal topoğrafik ölçümler, biomikroskopta ön segment ve blefarit muayenesi, GKZ ölçülmesi, floresein ile korneal boyanmanın skorlaması, Schirmer I testi ölçülmesi, Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma skorunun belirlenmesi ve son olarak fundus muayenesi.

#### 3.1. Çalışmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri

1. Ön segment parametrelerini etkileyebilecek geçirilmiş herhangi bir oküler cerrahi
2. Oküler travma öyküsü
3. Kornea morfolojisini etkileyebilecek herhangi bir korneal patoloji varlığı (korneal distrofiler, geçirilmiş korneal patolojiler, geçirilmiş keratit, korneal ektaziler vs..).
4. Konjonktival patolojiler (konjonktivitler, pterjium, semblefaron vs)
5. Kapak hastalıkları (entropium, pitozis, lagofthalmus vs..)
6. Nazolakrimal kanal tıkanıklıkları
7. Kuru göz hastaları (anamnezinde daha önce kuru göz tanısı almadığı belirlenenler)

8. Gözyaşı üretimini etkileyecek ilaç ve sistemik hastalık öyküsü (Romatoid artrit, Sjögren sendromu, antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar vs.)
9. Proliferatif DR'li hastalarda kornea ve ön kamera açısını etkileyebilecek ön segmentte (iris ve açıda) neovaskülarizasyonun olması

### **3.2. Çalışmaya Alınan Tüm Olgularda Uygulanan Tetkikler**

#### **3.2.1. Biyokimyasal Tetkikler**

Kontrol grubunda açlık kan şekeri düzeyi, diyabetik retinopatilerde ise HbA1C düzeyleri ölçüldü.

#### **3.2.2. 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.  $[\text{Toplam puan} \times 25 / \text{geçerli soru sayısı}]$  işlemi ile 0–100 arası değişen OSDI skoru elde edildi. (Tablo 2)

Tablo 2: 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.						
<b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?</b>						
	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						
<b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?</b>						
	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"/>
<b>GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?</b>						
	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"/>

### 3.2.3. Schirmer I Testi

Schirmer I testi için standart Schirmer filtre kâğıdı (Schirmer Tear Test, Optitech®) kullanıldı (Resim 8). İlk 5 mm'lik kısmı dış 1/3 konjoktival fornixe yerleştirildi. Topikal anestezi kullanılmadı. Kullanılan Schirmer filtre kâğıdının korneaya değmemesine dikkat edilmiştir. Hastalara başlarını dik ve gözlerini açık tutmaları, gerektiğinde gözlerini kırabilecekleri söylenmiştir. 5 dakika sonra kapak kenarından itibaren ıslaklık miktarı ölçüldü (Resim 9). 5 dakika sonunda Schirmer I test ölçümlerinin  $\leq 5$  mm olması mutlak

kuru göz, 10 mm dâhil 5-10 mm arasındaki aralıkta kalması sınırda kuru göz, 10 mm ve altındaki tüm değerler ise gözyaşı sekresyon bozukluğu olarak kabul edildi.



Resim 8: Schirmer I testi filtre kâğıdı



Resim 9: Schirmer I testinin uygulaması

### 3.2.4. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ)

Yüzeysel anestezi madde kullanılmaksızın floresein kâğıdı (Fluorescein, Haag Streit®) kullanılarak yapıldı (Resim 10). Floresein kâğıdı üst bulber konjonktivaya sürüldü. Hastadan bir iki kez göz kırpması istenerek floreseinin yayılması sağlandı. Mikroskopta hastanın göz kapakları tutulmaksızın mavi kobalt filtre kullanılarak gözyaşı filmi incelendi. Son göz kırpmadan sonra ilk kuru noktanın görülmesine kadar geçen süre saptandı. En az dört ölçümde elde edilen GKZ'nin ortalama değeri belirlendi ve 10 mm ve altındaki değerler anormal olarak kabul edildi.

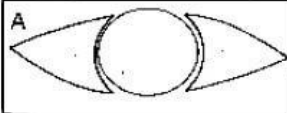
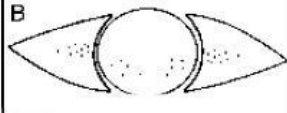
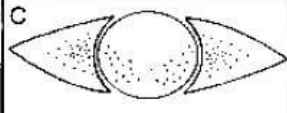
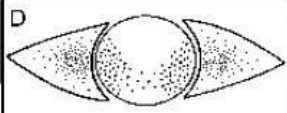
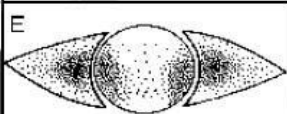


Resim 10: Floresein kâğıdı

### 3.2.5. Floresein İle Korneal Boyanma

Floreseinle korneal boyanma ölçümü için gözyaşı kırılma zamanı ölçümünden sonra kornea yüzeyi biyomikroskopta kobalt mavi filtre kullanılarak geniş aydınlatmayla incelendi. Korneal boyanmanın sağlıklı değerlendirilebilmesi açısından üst göz kapağı hafifçe yukarı kaldırıldı. Oxford skorum şemasından (Tablo 3) faydalanılarak sonuçlar kaydedildi. (0= boyanma yok, 1= minimal boyanma, 2=orta derece boyanma, 3= ileri derece boyanma)

Tablo 3: Oxford boyanma skoruması

PANEL	GRADE	SÖZEL KARŞILIĞI
	0	Boyanma yok
	I	Hafif derecede boyanma var
	II	Orta derecede boyanma var
	III	Orta derecede boyanma var
	IV	Şiddetli derecede boyanma var

### 3.2.6. Lissamin Yeşili İle Konjonktival Boyanma

Lissamin yeşili striplerine (Lissamine Green Strip, Abdi İbrahim İlaç A.Ş.) 1 damla serum fizyolojik damlatıldıktan sonra boya alt fornikse damlatıldı. Boyanın bolca olmasına dikkat edildi. Bir kaç göz kırpması ile boyanın eşit dağılması sağlandıktan sonra hastanın gözü 1–4 dk süre ile kapatıldı. Daha sonra hastanın birkaç kez göz kırpması istendi ve nazal ve temporal konjontivadaki Lissamin yeşille oluşan boyanma mikroskopun sarı ışığı altında bakılarak özellikle temporal boyanma referans alınarak Oxford skorumasına göre derecelendirildi. Ön segment fotoğrafları alınarak boya paterni

kayıt altına alındı ( 0= boyanma yok; 1= hafif boyanma, 2=orta derece boyanma; 3=ileri derece boyanma).



Resim 11: Lissamin yeşili stripi

### 3.2.7. Blefarit Muayenesi

Blefarit muayenesinde, mikroskopta slit lamp eşliğinde anterior ve posterir blefarit varlığı araştırıldı. Anterior blefaritte; göz kapağı ön kenarındaki hiperemi, telanjiektazi, lokalize folikülit, çentiklenme ve nedbe dokusu varlığı, kirpikler üzerindeki kabuklanma, birbirlerine yapışmış durumdaki yağlı kirpikler, trikiyasis, kirpik kaybı gibi klinik bulgular şiddetlerine göre derecelendirildi. Posterior blefaritte ise meibomius bezi orifislerinin yağ kubbeleriyle örtülmesi, orifislerin etrafında inflamasyon, orifislerin tıkanması ve bezlerinin sıkılmasıyla çıkan dış macunu kıvamında plaklar, göz kapağı arka kenarında nedbenleme, meibomius bezlerinin dilatasyonu ve küçük meibomius kistleri gibi bulgular dikkate alındı Belirlenen blefarit varlığı daha sonra klinik olarak şiddetine göre skorlandı. ( 0- blefarit yok, 1- hafif düzeyde blefarit, 2- ileri düzeyde blefarit varlığı)

### 3.2.8. Korneal Topoğrafi Cihazı İle Korneal Parametrelerin Ölçülmesi

Bu çalışmada Scheimpflug görüntüleme prensibi ile çalışan Pentacam ( Oculus inc. Almanya) cihazı kullanıldı. Hastanın başı uygun şekilde sabitlendikten sonra bilgisayar ekranında hastanın gerçek zamanlı görüntüsü canlandırıldı, makine ile pupil kenarı, merkez ve korneal apeksi işaretlendi ve elle odaklanarak görüntüler sıralandı. Oklar operatörün görüntüyü horizontal, vertikal ve anteroposterior eksenlerde cihazı sıralamasına rehberlik etmek için ekranda gösterilmekteydi. Pentacam çekimleri sonrası güven aralığı % 95 ve

üzeri olan sonuçlardan ortalama Ön Yüzey Kornea Eğrilik Yarıçapı (CCR), Santral Korneal Kalınlık (SKK) ve Ön Kamara Açısı (ÖKA) kaydedildi.

### **3.2.9. İstatistiksel Analiz**

Olgulardan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Science, Worldwide Headquarters SPSS Inc.) 13.0 bilgisayar programına girildi. Tanımlayıcı bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ile gösterildi. İki gruplu karşılaştırmalarda T-Testi, Üç gruplu karşılaştırmalarda ise tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) uygulandı ve  $p < 0.05$  istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi. One way ANOVA testi anlamlı bulunan karşılaştırmalarda Post Hoc Tukey analiz testi kullanılarak istatistiksel farkı oluşturan grup belirlendi. Kategorik verilerde ise grupları karşılaştırmak amacıyla Ki-Kare testi analizi uygulandı. Tanımlayıcı bulgular ve sonuçlar ilgili bölümlerde tablolarla gösterildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışmada çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan kontrol grubundaki 31 hastanın 61 gözü (n=61), NPDR'li 27 hastanın 53 gözü (n=53) ve PDR'li 29 hastanın 57 gözü (n=57) olmak üzere toplam 171 göz çalışmaya alındı.

##### 4.1. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımları

Çalışmaya 46 erkek ve 41 kadın olgu dâhil edildi. Cinsiyet oranlarının gruba göre dağılımı aşağıdaki tabloda verilmektedir (Tablo 4). Grupların cinsiyet açısından dağılımları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

Tablo 4: Olguların cinsiyete göre dağılımları.

Cinsiyet	Kontrol		NPDR		PDR	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	16	51.6	15	55.6	15	51.7
Kadın	15	48.4	12	44.4	14	48.3
Toplam	31	100.0	27	100.0	29	100.0

##### 4.2. Grupların Yaş Ortalamalarına Göre Dağılımları

Çalışmaya alınan 87 olgunun gruplara göre yaş ortalamaları gruplara göre dağılımı aşağıdaki tabloda verilmektedir (Tablo 5). Karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmüştür ( $p > 0.05$ ).

Tablo 5: Grupların yaş ortalamalarına göre dağılımları.

Yaş (yıl)	Kontrol (n=31)	NPDR (n=27)	PDR (n=29)
Ortalama	52.26	55.70	52.86
Standart sapma	6.49	6.65	6.59
Minimum-Maksimum	43–65	45–69	41–68

##### 4.3. Grupların OSDI Skorlamasına Göre Karşılaştırılması

Her üç grubun OSDI skorum ortalamaları aşağıdaki tabloda (Tablo 6) gösterilen şekilde karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tablo 6: Grupların OSDI skorlamasına göre karşılaştırılması

<b>OSDI</b>	<b>Kontrol (n=31)</b>	<b>NPDR (n=27)</b>	<b>PDR (n=29)</b>
Ortalama	26.5	23.88	32.44
Standart sapma	21.48	20.23	22.11
Maksimum-Minimum	0-67	0-72	2.05-75

#### 4.4. Olguların Gözyaşı Salgılanma Miktarlarının Karşılaştırılması

Her üç grubun schirmer I testi ortalamaları varyans analizi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Anlamlı istatistiksel farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için gruplar tek tek karşılaştırıldı. Anlamlı istatistiksel farkın kontrol grubu ile PDR grubu arasında olduğu görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların gözyaşı salgılanma miktarlarının karşılaştırılması

<b>Schirmer I (mm / 5 dk)</b>	<b>Kontrol (n=61)</b>	<b>NPDR (n=53)</b>	<b>PDR (n=57)</b>
Ortalama	17.78	15.13	13.17
Standart sapma	8.60	9.54	7.60
Maksimum-Minimum	2-35	3-35	3-32

#### 4.5. Gruplara Göre Kuru Göz Sıklığının Karşılaştırılması

Her üç grubun Schirmer I test sonuçlarına göre mutlak kuru göz ( $\leq 5$  mm / 5 dk) ve mutlak kuru göz olmayanların ( $\geq 5$  mm / 5 dk) karşılaştırmaları aşağıdaki gibidir (Tablo 8). PDR ve NPDR gruplarındaki mutlak kuru göz oranları kontrol grubuna göre belirgin derecede farklı olmasına rağmen istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 8: Gruplara göre kuru göz sıklığının karşılaştırılması.

Schirmer I	Kontrol		NPDR		PDR	
	n	%	n	%	n	%
0–5 mm / 5 dk.	6	9.8	11	20.8	9	15.8
5 mm / 5 dk ve üstü	55	90.2	42	79.2	48	84.2
Toplam	61	100.0	53	100.0	57	100.0

#### 4.6. Olguların Gözyaşı Salgılama Miktarına Göre Gözyaşı Fonksiyon Bozukluklarının Karşılaştırılmaları

Her üç gruptaki gözyaşı salgılama miktarına göre gözyaşı fonksiyon bozukluğu olan ( $\leq 10$  mm / 5 dk) ve olmayan ( $\geq 10$  mm / 5 dk) gözlerin oranı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 9). NPDR ve PDR gruplarının karşılaştırılmasında her iki grup arasında anlamlı bir fark oluşmadı. ( $p>0.05$ ) Farkı oluşturan kontrol grubuydu. Kontrol grubundaki 10 mm / 5 dk ve altında ki değerlerin oranı diğer her iki gruba göre anlamlı derecede düşük; 10 mm / 5dk ve üstündeki değerlerin oranı ise anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ ).

Tablo 9: Olguların gözyaşı salgılama miktarına göre gözyaşı fonksiyon bozukluklarının karşılaştırılmaları.

Schirmer I	Kontrol		NPDR		PDR	
	n	%	n	%	n	%
0-10 mm	13	21.3	23	43.4	27	47.4
> 10 mm	48	78.7	30	56.6	30	52.6
Toplam	61	100.0	53	100.0	57	100.0

#### 4.7. Olguların Gözyaşı Kırılma Zamanlarının (GKZ) Karşılaştırılması

Her üç grubun GKZ'ları ölçülerek ortalamaları ve standart sapmaları karşılaştırıldı (Tablo:10). Yapılan tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda kontrol ve NPDR gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken PDR grubunda GKZ değerleri diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

Tablo 10: Olguların gözyaşı kırılma zamanlarının (GKZ) karşılaştırılması.

<b>GKZ (sn)</b>	<b>Kontrol (n=61)</b>	<b>NPDR (n=53)</b>	<b>PDR (n=57)</b>
Ortalama	13.40	13.35	9.92
Standart sapma	7.45	7.57	6.43
Maksimum-Minimum	4-26	1-27	2-30

#### 4.8. Olguların GKZ'na Göre Gözyaşı Fonksiyon Bozukluklarının Karşılaştırılması

Her üç gruptaki normal ( $> 10$  sn) ve anormal ( $\leq 10$  sn) GKZ oranları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 11). Normal ve anormal GKZ'larının gruplar arasında karşılaştırılmasında PDR grubundaki anormal değerlerin fazlalığı (%59.6) dikkat çekmekle birlikte her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ( $P>0.05$ ).

Tablo 11: Olguların GKZ'na göre gözyaşı fonksiyon bozukluklarının karşılaştırılması.

	<b>Kontrol</b>		<b>NPDR</b>		<b>PDR</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
GKZ 0-10 sn	28	45.9	23	43.4	34	59.6
GKZ > 10 sn	33	54.1	30	56.6	23	40.4
Toplam	61	100.0	53	100.0	57	100.0

#### 4.9. Olguların Floreseinle Yapılan Korneal Boyanmalarının Karşılaştırılması

Her üç gruba ait gözlerin kornealarının floreseinle boyanma skorlaması ve oranları aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 12). Korneal boyanmada Oxford skorlama metodu esas alınmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada; floreseinle yapılan korneal boyanmanın DM'li hastalarda daha fazla olduğu; ayrıca boyanma oranı şiddetinin retinopati şiddetiyle de istatistiksel olarak paralellik gösterdiği görüldü ( $p<0.05$ ).

Tablo 12: Olguların floreseinle yapılan korneal boyanmalarının karşılaştırılması.

Boya (Floresein)	Kontrol		NPDR		PDR	
	n	%	n	%	n	%
Yok	48	78.7	25	47.2	26	45.6
Hafif	12	19.7	27	50.9	16	28.1
Orta	1	1.6	0	0.0	15	26.3
İleri	0	0.0	1	1.9	0	0.0
Toplam	61	100.0	53	100.0	57	100.0

#### 4.10. Olguların Lissamin Yeşili İle Yapılan Boyanmalarının Karşılaştırılması

Oxford skorlaması metodu esas alınarak yapılan Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma her üç grup arasında farklılık göstermemekteydi ( $p>0.05$ ) (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların Lissamin yeşili ile yapılan boyanmalarının karşılaştırılması.

Boya (Lissamin yeşili)	Kontrol		NPDR		PDR	
	n	%	n	%	n	%
Yok	25	41.0	19	35.8	15	26.3
Hafif	23	37.7	23	43.4	31	54.4
Orta	11	18.0	11	20.8	11	19.3
İleri	2	3.3	0	0.0	0	0.0
Toplam	61	100.0	53	100.0	57	100.0

#### 4.11. Olgulardaki Blefarit Sıklığının Karşılaştırılması

Her üç gruptaki blefarit varlığı (Blefarit yok ve Blefarit var; hafif, orta, ileri) aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir (Tablo 14). Gruplar arasındaki anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ )

Tablo 14: Olgulardaki blefarit sıklığının karşılaştırılması.

Blefarit	Kontrol		NPDR		PDR	
	n	%	n	%	n	%
Yok	36	59.0	35	66.0	31	54.4
Hafif	21	34.4	18	34.0	19	33.3
Belirgin	4	6.6	0	0.0	7	12.3
Toplam	61	100.0	53	100.0	57	100.0

#### 4.12. Blefariti Olan ve Olmayan DR'li Olguların GKZ'lerinin Karşılaştırılması

DR'li tüm olgular blefariti olanlar (hafif veya belirgin) ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırılma yapıldığında GKZ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

Tablo 15: Blefariti olan ve olmayan DR'li olguların GKZ'lerinin karşılaştırılması

	Blefaritli DR (n=44)	Blefaritsiz DR (n=66)
GKZ (sn)	9.79	12.77
Standart Sapma (sn)	5.38	7.98

#### 4.13. Olguların Korneal Topografik Bulgularının Karşılaştırılması

Her üç gruba ait gözlerin korneal topografi cihazı ile elde edilen santral korneal kalınlıkları (SKK), korneal ön yüzey eğrilik yarıçapları (CCR) ve ön kamara açılarının (ÖKA) ortalamaları gruplar arasında aşağıdaki tabloda karşılaştırılmıştır (Tablo 16). Gruplar arasında her üç parametrede anlamlı istatistiksel bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Tablo 16: Olguların korneal topografik bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol (n=61)	NPDR (n=53)	PDR (n=57)	p
SKK ( $\mu$ )	539.6	543.7	545.8	0.64
CCR (mm)	7.74	7.67	7.73	0.34

ÖKA (°)	33.96	31.06	32.12	0.20
---------	-------	-------	-------	------

## 5. TARTIŞMA

DM, oküler yüzey hastalıklarına yol açabilen temel risk faktörlerinden biridir (81). 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 (82). DM'li olgularda oküler yüzeyle ilgili en sık karşılaşılan klinik bulgular azalmış gözyaşı sekresyonu, gözyaşı düzensizliği, azalmış korneal hassasiyet, konjoktivada azalmış goblet hücre sayısı, skuamöz metaplazi ve gözyaşı film tabakasının lipid katmanında azalmadır (83).

DM'ye bağlı oküler yüzey bozukluklarının etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalarla önemli bulgular elde edilmiştir. DM'li hastalarda gözyaşı film tabakası ve oküler yüzey değişikliklerine sebep olduğu düşünülen fakat üzerinde tam bir fikir birliği oluşmamış olan 3 temel patogeneze mevcuttur (6).

- 1) Kronik hiperglisemi
- 2) Kornea sinir hasarı
- 3) İnsülin etki bozukluğu (insülin direnci)

Oküler yüzeyde oluşan tüm klinik bulgular bu üç temel patogeneze birinin ya da birkaçının birlikte oluşturdukları mekanizmalarla meydana gelmektedir.

DM'li olgularda kuru göz sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6). Diyabetik hastalarda kuru gözün en temel sebebi lakrimal bez disfonksiyonuna bağlı oluşan gözyaşı salgılanma miktarındaki azalmadır. DM'lilerde hiperglisemi; TNF- $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını arttırarak lakrimal bez disfonksiyonuna neden olur. Ayrıca hiperglisemide oluşan oksidatif stres, artan AGEs birikimi ve NF-k $\beta$  salınımındaki artış lakrimal bezde inflamasyon ve hücre içi biyokimyasal mekanizmaların bozulmasına neden olarak gözyaşı sekresyonunda azalma ve kuru göze yol açmaktadır. Lakrimal bez disfonksiyonu sebeplerinden biride 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 (6, 84, 85). DM'nin gözyaşı miktarında azalma yapmasının bir başka nedeninin hipergliseminin oluşturduğu oksidatif stresin hücre hasarı ve ekzokrin bez disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir (86).

Kuru göz tanısı için klinisyenlerin kolay yapılabilirliği nedeniyle en sık başvurdukları testlerin başında Schirmer I testi ve GKZ gelmektedir. Schirmer I testinin  $\leq 5$  mm altında olması mutlak kuru göz,  $\leq 10$  mm altında olması ise anormal gözyaşı sekresyonu olarak kabul edilmektedir. Fakat literatürde bu konuyla ilgili çelişkili bazı çalışmalar da mevcuttur. Stolwijk ve ark (87) DM olan ve olmayan olguların gözyaşı miktarlarını florofotometri ile karşılaştırmış, fakat aralarında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ergin ve ark. (88) DM'li hastalarda gözyaşı film fonksiyon testlerini (schirmer I ve GKZ ) daha yüksek oranda anormal olarak saptamalarına rağmen kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalardan, Özdemir ve ark. (89), İnan ve ark (90), Gürdal ve ark. (91) yaptığı çalışmalarda ve farklı ülkelerde yapılan Manaviat ve ark (92) ile Yu ve ark (93)'nın yaptıkları çalışmada DM'li hastalarda Schirmer I testinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada (93), Schirmer I test değerlerini kontrol grubunda 11.9 mm/5 dk NPDR grubunda 10.32 mm / 5 dk, PDR grubunda ise 8.63 mm / 5 dk olarak tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada NPDR ve PDR arasında istatistiksel olarak fark bulunmazken kontrol grubu ortalaması her iki diyabetik gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özdemir ve ark. (89) ise en az 15 yıllık diyabetli (NPDR veya PDR olan) olgularda Schirmer I testi ortalamasını  $8.2 \pm 3.4$  mm / 5 dk, sağlıklı olgularda ise  $17.75 \pm 3.4$  mm / 5 dk olarak bulmuşlardır.

Bu araştırmamızda ise Schirmer I testi ortalaması; kontrol grubunda 17.78 mm/5dk, NPDR grubunda 15.13 mm / 5 dk ve PDR grubunda 13.17 mm/5 dk olarak bulundu. PDR grubundaki Schirmer I ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ( $p < 0.05$ ). PDR ile NPDR grubu arasında ise anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Yine bu çalışmada 5mm ve altındaki Schirmer I test oranları kontrol grubunda % 9.8 NPDR grubunda % 20.8 ve PDR grubunda % 15.8 olarak bulundu. Diyabetik gruplardaki oranların yüksekliğine rağmen bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Schirmer I testinin 10 mm/5 dk ve altındaki değerleri “anormal gözyaşı sekresyonu” olarak kabul edilir. Literatüre bakıldığında, yapılan çalışmalarda DM'li grublardaki anormal gözyaşı sekresyonu test oranlarının sağlıklı gruplara göre yüksek olduğu fakat

oranların miktarları bakımından farklı sonuçlar bildirildiği görülecektir. İnal ve ark. (90) tarafından anormal gözyaşı sekresyonu kontrol grubunda % 15, DM grubunda ise % 32 olarak tespit edilmiştir. Seifart ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada DM'li hastaların % 26'sında, kontrol grubunun ise % 16'sında anormal bazal gözyaşı sekresyonu olduğunu bildirmişlerdir (94). Araştırmamızda ise anormal gözyaşı sekresyonu oranı kontrol grubunda % 21, NDPDR'de % 43 ve PDR grubunda % 47.4 olarak belirlendi. Anormal gözyaşı sekresyonu olan gözlerin oranı NPDR ve PDR gruplarında, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.05$ )

Bu araştırmamızdaki bulgular literatürdeki verilerle paralellik gösterse de, tespit edilen oranların diğer çalışmalara göre bir miktar yüksek olduğu görüldü. Bu durumun nedenlerden biri, kabul edilen anormal gözyaşı seviyesi kriterlerinin farklılığıdır. Bazı çalışmaların aksine, bu çalışmada schirmer I testindeki 10 mm.seviyesi patolojik kabul edilerek anormal gözyaşı sekresyonu değerlerine dahil edildi. Schirmer I testinde 10 mm. seviyesi normal olarak değerlendirildiğinde ise anormal gözyaşı sekresyonu tüm gruplarda % 8-10 arasında azaldığı görüldü. Bir başka sebep de Schirmer I testinin oldukça değişken olmasından kaynaklanabilir. Bu test normal gözlerde bile patolojik sonuçlar verebilir. Bundan dolayıdır ki sağlıklı olgularda yapılan çalışmalarda 10 mm'nin altındaki Schirmer I test değeri Clinich ve ark. (95) tarafından % 28; Van Bijsterveld (96) tarafından ise % 7.2 olarak bulunmuştur.

Diyabetik retinopati şiddeti arttıkça gözyaşı sekresyonu miktarının da azaldığına yönelik literatür bilgileri mevcuttur. Yu ve ark. (93) DM'li olgularda retinopati şiddetiyle Schirmer I test ortalamaları arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Yaptığımız çalışmadaki bulgular da bu yöndeydi ve bu sonuçlar diyabetik retinopati şiddetinin gözyaşı sekresyonu üzerinde olumsuz etkisinin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle DM'li hastaların göz muayenelerinde göz dibi muayenesinin yanı sıra gözyaşı fonksiyonları açısından da rutin olarak muayene edilmeleri ve gerekirse hastaların yapay gözyaşlarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

Oküler yüzey stabilitesini gösteren testlerden biri de GKZ'dir. Bu test DM'li olgulardaki oküler yüzey bütünlüğünü ve gözyaşı sekresyonu etkinliğini gösterebilmektedir. GKZ'yi esas belirleyen gözyaşındaki lipid tabakasının miktarı ve stabilizasyonudur. İnsülin direnci ve hiperglisemi, lipid bozukluğuna neden olarak gözyaşındaki lipid katmanında azalma yapar. Yapılan çalışmalar dislipidemi nedenli ateroskleroz ile kuru göz ve oküler yüzey hastalıkları arasında bir korelasyon olduğunu

göstermiştir (97, 98). 10 sn ve altı değerler GKZ için anormal kabul edilmektedir. GKZ'da Schirmer I testi gibi değişkenlik göstermektedir. Yani sağlıklı olgularda da anormal sonuçlar verebilmektedir. İnan ve ark. (90) anormal GKZ'nı DM'li olgularda % 42, sağlıklı olgularda ise % 30 oranında bulmuşlardır. Bir başka çalışmada Seifart ve ark. (94) sağlıklı olgularda anormal GKZ'nı oranını % 5.8, DM'lilerde ise % 94.2 olarak tespit etmişlerdir. Norn (99) ise sağlıklı olgularda GKZ'nin % 15 oranında anormal olduğunu bildirmiştir. Özdemir ve ark. (89) GKZ'yi DM'lilerde % 78.5 oranında anormal bulurken, kontrol grubunda ise hiçbir olguda GKZ anormal bulunmamıştır. Yine bu çalışmada ortalama GKZ'nı DM'lilerde  $7.13 \pm 0.40$  sn, kontrol grubunda ise  $13.75 \pm 1.57$  sn olarak tespit etmişlerdir. DM'de GKZ'nının azaldığını gösteren bir başka çalışmada Yu ve ark. (93) GKZ'nin kontrol grubunda  $11.11 \pm 1.6$  sn NPDR grubunda  $10.49 \pm 1.7$  sn PDR grubunda ise  $7.42 \pm 1.95$  sn olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmamızda ortalama GKZ'nı kontrol grubunda  $13.40 \pm 8.7$  sn, NPDR'li grupta  $13.35 \pm 7.5$  sn ve PDR'de  $9.92 \pm 6.4$  sn olarak tespit edildi. GKZ ortalaması PDR'de diğer iki gruba göre anlamlı derecede düşük tespit edildi ( $p < 0.005$ ). Kontrol grubu ile NPDR arasında ise anlamlı bir fark yoktu. Anormal GKZ yüzdesi kontrol grubunda % 45.9, NPDR de % 43.4 ve PDR grubunda % 59.6 olarak bulundu. Bulgular literatürle uyumluydu ve GKZ'nin DM'li hastalarda azaldığını desteklemekteydi. GKZ'nın PDR'de anlamlı olarak düşük oluşu retinopati şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Çalışmada gruplar arasındaki blefarit varlığı oranlarında herhangi bir farkın bulunamamış olması göz önüne alındığında; GKZ'nın DM'lilerdeki düşüklüğünün esas sebebinin blefarit varlığı nedeniyle oluşan meibomian disfonksiyonu değil; hiperglisemiye bağlı ekzokrin disfonksiyonu (6) ve lipit metabolizması bozukluğuna bağlı oluşan lipit tabakasındaki azalma (97,98) olduğu yönündeki literatür bilgisi desteklenmektedir. DM'li olgularda blefarit varlığı mevcut GKZ'nı daha da azaltmaktadır. Nitekim bu çalışmada da bulgular bu yönde bulundu. DM'li olgular blefariti olan ve olmayanlar olarak iki guruba ayrıldığında GKZ ortalaması; blefaritli grubda  $9.79 \pm 5.38$  sn, blefariti olmayan grubda ise  $12.77 \pm 7.98$  sn olarak tespit edildi. Gruplar arası fark anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Bu sonuç DM hastalığının yanında blefariti de mevcut olan olgularda GKZ'nin daha da azalacağını göstermektedir. Bu nedenle, klinikte ön segment muayenesi sırasında blefarit mevcudiyeti tespit edilen DM'li hastaların gözyaşı stabilitesinin bozulabileceği düşünülerek hastalar suni gözyaşları ile desteklenmelidir.

Klinik çalışmalarda DM'nin lakrimal bez ve oküler yüzey bozukluğu ile ilgili kuru göz sendromuna yol açtığı ileri sürülmüştür. (83, 100). DM'de oküler yüzey hasarı oluşumunda en önemli faktör; kronik hiperglisemiye bağlı sorbitol yolunun çalışmasıdır. Hiperglisemide glikozu sorbitole çeviren aldoz redüktaz enzimi glikoz alımı insülininden bağımsız olan dokularda (lens, nöron, endotel, epitel) glikozu sorbitole çevirerek hücre içinde yüksek düzeyde sorbitol konsantrasyonuna sebep olur. Sorbitolun yüksek konsantrasyonuna bağlı olarak artmış olan hücre içi osmolarite, oksijen taşınmasını bozarak hücrenin yaşamsal fonksiyonlarını bozar (101). DM'li hastalarda aldoz redüktaz enziminin epitel hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunması, kornea ve konjonktivada oküler yüzey hasarına neden olmaktadır. Fujishima ve ark. (102) DM'li hastalarda üç ay süreyle oral ARİ (Aldoz redüktaz enzim inhibitörü) kullanmışlar ve kornea duyarlılığında artış, Rose Bengal ve floresein boyama skorlarında azalma, GKZ ve Schirmer testinde değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Hosotani ve ark (103) da, DM'li hastalarda ARİ kullanarak, kornea duyarlılığı ve epitel hücrelerindeki değişikliklerin geri dönüşümlü olduğunu bulmuşlardır. Yapılan bazı çalışmalarda hiperglisemi ile hücre içinde sorbitol konsantrasyonu artarken beraberinde protein kinaz-c aktivitesinin de arttığı ve Na-K ATPaz aktivitesinin azaldığı bu durumda hücresel disfonksiyona neden olduğu düşünülmüştür (104). Hiperglisemide oküler yüzey patolojilerinden sorumlu tutulan bir başka mekanizma oksidatif strestir. Deneysel bulgular artan reaktif oksijen türlerinin oluşumunun ve zayıflayan antioksidan savunmanın bu karmaşık mekanizmaların temelini oluşturduğunu göstermektedir. Oksidatif stresin oküler yüzeyi oluşturan konjonktiva ve kornea epitelinde hücre hasarına neden olduğunun delili olarak; bazı çalışmalarda anti-oksidan olan vitamin E ve C takviyesinin oküler yüzey parametrelerini olumlu yönde etkilemesi gösterilebilir (105, 106).

Floresein oküler yüzey hasarını görebilmek için kliniklerde standart olarak kullanılan bir boyadır ve DM'nin önemli bir komplikasyonu olan oküler yüzey hasarını değerlendirmek için iyi bir seçenektir. Kornea ve konjoktivadaki epitel hücre hasarını gösterir. Kuru gözde fluoresein ile boyanma daha çok interpalpebral aralıktadır. Yu ve ark. (93) DM'li olgulardaki korneanın floresein ile boyanma skorunu kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. Gruplar arası karşılaştırmada boyanma skoru sıralaması: Kontrol < NPDR < PDR olarak bulunmuş ve gruplararası farkın istatistikî olarak anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür. Özdemir ve ark. ise kontrol grubunda floreseinle boyanan göz tespit edememişlerken, DM'lilerde % 10.7 olarak bulmuşlardır (89). Creuzot-Garcher

ve ark. (107) da DM'lilerde floreseinle boyama oranının kontrol grubundan anlamlı olarak daha fazla olduğunu belirlemişlerdir. Yine bir başka çalışmada Jin ve ark. (108) diyabetik olgulardaki floreseinle boyanma oranını kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu belirlemişleridir (  $p < 0.05$ ).

Araştırmamızda korneanın floreseinle boyanması Oxford skorlamasıyla değerlendirildi. Korneal boyanma görülen tüm olguların toplam oranı (hafif, orta veya şiddetli) kontrol grubunda % 21.3, NPDR grubunda % 52.8 ve PDR grubunda % 54.4 olarak bulundu. Daha fazla boya alan diyabetik gruplardan NPDR grubunda boyanma sıklığı daha çok hafif düzey aralığında toplanırken (% 50.9) PDR grubunda boya alma sıklığı daha çok hafif (% 28.1) ve orta (% 26.3) düzeyde toplanmaktaydı. Yine olguların tümü göz önüne alındığında boyanma şiddeti en fazla olduğu olguların anlamlı oranda PDR grubunda toplandığı görüldü. Sonuç olarak DM'lilerde korneal boyanma oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve retinopati şiddeti arttıkça boyanma şiddeti de artmaktaydı. Bulgularımız literatürle uyumluydu. Bu veriler diyabetin oküler yüzey hasarına neden olduğunu ve kontrolsüz DM'lilerde bu hasarın daha da artabileceğini göstermektedir.

Lissamine yeşili ile konjonktival boyanma skorlaması oküler yüzey ve kuru gözlerin değerlendirilmesine klinik olarak önemli katkılar sağlamaktadır. Boyama paterni ve mekanizması Rose Bengale benzer. Rose Bengalden tek farkı irritan olmamasıdır. İlk zamanlarda bu iki boyanın dejenere ve ölü hücreler tarafından tutulduğu düşünülmekte iken, son çalışmalar boyanın epitelyal hücre membranı hasarlanmış ya da musin koruması olmayan epitel yüzey tarafından tutulduğunu ortaya koymuştur (69). Bu nedenle DM'li olgularda oküler yüzey hücrelerinin hasarı ve musin salgılayan goblet hücre kaybı nedeni ile konjonktivada boyanma oranında artış olması beklenir. Creuzot-Garchner ve ark. (107) 12 sağlıklı ve 48 DM'li hastanın konjonktivalarını Lissamin yeşili ile boyamışlar ve DM'li gruptaki boyanma skorunun kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Lissamin yeşili ile benzer kimyasal özelliklere ve boyanma paternine sahip Rose Bengal ile yapılan diğer bazı çalışmalarda da diyabetik olgulardaki boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür ( 89, 90, 92). Yu ve ark. (93) yaptıkları çalışmada Rose Bengal ile boyanma oranını kontrol grubunda % 13.4, NPDR grubu da % 24.3, PDR grubunda ise % 47.6 olarak bulmuşlardır. Rahman ve ark. (109) kontrol gurubunda Rose Bengal ile boyanma oranını % 22.7, DM'li hastalarda ise % 86.9 olarak bulmuşlardır. Bu sonuçlarla çelişmekte olan İnan ve ark. çalışmasında ise kontrol

grubu ile DM'li grup arasında anlamlı bir Rose Bengal boyanma skoru farkı tespit edilememiştir (90).

Bu araştırmamızda Lissamin yeşili ile boyanma oranı; kontrol grubunda % 59.0, NPDR grubunda % 65.0, PDR grubunda ise % 73.7 olarak saptandı. DM'li gruptaki boyanma oranı kontrol grubundan daha yüksekti ve DM'li gruplarda retinopati şiddeti arttıkça boyanma oranı da artmaktaydı. Fakat bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmadaki kontrol grubunun Lissamin yeşili ile boyanma oranı, başka çalışmalardaki Lissamin yeşili ve Rose Bengal'le yapılan boyanmalara kıyasla daha yüksek bulundu. Bu durum bazı gözlerde boyanma yok ve minimal boyanma var seçimi arasında şüpheye düşüldüğünde boyanma var yönünde yapılan skorlamadan kaynaklanmış olabilir.

Hiperglisemi, nöral hücrelerin trofik faktörleri üretimini azaltmakta ve periferik nöronlarda multifokal aksonal dejenerasyona sebep olmaktadır. Yine DM'nin oluşturduğu mikrovaskülopati nedenli fokal iskemi ve buna bağlı lokalize demiyelinizasyon ile de nöropati oluşabilmektedir. Korneal nöropati, gözyaşı sekresyonunu kontrol eden duyuşal arkın bloke olmasına neden olur ve bu durum klinik olarak, korneal epitelyoyopatiden ileri olgulardaki nörotrofik keratopatiye kadar değişik şiddette patolojilere yol açabilir (110, 111). Klinik bulgular geniş farklılık gösterse de DM'li olgular oküler yüzeye ilgili genellikle yanma, batma, kuruluk ve yabancı cisim hissi gibi şikâyetler 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. 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. (113) 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 rahatsızlıklarının en önemli sebebinin GKZ'deki azalma olduğunu düşündürmüştür. Schiffman ve ark. (114) 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 göstermekteydi. 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 görülmüştür (114).

Yaptığımız bu çalışmada ise OSDI skorlaması kontrol grubunda  $26.5 \pm 21.4$ , NPDR grubunda  $23.8 \pm 20.2$  ve PDR grubunda  $32.4 \pm 22.1$  olarak tespit edildi. Retinopati şiddeti arttıkça 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 farkın oluşmama sebebi oküler yüzeyde oluşan hasara rağmen diyabetin önemli bir komplikasyonu olan nöropati nedeniyle; semptomlardaki tolerans ve azalmadır. Bu nedenle gruplar arasında anlamlı bir farkın olmaması beklenen bir sonuçtu ve bu durumun literatür bilgileriyle de uyumlu olduğu görüldü. Bu sonuçlar, DM'li olguların yakınmaları yok ya da düşük olsa bile oküler yüzey hasarı ve kuru göz açısından değerlendirilmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

Blefarit toplumda oldukça sık görülen kapak hastalıklarından biridir. Kadınlarda ve yaşlanma ile birlikte sıklığında artış görülür. Normal popülasyonda görülme sıklığı Lemp ve ark. (115) tarafından % 37.0, Hom ve ark. (116) tarafından % 39.0 ve Venturino ve ark. (117) tarafından % 36.0 olarak tespit edilmiştir. Yaptığımız çalışmada ise sağlıklı olgulardaki blefarit görülme sıklığı % 40.1 olarak tespit edildi. Diğer çalışmalara göre bir miktar yüksek olan bu sonucun; çalışmaya alınan kontrol grubu hastalarının 40-70 yaş aralığında olması ve blefarit sıklığında yaşlanma ile paralellik göstermesi göz önüne alındığında olması gereken seviyede olduğu ve literatürdeki oranlarla paralellik gösterdiği görülmektedir.

Hiperglisemi, orbital ve oküler enfeksiyonlar içinde bir risk faktörüdür. Bu nedenle DM'li hastalarda orbital enfeksiyonlar, mukormikozis, keratit, konjonktivit, blefarit ve endoftalmi daha sık görülebilmektedir (118, 119). Hipergliseminin nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarını bozarak enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu ve bu nedenle de daha sık olarak blefarite yol açtığı düşünülmektedir (120). Fakat literatürde DM'li olgularda blefaritin daha sık görülmesi konusunda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır (121). Ancak genel kanı DM'nin blefarit sıklığını arttırdığı yönündedir. Pollac ve ark. (119) blefaritin latent diyabetin bir belirtisi olarak ortaya çıkabileceğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmamızda literatürdeki teorik beklentiye rağmen 'DM'li hastalarda blefarit sıklığı artışını' destekleyecek anlamlı istatistiksel fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Blefarit sıklığı (hafif veya belirgin) kontrol grubunda % 40.1, NPDR grubunda % 34.0 ve PDR grubunda % 45.6

olarak tespit edildi. Bu sonuçlar; ulusal ve uluslararası “diyabetik hastalarda blefarit sıklığı”nın araştırıldığı bir yayın bulunamadığından dolayı başka çalışmalarla karşılaştırılmadı. Dolayısı ile bu konuda daha ileri araştırmaların yapılması gerektiği söylenebilir.

DM'nin korneal topografik parametreler üzerindeki etkisi üzerine son yıllarda önemli çalışmalar yapılmakla beraber; bu konudaki yayınlarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. DM'nin SKK artışına neden olduğunu söyleyen birçok yayın mevcuttur. Korneal kalınlık stromal hidrasyona bağlıdır. Son yıllardaki bazı çalışmalarda DM'nin endotel yoğunluğunda azalma yaparak endotel disfonksiyonuna neden olduğu, böylece SKK'da artış olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalardan biri olan Lee ve ark. (122) nin çalışmasında; 10 yıldan fazladır DM olan hastalarda SKK ortalaması  $595 \pm 4.2 \mu$ , 10 yıldan az DM'li kişilerde  $582 \pm 3.7 \mu$  ve kontrol grubunda ise  $567 \pm 3.8 \mu$  olarak bildirilmiştir. Yine Olsen ve ark (123) ile Pierro ve ark. (124) yaptıkları çalışmalarda proliferatif retinopatisi olan DM'li hastalarda SKK artışının olduğunu bildirmişlerdir. İsrail'de yapılan 2009 yılına ait çalışmada DM'li hastalarda SKK ortalaması  $548 \pm 33 \mu$ , kontrol grubunda ise  $530 \pm 35 \mu$  olarak bulunmuş ve SKK'nın DM'li hastalarda anlamlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (125). Bu çalışmaların aksine DM'nin SKK'da anlamlı bir artışa neden olmadığına yönelik yayınlar da mevcuttur. Türkiye de yapılan bir çalışmada kontrol grubundan 102 olgu ile NPDR li 90 ve PDR li 20, toplam 110 DM'li olgunun SKK'ları karşılaştırılmış ve sonuç olarak gruplar arası anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır (126). Touzeau ve ark. (127) 200 olgulu DM'li grupta SKK ortalamasını  $546.1 \pm 39 \mu$ ; 200 olgulu kontrol grubunda ise  $545.4 \pm 40.2 \mu$  olarak ölçerek iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir ( $p > 0.05$ ). Yaptığımız araştırmada ise SKK ortalaması kontrol grubunda  $539.6 \pm 31.3 \mu$ , NPDR grubunda  $543.7 \pm 36.5 \mu$ , ve PDR grubunda  $545.8 \pm 42.5 \mu$  olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı. Bulgular DM'nin SKK'da anlamlı bir artış yapmayacağına yönelik yayınları desteklemekteydi.

Literatürde, 2007 yılına kadar DM'nin korneanın ön yüzey eğrilik yarıçapı (CCR) üzerine etkileri hakkında yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Bu tarihten sonra yapılmış iki çalışmada ise DM'nin CCR üzerinde anlamlı bir değişime neden olmadığı bildirilmiştir (128, 129). Singapur'da 40–80 yaş arası 2788 olgu üzerinde yapılan çalışmada CCR ortalaması 7.65 mm olarak bulunmuş ve DM'li olgularda anlamlı bir farkın oluşmadığı belirtilmiştir (128). Nanouk ve ark DM Tip I 102 olgu, DM tip II 101 olgu ve 69 sağlıklı kişi üzerinde korneadaki biyomekanik değişiklikleri incelemişler ve çalışma sonunda

gruplar arasında SKK ve CCR’de anlamlı bir fark bulamamışlardır. Farkın sadece korneal arka yüzey eğrilik yarıçapında olduğu ve bununda korneanın kırıcılık gücüne etki etmeyecek derecede küçük olduğu saptanmıştır (129). DM’li hastalarda akut hiperglisemik kontrol sonrası geçici hipermetropi meydana geldiği ve bununda bulanık görmeye neden olduğu bilinmektedir. Okamoto ve ark. (130) bu refraktif değişimin dokulardaki kırıcılık indeksindeki değişikliklerden kaynaklandığını ve bu esnada bile korneal CCR’de anlamlı bir farkın oluşmadığını bildirmişlerdir. Bu tez çalışmasında, CCR kontrol grubunda  $7.74\pm 0.3$  mm, NPDR grubunda  $7.67\pm 0.2$  mm ve PDR grubunda ise  $7.73\pm 0.2$  mm olarak tespit edildi. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark tespit edilemedi ( $p>0.05$ ). Bulgular “DM’nin korneanın ön yüzey eğrilik yarıçapı üzerine etki etmediğine” yönelik kısıtlı literatür bilgileriyle uyumlu bulundu.

Rabsilber ve ark. (131) yaşları 18–77 arasında değişen ve yaş ortalamaları 46.6 olan 76 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama ön kamara açısını (ÖKA)  $34.81\pm 5^\circ$  olarak bulmuşlardır. Ülkemizde ise Emre ve ark. (132) tarafından 2008 de yapılan bir çalışmada 112 sağlıklı bireyin 224 gözünün korneal topoğrafi cihazı ile alınan ÖKA ortalaması  $36.88\pm 5^\circ$  olarak bulunmuştur. Shankar ve ark. (133) ise pentacam® cihazı ile yaptıkları çalışmada sağlıklı bireylerde ÖKA ortalamasını  $37.86\pm 6^\circ$  olarak bulmuşlardır. 2006 yılındaki Pekin çalışmasında 45 yaş üstü 3251 yetişkin üzerinde yapılan çalışmada ÖKA’nın diyabetik retinopati varlığı ile herhangi bir korelasyon oluşturmadığı tespit edilmiş ve bu geniş çalışmada ÖKA ortalaması  $38.3\pm 16.3^\circ$  olarak bulunmuştur (134). Araştırmamızda ise ÖKA ortalaması kontrol grubunda  $33.9\pm 8.7^\circ$ , NPDR grubunda  $31.0\pm 8.7^\circ$  ve PDR grubunda  $32.1\pm 8.9^\circ$  olarak tesbit edildi. Bu parametrede de kontrol ve DM’li gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Yaptığımız bu çalışmada korneal topoğrafi cihazı ile elde edilen her üç korneal parametre değerleri (SKK, ÖKA, CCR) literatürle uyumluydu. Sonuç olarak DM’nin korneal topografik parametreler üzerinde anlamlı bir değişime neden olmadığı ifade edilebilir.

## 6. SONUÇ

S.Ü. Meram Tıp Fakültesinde yapılan çalışmamızda çok yaygın görülen ve toplumsal bir sağlık problemi olan DM hastalığındaki kuru göz ve blefarit insidansı ile bu hastalığın korneal topografik parametreler üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ve literatür bilgileri ile:

1) DM, oftalmolojide retinopati ve katarakt gibi iyi bilinen oküler komplikasyonlar dışında, tüm oküler dokularda özellikle oküler yüzeyde patolojilere yol açmaktadır.

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

3) DM'li olgularda gözyaşı fonksiyonu testlerinden Schirmer I ve GKZ değerlerinde azalma, floreseinle korneal boyanma testi oranında artış kaydedildi. Lissamin yeşili ile boyanma testinde ise artış olmakla beraber anlamlı fark elde edilemedi. Bu sonuçlar DM'li olgularda kuru göz insidansının ve oküler yüzey hasarının yüksek olduğunu göstermektedir.

4) OSDI skorlamasının DM'li olgularda anlamlı olarak yüksek olmadığı görüldü. Bu sonucun, diyabetik hastalarda oluşan periferik nöropati ve korneal sinir hasarı nedeniyle oluşan semptomlardaki azalmaya / toleransa bağlı olabilir.

5) DM'li hastalarda blefarit insidansı sağlıklı kişilerden farklı değildi. Bu sonuç DM'lilerin oküler enfeksiyonlara yatkın olduğuna dair genel teorik kanı ile çelişmekteydi.

6) Korneal topoğrafi cihazı ile alınan parametrelerden SKK, CCR ve ÖKA ortalamalarında diyabetik hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu sonuçlarla DM'nin korneal topografik parametreler üzerinde anlamlı bir değişime neden olmadığını tespit edildi.

Sonuç olarak bu bulgular eşliğinde; DM'li hastaların göz muayenelerinde göz dibi muayenesinin yanı sıra, oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonları açısından da rutin olarak muayene edilmeleri ve gerekirse hastaların yapay gözyaşlarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Retinopatisi bulunan Tip II Diyabetes Mellituslu (DM) olgularda kuru göz ve blefarit sıklığını araştırmak, kornea parametrelerini incelemek ve bu parametreleri yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırmak

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya; yaşları 40–70 yıl arasında değişen 31 sağlıklı olgunun 61 gözü ile 27'si non-proliferatif (NPDR) ve 29'u proliferatif diyabetik retinopatisi (PDR) bulunan 56 Tip II DM'li olgunun toplam 110 gözü dâhil edilmiştir. Kontrol, NPDR ve PDR gruplarındaki tüm olguların; oküler yüzey hastalık indeksi skoru (OSDI), Schirmer I testi, gözyaşı kırılma zamanı testi (GKZ), Lissamin yeşili ve Floresein ile boyanma skorları, blefarit varlığı, korneal topoğrafi cihazı ile merkezi korneal kalınlık (SKK), ön kamara açısı (ÖKA) ve korneal eğrilik yarıçapı (CCR) değerlendirildi. Bulgular verilerin uygunluğuna göre; T-Test, One way ANOVA, Post Hoc Tukey ve Ki-Kare testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** OSDI skoru, blefarit sıklığı, Lissamin yeşili ile konjonktival boyanma, SKK, ÖKA ve BC ortalamaları her üç grup arasında benzerdi. Kontrol, NPDR ve PDR gruplarında Schirmer I test ortalamaları sırasıyla 17.7 mm / 5 dk, 15.1 mm / 5 dk ve 13.1 mm / 5 dk; GKZ ortalamaları ise 13.4 sn, 13.3 sn ve 9.9 sn olarak ölçüldü. PDR'li olgularda Schirmer I ve GKZ testleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. 10mm/5dk ve altındaki yetersiz gözyaşı salgılanma oranı; kontrol grubunda % 21, NPDR grubunda % 43 ve PDR grubunda % 47 olarak tespit edildi ve diyabetik olgularda anlamlı olarak yüksek bulundu. 10 mm ve altında kalan anormal GKZ oranları ise DM'li olgularda daha fazla olmakla birlikte anlamlı değildi. Floresein'le korneal boyanma oranı kontrol grubunda % 21, NPDR grubunda % 52 ve PDR grubunda % 44 olarak anlamlı derecede diyabetik olgularda yüksek bulundu.

**Sonuç:** NPDR ve PDR'si gelişmiş olan uzun süreli DM'li olgularda gözyaşı fonksiyon bozuklukları ve oküler yüzey değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle DM'li hastaların göz muayeneleri gözdibi ile sınırlı kalmayıp oküler yüzey ve gözyaşını da içermelidir. DM, korneal topoğrafik parametrelerde ise anlamlı değişikliklere neden olmamaktadır.

## 8. ABSTRACT

**Purpose:** Investigating the occurrence of dry eye and blepharitis with type II Diabetes Mellitus (DM) involving retinopathy, analyzing cornea parameters, and comparing these parameters with the healthy individuals who are similar age and sex.

**Material and methods:** In this study, 61 eyes of 31 healthy cases and 110 eyes of 56 type II DM patients who had 27 Non-proliferative Diabetic Retinopathy (NPDR) and 29 Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) were included. The ages of the cases ranged from 40 to 70. Ocular surface disease index (OSDI), Schirmer I test, tear break up time (BUT), staining scores with Lissamine green and Fluorescein, availability of blepharitis; central corneal thickness (CCT) , anterior chamber angle (ACA) and corneal curvature of radius (CCR) measured by Pentacam® were evaluated in Control, NPDR and PDR groups. These findings were compared by T-Test, One Way ANOVA, Post Hoc Tukey ve Chi-Square tests according to data suitability.

**Findings:** OSDI score, blepharitis incidence, conjunctival staining by Lissamine green, the mean of CCT, ACA ve CCR were similar in the three groups. The averages of Schirmer I test were measured as 17.7 mm / 5 min, 15.1 mm / 5 min, and 13.1 mm / 5 min; the averages of BUT were measured as 13.4 sec, 13.3 sec, and 9.9 sec respectively in control, NPDR, and PDR groups. The averages of Schirmer I and BUT tests in patients with PDR were significantly low compared to the control group. The rate of inadequate tear secretion of 10 mm / 5 min and below were determined 21 % in control group, 43 % in NPDR, 47 % in PDR and found significantly high in patients with DM. Abnormal rate of BUT of 10 mm and below were high in DM groups, but there was no statistical significance. The rate of corneal staining with Fluorescein in patients with DM as 52 % in NPDR group, and 44 % in PDR group was found to be significantly higher than in control group 21 %.

**Conclusion:** Tear film function disturbances and ocular surface changes occur in patients with longstanding DM whose NPDR and PDR developed. For this reason, eye examinations of patients with DM should include not only fundus examination but tear and ocular surface. DM doesn't cause significant changes on corneal topographic parameters.

## 9. KAYNAKLAR

1. Report of expert committee on diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24:5–20.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE. How many steps of progression of diabetic retinopathy are meaningful. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:547–53.
3. Jeganathan VSE, Wang JJ. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2008; 31:1905–12.
4. Garcia CA, Ruiz RS. Ocular complications of diabetes. CIBA – GEIGY Clinical Symposia 1992; 44:21–22.
5. L'Esperance FA, James WA. The eye and diabetes mellitus. In: Ellenberg M, Rifkin H, eds. *Diabetes Mellitus: theory and practice*. 3 rd ed New York 1983; 727–58.
6. Alves M, Carnevalheira JB, M3dulo CM at al. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71:96–103.
7. Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974;78:58
8. Early treatment diabetic retinopathy study report number 9. early photocoagulation for diabetic retinopathy *ophthalmology* 1991; 98:766–85.
9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of the modified Airlie House classification ETDRS Report number 10 *Ophthalmology* 1991;98:786–806.
10. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 1977;22: 69–87.
11. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J* 1995; 21:221–2.
12. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. *Cornea* 1988; 17:584–589.
13. Behrens A, Doyle JJ, Stern L et al. Dysfunctional Tear Syndrome. A Delphi Approach to Treatment Recommendations. *Cornea* 2006; 25:900–907.
14. Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop 2007; 5:75–92.
15. Katowitz AJ. *Fundamentals and Principles of Ophthalmology*. American Academy of Ophthalmology. 2007; 1:149–3.
16. Yalvaç I. *Glokom*. Aydın P, Akova YA ed. *Temel göz hastalıkları*, Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye, 2001:288.
17. Bilgin LK, Gözyaşı, Aydın P, Akova YA ed. *Temel göz hastalıkları*, Güneş Kitabevi, Ankara, Türkiye, 2001:491–500.
18. Doughty M. The cornea and conjunctival surfaces in relation to the tear film. In: Korb RD, Craig J, Doughty M,Guillon JP, Smith G, Tomlinson A. Eds *The tear film: Structure, Function and Clinical Examination*. UK Butterworth-Heinemann Corp 2002:1–34.
19. Dilly PN. Structure and function of the tear film. *Adv Exp Med Biol* 1994;350:239–47.
20. Argüeso P, Balaram M, Michaud SS, Keutmann HT, Dana MR, Gipson IK. Decreased Levels of the Goblet Cell Mucin MUC5AC in Tears of Patients with Sjogren Syndrome. *IOVS* 2002; 43:1004–1011.

21. Nguyen DH, Beuerman RW, Meneray MA, Maitchouk D. Sensory denervation leads to deregulated protein synthesis in the lacrimal gland. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:55–62.
22. Botelho, SY. Tears and the lacrimal gland. *Sci Am* 1964; 211:78–86.
23. Gilbard JP, Carter JB, Sang DN, et al. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* 1984; 91:1205–1212.
24. Gilbard JP, Rossi SR, Heyda KG. Ophthalmic solutions, the ocular surface, and a unique therapeutic artificial tear formulation. *Am. J. Ophthalmol.* 1989; 107:348–355.
25. Lucca JA, Nunez JN, Farris RL. A comparison of diagnostic tests for keratoconjunctivitis sicca: lactoplate, Schirmer, and tear osmolarity. *CLAO J* 1990; 16: 109–112.
26. Mishima S. Some physiological aspects of the precorneal tear film. *Arch. Ophthalmol.* 1965;73: 233–241.
27. Huang AJ, Belldegrun R, Hanninen L, et al. Effects of hypertonic solutions on conjunctival epithelium and mucinlike glycoprotein discharge. *Cornea* 1989; 8:15–20.
28. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Effects of conjunctival hyperosmolar challenge in allergic subjects and normal controls. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1994; 104: 92–96.
29. Abdel Khalek LMR, Williamson J, Lee WR. Morphological changes in the human conjunctival epithelium in keratoconjunctivitis sicca. *Br J Ophthalmol* 1978; 62:800–6.
30. Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4293–301.
31. Gachon, AM, Verrelle P, Betail G, Dastugue B. Immunological and electrophoretic studies of human tear proteins. *Exp Eye Res* 1979; 29:539–553.
32. Fullard, RJ, Snyder C. Protein levels in nonstimulated and stimulated tears of normal human subjects. *Invest Ophthalmol* 1990; 31:1119–1126.
33. Sack, RA, Beaton A, Sathe S, et al. Towards a closed eye model of the pre-ocular tear layer. *Prog Retin Eye Res* 2000;19: 649–668.
34. Stuchell RN, Feldman JJ, Farris RL, Mandel ID. The effect of collection technique on tear composition. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25:374–377.
35. Bron AJ, Mengher LS. The ocular surface in keratoconjunctivitis sicca. *Eye* 1989;3:428–437.
36. Li, Q, Weng J, Mohan RR, et al. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:727-739.
37. Nishida K, Sotozono C, Adachi W, et al. Transforming growth factor-beta 1, -beta 2 and -beta 3 mRNA expression in human cornea. *Curr Eye Res* 1995; 14:235–241.
38. Meek B, Speijer D, Jong PT, et al. The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22:391–415.
39. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2001; 45:203–10.
40. Kawasaki S, Kawamoto S, Yokoi N, et al. Up-regulated gene expression in the conjunctival epithelium of patients with Sjogren's syndrome. *Exp Eye Res* 2003; 77:17–26.

41. Schafer M, Carter L, Stein C. Interleukin 1 beta and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4219–4223.
42. Hibino SH, Watanabe H. Mucins and ocular surface disease. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506: 275–281.
43. Dana MR, Zhu SN, Yamada J. Topical modulation of interleukin- activity in corneal neovascularization. *Cornea* 1998; 17: 403–409.
44. Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003; 76:521–542.
45. Franck C. Fatty layer of the precorneal film in the ‘office eye syndrome’. *Acta Ophthalmol* 1991; 69:737–43.
46. Schaumberg DA, Sullivan DA, Buring JE, Dana MR. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am J Ophthalmol* 2003; 136:318–326.
47. 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.
48. Research in dry eye: report of the Research Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop. *Ocul Surf* 2007; 5:179–93.
49. Sullivan DA. Sex and sex steroid on the dry eye syndrome, in Pflugfelder SC, Beusman Ruo, Stern ME. *Dry eye and ocular surface disorders*. New York, Marcel Dekker 2004.
50. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and dry eye in Sjogrens syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1999; 876:312–24.
51. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, Sullivan DA. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Arch Ophthalmol* 2006; 124:286–92.
52. Li Da, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hiperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest ophthalmol Vis Sci* 2004; 45:4302–11.
53. Jordan A, Baum J. Basic tear flow. Does it exist? *Ophthalmology* 1980;87:920.
54. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1319–28.
55. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005; 139:498–503.
56. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol* 2004;122:369-73.
57. Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116:849–852.
58. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics. *Arch Ophthalmol* 1995;113:155–8.
59. Tamer C, Melek IM, Duman T, Öksüz H. Tear film tests in Parkinson’s disease patients. *Ophthalmology* 2005;112:1795.
60. Sommer A, Erman N. Tear production in a vitamin A responsive xerophthalmia. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:84–7.

61. Becquet F, Goldschild M, Moldovan MS, et al. Histopathological effects of topical ophthalmic preservatives on rat corneoconjunctival surface. *Curr Eye Res* 1998; 17:419–25.
62. Chen HT, Chen KH, Hsu WM. Toxic keratopathy associated with abuse of low-dose anesthetic a case report. *Cornea* 2004; 23:527–9.
63. Nichols JJ, Sinnott LT. Tear film, contact lens, and patient-related factors associated with contact lens-related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1319–28.
64. Fujishima H, Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Allergic conjunctivitis and dry eye. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:994–7.
65. McMonnies C, Ho A. Marginal dry eye diagnosis, in Holly F (ed). *The precocular tear film in health, disease and contact lens wear*. Lubbock TX, Dry Eye Institute 1986; 32–38.
66. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol* 2000;118:615–21.
67. Rajagopalan K, Abetz L, Mertzanis P, et al. Comparing the discriminative validity of two generic and one disease-specific health-related quality of life measures in a sample of patients with dry eye. *Value Health* 2005; 8:68–74.
68. Berntsen DA, Mitchell GL, Nichols JJ. Reliability of Grading Lissamine Green Conjunctival Staining. *Cornea* 2006; 25: 695–700.
69. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading Of Corneal and Conjunctival Staining in the Context of Other Dry Eye Tests. *Cornea* 2003; 22:640–650.
70. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. *Cornea* 2nd Edition, 2005; 42:521–540.
71. Bawazeer AM, Hodge WG. One-Minute Schirmer Test With Anesthesia. *Cornea* 2003; 22: 285–287.
72. Gupta A, Heigles TJ, Pflugfelder SC. Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37:851.
73. Chiang B, Asbell PA, Franklin B. Phenol red thread test and Schirmer test for tear production in normal and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:337.
74. 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.
75. Pflugfelder SC, Tseng SC, Sanabria O, et al: Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. *Cornea* 1998; 17:38–56.
76. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. *Survey Ophthalmol* 1981; 26:84–95.
77. Kijstra A, Jourissen SH, Koning KM. Lactoferrin level in normal human tears. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:199-202.
78. Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7: 71–81.
79. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surgery* 2008; 34:103–13.
80. Dorairaj S, Liebmann JM, Ritch R. Quantitative evaluation of anterior segment parameters in the era of imaging. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007; 105: 99–108.
81. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1264–8.

82. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139:498–503.
83. Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108:586–92.
84. Vlassara H, Bucala R, Striker L. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994; 70:138–51.
85. Alves M, Calegari VC, Cunha DA, et al. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* 2005; 48:2675–81.
87. 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.
88. Ergin A, Bayraktar MZ, Yıldırım RC ve ark. Tip II diabetes mellituslu hastalarda gözyaşı fonksiyon testleri. *Ret-vit* 2001; 9:37–44.
89. Özdemir M, Özdemir G, Şaşmaz S ve ark. Diabetes mellitusda gözyaşı fonksiyonu ve oküler yüzey değişiklikleri *T Oft Gzt* 2004; 33:291–294.
90. İnan Ü, Erkin FE, Güneç Ü ve ark. Diyabetes mellitus'ta gözyaşı fonksiyon testleri ve konjonktiva sitolojisi. *MN Oftalmoloji* 2003; 10:59–63.
91. Gürdal C, Şengör T, Onmuş T ve ark. Diyabetes Mellitusta kuru göz ve impreyon sitolojisi. *T Oft. Gaz.* 1999; 29:104–8.
92. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalance of dry eye syndrome and diabatic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmologica* 2008; 8:10–5.
93. Yu. L, Chen X, Qin G, et al. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy *oftalmologica* 2008; 222:224–291.
94. Seifart U, Stempel I. Trockeneye und diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994;91.235–9.
95. Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, Laibson PR. Schirmer's test a closer look. *Arch ophthalmol* 1983;101:1383–6.
96. Van Bissterveld OP. Diagnostik in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol* 1969;82:10–4.
97. Tiffany JM. The lipid secretion of the meibomian glands. *Adv Lipid Res* 1987; 22:1–62.
98. Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, et al. Absence of ACAT–1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. *J Biol Chem* 2000; 275: 21324–30.
99. Norn MS. Dessiccation of the precorneal film. Corneal wetting time. *Acta Ophthalmol* 1969;82.10–4.
100. Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus. *Ophthalmologie* 1994; 91:235–9.
101. Naryanan S. Aldose reductase and its inhibiton in the control of diabetic complications. *Ann Clin Lab Sci* 1993; 23:148–58.
102. Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, Tsubota K. Improvement of korneal sensation and tear Dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO – 2235: a preliminary report. *Cornea* 1996; 15: 368–75.

103. Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, Tsubota K. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal cencivity in diabetic patients with aldose reductase inhibitor, CT-112. *Am J Ophthalmol* 1995;119:288-94.
104. Grant M, Russel B, Fitzgerald C, et al. Insulin-like growth factors in vitreous: studies in control and diabetic subjects with neovascularization. *Diabetes* 1986; 35:416-420.
105. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:599-622.
106. Peponis V, Bonovas S, Kapranou A, et al. Conjunctival and tear film changes after vitamin C and E administration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2004; 10: 213-7.
107. Creuzot- Garcher C, Lafontanie PO, Gualino O. Study of ocular surface involvement in diabetic patients. *J Fr Oftalmologica* 2005; 28:583-8.
108. Jin J, Chen LH, Liu XL, et al. Tear film function in non insulin dependent diabetics. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2003; 39:10-3.
109. Rahman A, Yahya K, Ahmed T. Diagnostic value of tear films tests in type to diabets. *J Pak Med Assoc* 2007; 57:577-81.
110. Ishida N, Rao GN, del Cerro M, Aquavella JV. Corneal nerve alterations in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1380-4.
111. Azar DT, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, Gipson IK. Altered epithelial-basement membrane interactions in diabetic corneas. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:537-40.
113. Özcura F, Aydın S, Helvaci M, et al. Ocular Surface Disease Index for the Diagnosis of Dry eye. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2007;15:389-393.
114. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Rehiability and validity of the OSDI. *Arch ophthalmol* 2000;118:615-621.
115. Lemp MA, Nichols KK. Blepharitis in the United States 2009: A survey-based perspective on prevalence and treatment. *Ocul Surf* 2009; 7:1-14.
116. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, et al. Prevalence of meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci* 1990; 67:710-712.
117. Venturino G, Bricola G, Bagnis A, et al. Chronic blepharitis: treatment patterns and prevalence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 774-9.
118. Rocha G, Garza G, Font RL. Orbital pathology associated with diabetes mellitus. *Int opthalmolol Clin* 1998; 38:169-79.
119. Polak BC, Heine RJ. Eye symptoms and latent diabetes. *Ned Tijdschr Geneaskd* 1997; 141: 73-5
120. Allanic H Genetet B. Impaired Leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet med* 1997; 14:29-34.
121. Ghasemi H, Gharibaghi R. Diabetes as a possible predisposer for blepharitis. *Can Ophtalmolol* 2008; 43: 485.
122. Lee JS, Oum BS, Choi HY, et al. Differences in corneal thickness and corneal endothelium related to duration in diabetes. *Eye* 2006; 20:315-318.
123. Olsen T, Busted N. Clinical observations on the corneal thickness and the corneal endothelin in diabetes mellitus *Br J Ophthalmol* 1981;65.687-90.

124. Pierro L, Brancato R, Zaganelli E. Correlations of corneal thickness with blood glucose control in diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 1993; 71:169–72.
125. Goldich Y, Barkana Y, Gerber Y, et al. Effect of diabetes mellitus on biomechanical parameters of the cornea. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:715–9.
126. Evişen MA. Diabetic retinopathy komplikasyonlu diabetes mellituslu olgularda kornea endotel hücrelerinin ve korneal kalınlığın değerlendirilmesi: Tıpta uzmanlık tezi, 2004. Sağlık Bakanlığı.
127. Touzeau O, Levet L, Borderie V, et al. Anterior segment of the eye and diabetes mellitus. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27:859-70.
128. Lim LS, Saw SM, Jeganathan VS, et al. Distribution and Determinants of Ocular Biometric Parameters in an Asian Population: The Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:103-9.
129. Nanouk W, Dubbelman M, Kostense PJ, et al. The influence of chronic diabetes mellitus on the thickness and the shape of the anterior and posterior surface of the cornea. *Cornea* 2007;26:1165–1170.
130. Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, Hommura S. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol* 2000; 84:1097–1102.
131. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:456–459.
132. Emre S, Koç B, Doğanay S ve ark. Sağlıklı bireylerde pentacam ile elde edilen ön segment parametreleri üzerine yaşın etkisinin değerlendirilmesi *T Oft Gaz* 2008; 38:452–458
133. H. Shankar, D. Taranath, C. Santhirathelagan, K. Pesudovs Anterior segment biometry with the Pentacam: Comprehensive assessment of repeatability of automated measurements *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2008; 34:103-113
134. Xu L, Cao WF, Wang YX, et al. Anterior Chamber Depth and Chamber Angle and Their Associations with Ocular and General Parameters: The Beijing Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*, 2006;145: 929–936

## 10. TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimi uzun ve zorlu bir yoldur. Bu yolun zorluk derecesini ise sadece bu eğitim sürecinden geçerek tecrübe edenler anlayabilirler. “Hasta ile başlayıp hasta ile biten sınırsız mesaiyi, sık ve uzun nöbetleri, zamansız icapları, ortamın stresini, zorlu sınav ve seminerleri...” bu yolculuğu zorlu kılan nedenlerden birkaçı olarak hatırlayacağız. Tecrübe ve bilgilerini bizlerle paylaşarak, bu zorlu yolu olabildiğince hafifletme gayretinde olan hocalarımıza karşı daima minnet ve şükran borçlusuyuz. Onların rehberliği olmadan oftalmolojinin uçsuz bucaksız bilgileri arasında rotamızı şaşırılmış, doğru ve gerekli bilgilerin limanına ulaşamazdık...

Anabilim dalı başkanlığının yanında Tez danışmanlığımı da yapan, kliniğimizdeki herkese karşı gösterdiği annece şefkat ve sevgiyle bizleri kucaklayan ve emeğini bizlerden esirgemeyen hocam Prof. Dr. Hamiyet PEKEL'e ve bu tezin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda engin bilgi birikimini, tecrübesini ve kıymetli zamanını benimle cömertçe paylaşan hocam Doç. Dr. Banu BOZKURT'a ilgilerinden dolayı müteşekkirim. Bu tezin çalışması esnasında korneal topoğrafik çekimleri yapan ve ön segment boyanmaları fotoğraflayıp kayıt altına alan teknisyenimiz Mithat ÇOPURU'nun gayretlerini ise unutamam...

Son olarak; uzmanlık eğitimim süresince iyi ve kötü günlerde aynı havayı ve duygu atmosferini paylaştığımız göz kliniğindeki asistan arkadaşlarıma, personelimize ve kendilerine ayırmam gereken zamanlarını çalmama hoşgörüsüyle göz yuman eşim ve kızlarıma ilgi ve desteklerinden dolayı minnettarım...

Dr. Engin YILMAZ