



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETES MELLİTUSUN ÜST GÖZKAPAĞI VE PUPİLLAYA ETKİLERİ**

**Dr. Musa Yılmaz YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2012**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİABETES MELLİTUSUN ÜST GÖZKAPAĞI VE PUPİLLAYA ETKİLERİ**

**Dr. Musa Yılmaz YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Bülent YAZICI**

**BURSA - 2012**

## İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ.....	(1)
GEREÇ-YÖNTEM.....	(9)
BULGULAR.....	(12)
TARTIŞMA-SONUÇ.....	(19)
KAYNAKLAR.....	(26)
TEŞEKKÜR.....	(28)
ÖZGEÇMİŞ.....	(29)

## ÖZET

Bu çalışmanın amacı, diabetes mellitusun (DM) üst gözkapağı ve pupillaya etkilerini incelemektir. Bunun için DM'lu hastalar gözkapağı açıklığı ve pupilla boyutları açısından normal bireylerle karşılaştırıldı. Blefaroptozis ile pupiller otonom sempatik nöropati arasında bir bağıntı olup olmadığı incelendi. Ayrıca, gözkapağı ve pupilla ölçüleriyle, diyabetik retinopati (DR) ve kardiyak otonomik nöropati (KON) ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi.

Mart 2009 - Aralık 2011 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları kliniğinde, 110 DM'lu hasta (64 erkek, 46 kadın; ortalama yaş: 64,2±4,5 yıl) ve 110 sağlıklı bireyde (63 erkek, 47 kadın; ortalama yaş: 64,4±4,5 yıl) gözkapağı ve pupilla ölçümleri yapıldı. Ayrıca, DM'lu hastalarda DR ve KON varlığı araştırıldı.

Gözkapağı ölçümleri biyomikroskopik infrared fotoğrafı, pupilla ölçümleri otomatik infrared pupillometri cihazıyla (Neuroptics PLR-200, LA, USA) yapıldı. Apraklonidin damla (%0,5) testiyle gözkapağı ve pupillanın sempatik denervasyon aşırı duyarlılığı araştırıldı.

Ortalama gözkapağı aralığı ve kenar-refleks uzaklığı (KRU), DM grubunda, sırasıyla, 8,22±1,36 mm ve 3,01±0,91 mm, sağlıklı kontrol grubunda 9,34±1,32 mm ve 4,11±0,91 mm'di ( $p<0,001$ ). Tüm pupilla ölçümleri (minimum ve maksimum pupilla çapları, pupillanın daralma ve genişleme hızı ve latans) açısından DM ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,001$ ). Ortalama maksimum pupilla çapı, DM grubunda 4,08±0,83 mm, kontrol grubunda 5,30±0,76 mm'di ( $p<0,001$ ). Diyabetli hastalarda pupillanın çapı daha küçük, ışık uyararla daralma ve tekrar genişleme yanıtları daha az ve daha yavaştı. Işık uyararla pupiller daralmanın başlangıcı arasında geçen süre (latans, sn) daha uzundu.

Apraklonidin damla, DM grubunda gözkapağı aralığı ve KRU'da ortalama olarak 1,09±0,72 mm ve 0,87±0,59 mm; kontrol grubunda, ortalama olarak 0,15±0,55 mm ve 0,13±0,50 mm artışa neden oldu ( $p<0,001$ ). Diabetes mellituslu hastalarda %0,5 apraklonidin damladan sonra tüm pupilla

parametrelerinde değişiklik oldu. Maksimum pupilla çapı, minimum pupilla çapı ve latans değerleri arttı. Pupilla daralma yüzdesi, ortalama ve maksimum daralma hızı, ortalama genişleme hızı ve %75 genişleme için geçen süre değerleri ise azaldı ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunda apraklonidin damla ile maksimum ve minimum pupilla çapları, ortalama genişleme hızı değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0.05$ ). Bu grupta apraklonidin damla ortalama daralma hızı, daralma yüzdesi, maksimum daralma hızı, %75 genişleme için geçen süre değerlerinde anlamlı bir azalma ( $p<0,001$ ) ve latans değerinde ise anlamlı bir uzamaya yolaçtı ( $p=0,001$ ).

Diabetes mellitus grubunda 21 hastada (%19) DR bulgusu yoktu, 89 hastada (%81) DR bulgusu saptandı. Kardiyolojik muayenede 110 DM'lu hastadan 97'sinde (%88) KON saptandı.

Diabetes mellituslu hastalarda kapak açıklığı ne kadar dar ise pupilla da o kadar küçük olmak eğilimindeydi. Bu iki değişken arasındaki bağıntılar anlamlılık sınırına yakındı ( $p=0,06$  ve  $p=0,07$ ).

Bu alışma, DM'un subklinik bir ptozise ve miyozise yolaabileceğini gösterir. Diyabetli hastalarda, apraklonidin damlayla gözkapığı ve pupilla anormalliklerinin düzelmesi, bu anormalliklerin sempatik denervasyondan kaynaklanabileceği görüşünü destekler.

**Anahtar Kelimeler:** Diabetes mellitus, diyabetik otonom nöropati, pupilla, pupillometri, denervasyon hipersensivitesi.

## SUMMARY

### **The Effects of Diabetes Mellitus On The Upper Eyelid and Pupil**

The aim of this study was to analyse effects of diabetes mellitus (DM) on the upper eyelid and pupil. For his purpose, patients with DM were compared with normal individuals for eyelid aperture and pupil diameters. It was studied whether there was a relationship between blepharoptosis and pupillary autonomic sympathetic neuropathy in patients with DM. In addition, we evaluated whether there was a correlation between eyelid and pupillary measurements, diabetic retinopathy (DR) and cardiac autonomic neuropathy (CAN).

Measurements of the upper eyelid and pupil were performed in 110 diabetic patients (64 male, 46 female; mean age:  $64,2\pm 4,5$  years) and 110 healthy subjects (63 male, 47 female; mean age:  $64,4\pm 4,5$  years) at the Uludag University Ophthalmology Department between March 2009-December 2011. Also, the presence of DR and CAN were investigated in patients with DM.

The measurements of the upper eyelid were performed with biomicroscopic infrared photography and the pupil measurements were made with an automatic pupillometry (Neuroptics PLR-200, LA, USA). With the use of %0.5 apraclonidine test the hypersensitivity of upper eyelid and sympathetic denervation of pupil were studied.

The mean palpebral aperture and margin reflex distances (MRD) were  $8.22\pm 1.36$  mm and  $3,01\pm 0,91$  mm in the DM group and  $9,34\pm 1,32$  mm and  $4,11\pm 0,91$  mm in the control group, respectively ( $p<0,001$ ). There were significant differences between the DM and control groups for the pupil measurements (minimum and maximum pupillary diameters, the velocity of pupil dilation, constriction and latency) ( $p<0,001$ ). The mean of maximum pupillary diameter was  $4,08\pm 0,83$  in the DM group and  $5,30\pm 0,76$  in the control group. In diabetic patients, the pupillary diameter was smaller, the constriction response to light stimulus and re-dilation were reduced and

slower. The time interval between light stimulus and the initiation of pupil constriction (latency, sec) were longer.

The apraclonidine test led to an average increase of palpebral aperture and MRD as  $1.09 \pm 0.72$  mm and  $0.87 \pm 0.59$  mm in the DM group and  $0.15 \pm 0.55$  mm and  $0.13 \pm 0.50$  mm in the control group ( $p < 0,001$ ). In diabetic patients all pupil parameters were changed significantly after 0,5% apraclodine test. The values of maximum and minimum pupillary diameters and latency were increased. The percentage of pupillary constriction, mean and maximum velocities of constriction, mean velocity of dilation and the time to 75% pupillary dilation were decreased. Whereas no significant difference was noted in the control group after apraclonidine test for maximum and minimum pupillary diameters, mean velocity of dilation ( $p > 0,05$ ). In this group, the apraclonidine eyedrop caused a significant decrease in mean velocity of pupillary constriction and time to 75% dilation ( $p < 0,001$ ); and an increase in the latency ( $p = 0,001$ ).

In the DM group 89 patients (81%) had DR and 21 patients (19%) not. According to the cardiologic examination, 97 (88%) of 110 diabetic patients had CAN.

In diabetic patients, the pupil tended to be smaller when the palpebral aperture was narrower. The correlations between these two variables were close to significance level ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,07$ ).

This study shows that DM may cause a subclinical ptosis and miosis, Improvement of these eyelid and pupillary abnormalities with apraclonidine eyedrop in DM patients, supports that these abnormalities may be resulted from sympathetic denervation.

**Key Words:** Diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, pupil, pupillometry, denervation hypersensitivity.

## GİRİŞ

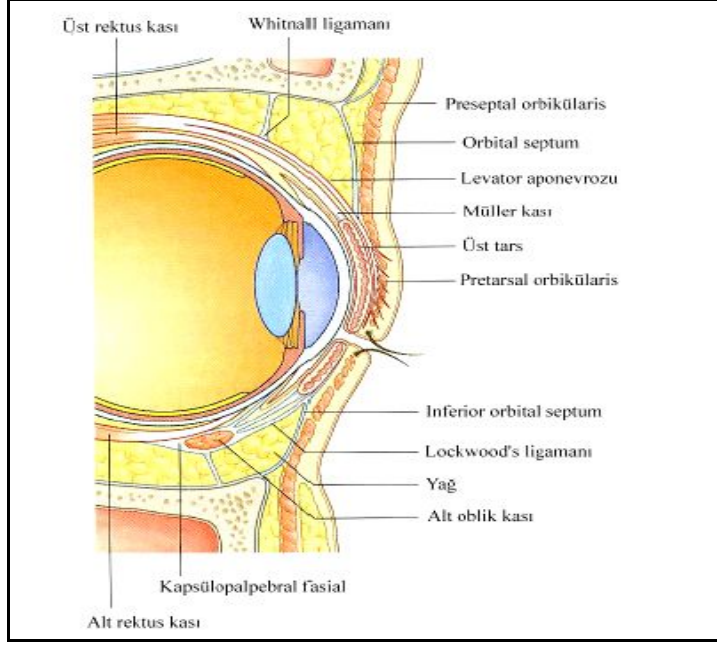
Diabetes mellituslu hastalarda üst gözkapağı ptozisi, normal bireylere kıyasla daha sık görülebilir (1,2). Bu hastalarda ptozise yatkınlığın nedeni bilinmemektedir. Gözkapağını kaldıran Müller kası sempatik sinir sistemiyle uyarılır. İyi bilinmektedir ki Horner sendromunda olduğu gibi, sempatik otonomik nöropati üst gözkapağında hafif-orta derecede ptozise yolaçabilir (3). Diabetes mellitus, nadir olmaksızın, pupillayı ve silyer kasları tutan bir otonomik nöropatiye yol açabilir. Pupiller nöropati diyabetik otonomik nöropatinin erken bulgusu olabilir ve diyabete bağlı kardiak nöropatinin de habercisi olabilir (4). Diyabetik nöropati gözkapağında Müller kasını uyaran sempatik sinirleri de etkileyebilir ve diyabetli hastalardaki hafif-orta derecede ptozis buna bağlı olabilir. Bu hipotezi sınamak için, çalışmamızda normal ve DM'lu bireylerde gözkapağı ve pupilla değerleri ölçüldü. Diyabetli hastalarda ptozisle pupiller ve kardiak nöropati varlığı arasında bir bağlantı olup olmadığı incelendi. Pupiller otonomik nöropatinin tanısı için pupillometre testleri, apraklonidin damla testi, KON tanısı için Ewing testi yapıldı (4,5).

### **Gözkapağının Kasları ve Sinirsel Uyarımı**

Yetişkinlerde gözkapağı aralığının yatay uzunluğu yaklaşık 30 mm, dikey uzunluğu ise pupilla hizasında yaklaşık 10 mm'dir (6). Primer pozisyonda üst kapak limbusu 1-2 mm örter. Alt kapak kenarı ise alt limbusta veya çok yakındır. Üst ve alt gözkapakları iki lamelladan oluşur. Ön lamella cilt ve orbikülaris kasdan, arka lamella ise tars ve konjonktivadan oluşur. Kapak retraktörleri preaponevrotik yağ dokusunun altında seyreder.

Orbikülaris okuli kası cildin hemen altındadır, fasyal sinir ile uyarılır ve gözkapağını kapatır. Pretarsal, preseptal ve orbital olmak üzere üç bölüme ayrılır (Şekil-1). Palpebral, yani pretarsal ve preseptal bölümler, daha çok istemsiz kapak hareketleri, orbital kısım ise zorlayıcı hareketlerle ilgilidir.





**Şekil-1.** Üst ve alt gözkapak kaslarının yandan görünümü.

Levator ve Müller kasları üst göz kapağının, kapsülopalpebral fasial ve inferotarsal kas ise alt göz kapağının retraktörlerini oluşturur (Şekil-1). Levator kası okülomotor sinir ile uyarılır. Orbital apekte sfenoid kemiğin küçük kanadının periostundan başlar. Kas bölümü yaklaşık 40 mm, aponevrotik kısmı ise 15-20 mm uzunluğundadır (6). Aponevrotik kısım, ön orbital açıklık hizasında, Whitnall ligamanından sonra başlar ve tarsal kapağa kadar uzanır.

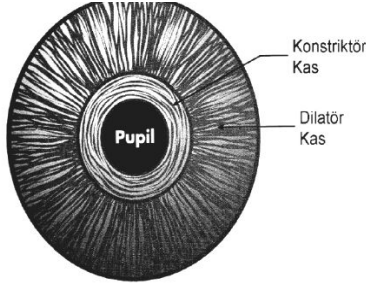
Müller kası, 12-15 mm uzunluğundadır. Levator aponevrozunun arkasında yer alır, levator kası hizasından başlayıp tarsal üst kenarına kadar uzanır (6). Süperior tarsal kas olarak da adlandırılır, çizgisiz bir kaptır ve sinirsel uyarımı üst servikal sempatik gangliyondan sağlanır. Asıl işlevi, açık göz kapağının açık olarak kalmasını sağlamaktır. Korku ve heyecan durumlarında kapak aralığının artmasına neden olur. Müller kasının yaklaşık 2 mm kaldırıcı etkisi vardır. Horner sendromunda olduğu gibi, Müller kasının felci halinde, hafif-orta derecede bir ptozis gelişir (7,8).

Üst kapağın duysusu trigeminal sinirin oftalmik dallarından ayrılan supratroklear, infratroklear ve lakrimal sinirlerle sağlanır. Alt kapakta ise bu görevi, maksiler sinirin uzantısı olan infraorbital sinir görür (8).

## Pupilla: İris Kasları ve Sinirsel Kontrolü

Pupilla irisin ortasındaki düzgün, yuvarlak açıklıktır. Arka kamaraya salgılanan humor aköz pupilladan ön kamaraya geçer. Pupillanın daralması (miyozis) ve genişlemesi (midriyazis) göze giren ışık miktarını ayarlar ve retinanın uygun miktarda aydınlanmasını sağlar. Bunun dışında, pupillanın daralması, kornea ve lensten kaynaklanan kromatik ve sferik sapmaları azaltır, görsel odak derinliğini arttırır (9).

İris mezenkimal kökenli stroma ile nöroektoderm kökenli epitel ve iris kaslarından oluşur. İris stromasındaki sfinkter ve dilatatör kasları insan bedenindeki nöroektodermden gelişen yegane kaslardır. Sfinkter kası, pupilla kenarındaki dairesel liflerden, dilatatör kas ise pupilla kenarından iris köküne doğru uzanan ışınsal liflerden oluşur (Şekil-2).



**Şekil-2.** Pupillanın sfinkter ve dilatatör kaslarının iris üstündeki konumları.

İrisin sfinkter kası parasempatik sinirlerle uyarılır ve pupillayı daraltır. İrisin dilatatör kası ise sempatik sinirlerle uyarılır ve pupillayı genişletir. Parasempatik sinirler orta beyindeki pretektal nükleustan, sempatik sinirler ise posterior hipotalamustan köken alır. Yaş, uyanıklık, ışık uyaran şiddeti ve akomodasyon gibi bir dizi etken pupilla çapını etkiler (9).

Pupillanın otonom sinirlerle uyarımı, sempatik ve parasempatik sistem aktivitesini değerlendirmek için iyi bir olanak sunar. Pupilla pupillometrik ve/veya farmakolojik testlerle sayısal biçimde değerlendirilebilir ve otonomik sistem anormallikleri belirlenebilir. Pupilla testleri, klinik pratikte en sık Horner sendromu ve Adie sendromu gibi otonomik bozuklukların saptanmasında

kullanılır (9).

## **Diyabetik Nöropati**

Diyabetik nöropati, DM'un yaygın ve ciddi komplikasyonlarından biridir. Diyabetli hastaların yaklaşık %60'ını etkiler (10). Tip 1 veya 2 DM'da görülebilir ve duysal-motor ve/veya otonomik nöropati şeklinde olabilir (Tablo-1). Diyabetik nöropatinin en sık gözlenen biçimi, distal simetrik duysal-motor polinöropatilerdir (10).

**Tablo-1.** Diyabetik nöropatinin farklı çeşitleri.

### **Duysal-Motor Nöropati**

- Distal simetrik polinöropati
- Fokal nöropati
- Diyabetik mononöropati
- Mononöropati multiplex
- Diyabetik amyotrofi

### **Otonomik Nöropati**

- Hipoglisemiye algılama bozukluğu
- Anormal pupiller disfonksiyon
- Kardiyovasküler otonomik nöropati
- Vasomotor nöropati
- Sudomotor nöropati (Ter bezleri)
- Gastrointestinal otonomik nöropati
- Diyabetik diyare veya konstipasyon
- Fekal inkontinans
- Genitoüriner otonomik nöropati
- Mesane disfonksiyonu
- Cinsel işlev bozukluğu

Diyabetik nöropatinin patogenezi henüz tam anlaşılammıştır. Olası etkenler aldoz redüktaz aktivitesinin artması, nörotrofik desteğin azalması, oksidatif stres ve proteinlerin enzimatik olmayan şekerlenmesidir (11). Diyabetik hastalarda periferik sinirlerde görülen başlıca yapısal değışiklikler, hücre dışı matriks birikimi, demiyelinizasyon ve akson atrofisidir.

### **Diyabetik Otonomik Nöropati**

Otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik kollarıyla, solunum yolu kasları, kalp kası, kan damarları, sindirim ve ürogenital sistem kasları, bez salgıları ve pupilla işlevlerini uyum ve denge içinde tutar. Diyabetik otonomik nöropati istemsiz-otonomik sinirsel kontrolün bulunduğu tüm doku ve organlarda kendini gösterebilir, sempatik ve/veya parasempatik sinirleri etkileyebilir (11) (Tablo-1).

Diyabetli hastalarda otonomik nöropati yakınma ve belirtilerinin aşık hale gelmesi uzun süre alabilir. Buna karşılık, subklinik otonomik nöropati, çeşitli testlerle, prediyabetik dönemde veya DM tanısından sonra 1-2 yıl içinde saptanabilir (12). Diyabetik otonomik nöropatinin sıklığı, tanı yöntemlerinin duyarlılığı ve hasta nüfusunun özellikleriyle bağlantılı olarak %5 ile 100 arasında değışir (13). Sıkı glisemik kontrol, otonomik nöropatinin sıklığı ve morbiditesini azaltır. Kötü glisemik kontrol, diyabetin süresi, yaşlılık, kadın cinsiyet ve şişmanlık ise nöropati riskini artırır.

Otonomik nöropati DM'da mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Semptomatik nöropatili hastaların %25-50'si 5 ile 10 yıl arasında, sıklıkla kalp hastalığı ve nefropati nedeniyle kaybedilir (14,15). Kardiyak otonomik nöropati tip 1 DM'lu hastaların %17'sinde, tip 2 DM'lu hastaların %22'sinde görülür. Buna ek olarak, tip 1 DM'lu hastaların %9 ve tip 2 DM'lu hastaların %12'sinde de sınırda KON vardır (11). Bir meta-analize göre, KON'un tıbbi sonuçları dramatiktir: kalp atım hızı değışkenliği normal olan DM'lu hastalarda 5 yıllık ölüm oranı %5 olduğu halde, kalp atım hızı değışkenliği anormal olan hastalarda bu oran yaklaşık 5 kat daha fazladır (16). Ewing ve ark geliştirdiği ve hem sempatik hem de parasempatik nöropatiyi birlikte

değerlendiren bir ölçek KON'un klinik araştırılmasında yaygın biçimde kullanılmaktadır (5).

Diyabete bağlı gözle ilgili nöropatiler iki ana grupta incelenebilir. Gözle ilgili otonomik nöropatiler, pupilla bozuklukları, gözyaşı salgısında ve kornea duyarlılığında azalmayı içerir. Oftalmik literatürde, diyabetik otonomik nöropatiyle ilişkili olarak blefaroptozis gelişiminden nadir olarak sözedilir (1,17). Diyabetin tetiklediği gözle ilgili diğer nöropatiler, kranyal sinir felçleri ile iskemik optik nöropatidir. Diyabete bağlı olarak, kranyal sinirler içinde, en sık olarak okülomotor sinir, daha sonra abduşens ve troklear sinirler tutulur. Diyabetik okülomotor sinir felcine bağlı pupilla tutulumu nadirdir (18, 19).

### **Diyabetik Pupiller Otonomik Nöropati**

Diyabete bağlı pupiller otonomik nöropati hemen daima pupillanın normale kıyasla küçük olmasıyla kendini gösterir. Diyabetik küçük pupilla, sempatik sinirlerdeki hasara bağlı olarak, otonomik dengenin parasempatikler lehine bozulması sonucunda ortaya çıkar (20). Diyabetik hastalarda sempatik iris innervasyonunun daha hassas olması, bu sinir yolunun daha uzun olmasından kaynaklanabilir (21). Diyabetik otonom nöropatiye bağlı çeşitli pupilla bulguları tablo-2'de sıralanmıştır.

Diyabetik pupillanın fenilefrin gibi direkt etkili semptomimetiklere ve apraklonidin gibi zayıf etkili alfa-adrenerjik agonistlere aşırı yanıt vermesi, sempatik denervasyon hipersensitivitesini yansıtır. Apraklonidin damla testi Horner sendromu ve diyabetik okülosempatik paralizinin saptanmasında kullanılabilir (3,22).

**Tablo-2.** Diyabetik pupiller otonomik nöropati bulguları.

Küçük pupil
Işık refleksinde azalma
Karanlıkta dilatasyonda yetersizlik
Topikal midriatik ajanlara zayıf cevap
Redilatasyonda gecikme
Işık refleksi amplitüdlerinde azalma
Işık refleksi latansında uzama
Pupil siklus zamanında uzama
Hippusta azalma

Pfeifer ve ark. (23) DM tanısından sonra 2 yıl içinde pupillada sempatik disfonksiyonun geliştiğini göstermiştir. Pupilla tutulumu ile KON, periferik duysal kayıp, retinopati ve nefropati arasında önemli ilişkiler saptanmıştır. Son yıllarda periferik veya KON bulguları olmadan anormal pupiller fonksiyon geliştiği gösterilmiştir (24,25).

### **Pupiller Otonomik Nöropati ve Pupilla Ölçümleri**

Pupiller otonomik nöropatinin tanısında pupilla cetvelleri ve pupillometreler kullanılabilir. Cetvelle ölçüm basit olmakla birlikte muayene yapan kişiye bağımlıdır ve özellikle koyu pigmentli gözlerde yanlış sonuçlara yolaçabilir. Pupillometreler nesnel ve daha güvenilir cihazlardır. Statik ve dinamik olmak üzere iki türü vardır (25). Statik pupillometrelerde polaroid bir kamera yardımı ile 2-4 dakikalık bir karanlık uyumundan sonra infrared ışıkla pupilla fotoğrafları çekilir ve daha sonra horizontal iris çapı ile pupilla çapı arasındaki ilişki hesaplanır. Dinamik pupillometreler ise bazal durumda ve ışığa yanıtı sırasında pupillanın video görüntüsünü kaydeder ve daha sonra görüntü kayıtlarının incelenmesiyle çeşitli pupilla parametreleri ölçülür. Her iki yöntem de hassas sonuçlar verir ve özellikle otonomik nöropatinin erken,

subklinik evrede teŖhis edilmesine olanak sağlar.

Bu çalışmada öncelikle diyabetli hastalarda gözkapağı yüksekliği ve gözkapağının apraklonidin testine yanıtının normal bireylerden farklı olup olmadığı incelenmiştir. Bunun yanısıra, gözkapağı parametreleriyle pupiller sempatik otonomik nöropati ve KON bulgularının ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2009 - Aralık 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran 110 DM'lu hasta dahil edildi. Karşılaştırma grubu, polikliniğe başvuran ve DM'u olmayan 110 hastadan oluşturuldu. Karşılaştırma grubunun, çalışma grubuyla aynı yaş ve cinsiyet kategorisindeki bireylerden oluşmasına dikkat edildi. Çalışma protokolü üniversite etik kurulunun 3 Mart 2009 tarihli ve 2009-3/31 sayılı kararıyla onaylandı ve tüm hastaların aydınlatılmış onamı alındı.

Bu çalışma için gözkapağı, pupilla ölçümleri ve ayrıca KON değerlendirilmesi yapıldı.

Hastaların anamnezi alındı ve aşağıdaki inceleme bilgileri çalışma formuna kaydedildi:

1. **Anamnez:** Diabetes mellitusun süresi, tipi, hastanın kullandığı anti-diabetik ilaçlar ve eşlik eden kardiyovasküler hastalık varsa kaydedildi. Hastanın ptosis yakınması olup olmadığı ve varsa süresi sorgulandı.

2. **Göz muayenesi:** Hastaların olağan göz muayenesi yapıldı, görme keskinliği belirlendi, biyomikroskopik ve fundoskopik muayeneye göre proliferatif veya proliferatif olmayan DR olup olmadığı kaydedildi.

3. **Gözkapağı ölçümleri:** Tüm ölçümler mezopik bir ortamda yapıldı. Biyomikroskopide hastanın başının yan tarafına bir cetvel yerleştirildi. Hasta uzağa bakarken dijital infrared fotoğrafı çekildi (Nidek F-10 Dijital oftalmoskop). Fotoğraflar bilgisayar ortamına aktarıldı ve kalibrasyon aracı olarak cetvel kullanılarak, üst gözkapağı kenarıyla pupilla ortasındaki ışık refleksi [Kenar refleksi uzaklığı (KRU) = Margin-reflex distance] ve alt gözkapağı kenarı arasındaki mesafe (kapak aralığı) ölçüldü.

4. **Pupilla ölçümleri:** Elektronik infrared pupillometri cihazıyla (Neuroptics PLR-200, LA, USA) ile maksimum ve ışık refleksi sonrasında minimum pupilla çapı (mm), daralma yüzdesi, latans (sn), ortalama daralma hızı (mm/sn), maksimum daralma hızı (mm/sn), ortalama genişleme hızı (mm/sn), %75 genişleme için geçen süre (sn), ölçüldü.



5. **Apraklonidin gözkapağı ve pupilla testleri:** Pupilla ve gözkapağındaki sempatik denervasyon duyarlılığını değerlendirmek için yapıldı. Hastanın başı arkaya doğru eğildikten sonra bir damla %0,5'lik apraklonidin çözeltisi (Iopidine %0,5, Alcon Laboratories, İstanbul, Türkiye) üst fornikse damlatıldı. Bu işlem sırasında üst gözkapağı kaldırılarak hastanın aşağı doğru bakması sağlandı. Beş dakika sonra ikinci kez damla damlatıldı ve 10 dakika sonra gözkapağı ölçümleri tekrarlandı. Apraklonidin damlatıldıktan 60 dakika sonra pupilla ölçümleri tekrarlandı.

6. **Kardiyak otonomik nöropati testleri:** Hastanın boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapılarak ağırlık/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülüyle beden-kitle indeksleri hesaplandı. Kardiyak otonomik nöropatiyi değerlendirmek için Ewing testi yapıldı. Bu test şunları içerir:

a- Onbeş dakika dinlenmeden sonra kalp hızının 100 vuru/dk üzerinde olması,

b- Elektrokardiyografide derin nefes alıp vermekle atımlar arası hız farkının olmaması veya 10 vuru/dk'dan az olması,

c- Valsalva manevrası sırasında en uzun RR süresinin, en kısa RR süresine oranının 1,1 veya altında olması,

d- Ayağa kalktıktan hemen sonraki 30. atım sırasındaki RR süresinin, 5. atımdaki RR süresine oranının 1 veya altında olması,

e- Kan basıncında bir dakika ayakta durmayı takiben 30 mmHg veya daha fazla düşüş olması.

Bu bulgulardan iki veya daha fazlasının pozitif olması anormal kabul edildi. Sessiz kardiyak iskemiye ekarte etmek için efor testi yapıldı. Tüm kardiyolojik testler aynı doktor (Dr. Aysel Aydın Kaderli) tarafından yapıldı.

7. **Kan şekeri düzeyleri:** Çalışmaya katılan DM'lu bireylerin başvuru sırasında açlık ve tokluk kan şekeri ve HbA<sub>1c</sub> ölçümleri yapıldı.

Bu testler hem DM'lu hasta grubunda hem de DM'u olmayan, normal bireylerin oluşturduğu karşılaştırma grubunda yapıldı. Kardiyak testler ve kan şekeri düzeyi ölçümleri karşılaştırma grubunda yapılmadı.

Çalışmaya sadece herhangi bir göz veya gözkapağı cerrahisi geçirmemiş bireyler dahil edildi. Kontrol grubu, DM öyküsü olmayan ve

çalışmaya katılmak için gönüllü bireylerden oluştu. Esansiyel hipertansiyon dışında kardiyak hastalığı olan bireyler, beta-bloker ilaç kullanan hastalar dahil edilmedi. Tüm muayene verileri standart bir hasta veri kayıt formuna işlendi.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS for Windows Versiyon 13,0 programıyla yapıldı. Süreğen veriler ortalama ve standart sapma, ( $\pm$ ), kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak sunuldu. Grupların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi, süreğen değişkenler için bağımsız gruplarda Student t testi, tek yönlü ANOVA ve gerektiğinde Mann-Whitney U veya Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Grupların bazal ve apraklonidin damladan sonraki ortalama pupilla ve gözkapağı ölçümleri iki yönlü tekrarlı ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırıldı. İki yönlü tekrarlı ölçümlerde ANOVA'nın varsayımlarının karşılanmadığı durumlarda, bazal ve apraklonidin damla sonrası verilerin karşılaştırması, eşleştirilmiş gruplarda t-test ve gerektiğinde Wilcoxon sıra toplamı testi ile yapıldı. Zaman içindeki ölçüm değişikliklerinin ilişkisini çözümlemek için [(aparaklonidin öncesi ortalama - apraklonidin sonrası ortalama) / apraklonidin önce ortalama] x100 şeklinde yüzde değişimler hesaplandı. Yüzdelerik değişimlerin gruplar arası karşılaştırması, Student t veya Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Değişkenlerin birlikte değişimlerini incelemek için korelasyon katsayıları Spearman ve Pearson korelasyon analizleriyle hesaplandı. Bonferroni test ile çoklu karşılaştırmalarda p-değeri <0,017 ise, diğer bütün karşılaştırmalarda da p-değeri <0,05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Diyabetli hasta grubunun 64'ü erkek, 46'sı kadındı; ortalama yaş, 64,2±4,5 yıldır. Diyabet süresi 3 ile 35 yıl arasında değişiyordu (ortalama: 15,6±6,4 yıl). Kontrol grubu 63 erkek ve 47 kadından oluştu; ortalama yaş, 64,4±4,5 yıldır. İki grup arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,654; Student t test).

### Bazal Gözkapağı ve Pupilla Değerleri

Diabetes mellituslu hastaların gözkapağı aralığı ve KRU, DM'suz bireylerinkine kıyasla anlamlı ölçüde daha azdı (p<0,001) (Tablo-3).

**Tablo-3.** Diabetes mellitus ve kontrol grubunda ortalama ve standart sapma olarak gözkapağı ölçüm sonuçları.

Değişken (mm)	DM Grubu	Kontrol Grubu	p Değeri
Gözkapağı aralığı	8,22±1,36	9,34±1,32	<0,001
Kenar-refleks uzaklığı	3,01±0,91	4,11±0,91	<0,001

Student-t testi, DM: Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ve kontrol grubu arasında bütün pupilla parametreleri açısından anlamlı bir farklılık vardı (p<0,001) (Tablo-4). Diyabetli hastalarda pupilla daha küçük, ışık uyararla daralma yanıtı daha az ve genel olarak, pupillanın genişleme ve daralma hareketleri daha az ve daha yavaştı. Işık uyararla pupiller daralmanın başlangıcı arasında geçen süre (latans) daha uzundu.

Diabetes mellituslu hastalarda kapak açıklığı ne kadar azsa pupilla da o kadar küçük olmak eğilimindeydi. Bazal gözkapağı aralığı ve KRU gibi

kapak değişkenleriyle maksimum pupilla çapı arasında anlamlılık sınırına yakın bir bağıntı vardı (sırasıyla  $p=0.075$  ve  $p=0.06$ ; Pearson korelasyon analizi). Bazal KRU ile pupillanın %75 oranında genişleme süresi arasında da ters yönde ve anlamlılık ölçütüne yakın bir bağıntı saptandı ( $p=0.071$ , Pearson korelasyon analizi).

**Tablo-4.** Diabetes mellitus ve kontrol grubunda infrared pupillometre ölçüm sonuçları (ortalama  $\pm$  standart sapma). Tüm parametreler için istatistiksel p değeri 0,001'den azdı.

Pupilla değişkenleri	DM grubu	Kontrol grubu
Maksimum pupilla çapı (mm)	4,08 $\pm$ 0,83	5,30 $\pm$ 0,76
Minimum pupilla çapı (mm)	3,13 $\pm$ 0,62	3,66 $\pm$ 0,69
Daralma yüzdesi (%)	22,42 $\pm$ 7,95	31,25 $\pm$ 5,06
Latans (sn) †	0,27 $\pm$ 0,03	0,23 $\pm$ 0,02
Ortalama daralma hızı (mm/sn)	2,03 $\pm$ 0,82	3,38 $\pm$ 0,51
Maksimum daralma hızı (mm/sn)	2,78 $\pm$ 1,06	4,53 $\pm$ 0,71
Ortalama genişleme hızı (mm/sn)	0,49 $\pm$ 0,18	0,78 $\pm$ 0,71
%75 genişleme süresi (sn)	2,11 $\pm$ 0,81	2,74 $\pm$ 0,61

Student t test; †- Mann-Whitney U test

### **Apraklonidin Testine Gözkapağı Yanıtları**

Apraklonidin damla hem DM hem de kontrol grubunda gözkapağı ve pupilla ölçümlerinde anlamlı değişikliklere neden oldu (Tablo-5 ve 6).

Apraklonidin damla DM'lu 110 hastadan 105'inde kapak aralığında, ortalama olarak 1,16 $\pm$ 0,67 mm artışa neden oldu (veri aralığı: 0,04 – 3,19 mm). Beş hastada kapak aralığı azaldı (ortalama: 0,21 $\pm$ 0,15 mm; veri aralığı: 0,04 – 0,4 mm). Apraklonidin damlayla DM'lu 110 hastadan 104'de KRU arttı (ortalama: 0,93 $\pm$ 0,55; veri aralığı: 0,05 – 2,49 mm). Altı hastada KRU azaldı

(ortalama:  $0,14 \pm 0,18$  mm; veri aralığı: 0,02 – 0,4 mm).

Apraklonidin damladan sonra KRU'un 1 mm'den fazla artış gösterdiği hasta sayısı DM grubunda 38 (%35), kontrol grubunda 6 (%5) idi.

Apraklonidin damla kontrol grubunda 110 bireyden 64'ünde KRU artışına neden oldu (ortalama:  $0,43 \pm 0,39$  mm; veri aralığı: 0,01 – 1,90 mm), 46 bireyde KRU azaldı (ortalama:  $0,28 \pm 0,31$  mm; veri aralığı: 0,11-1,22 mm).

Apraklonidin damlanın gözkapağı açıklığına etkisi açısından, DM ve kontrol grupları arasında farklılık vardı (Tablo-5 ve 6). Tüm bireyler için hesaplandığında, %0,5 apraklonidin damla, DM grubunda kapak aralığı ve KRU'da ortalama olarak  $1,09 \pm 0,72$  mm ve  $0,87 \pm 0,59$  mm; kontrol grubunda, ortalama olarak  $0,15 \pm 0,55$  mm ve  $0,13 \pm 0,50$  mm artışa neden oldu ( $p < 0,001$ , eşleştirilmiş Student-t testi).

Tüm bireyler için hesaplandığında, %0,5 apraklonidin damla, DM grubunda kapak aralığı ve KRU'da, sırasıyla ortalama %14,2 ve %35,3 oranında artışa neden oldu. Bu değerler, kontrol grubunda sırasıyla %1,9 ve %4,5 idi. İki grup arasında, her iki gözkapağı ölçümü açısından da anlamlı bir farklılık vardı ( $p < 0,001$ , eşleştirilmiş Student-t testi).

**Tablo-5.** Diabetes mellituslu hastalarda bazal ve %0,5 apraklonidin damladan sonraki gözkapağı ve pupilla ölçümleri.

Değişkenler	Bazal değerler	Apraklonidin damladan sonra	p değeri
Gözkapağı aralığı (mm)	8,22±1,36	9,32±1,34	<0,001
Kenar-refleks uzaklığı (mm)	3,01±0,91	3,87±0,90	<0,001
Maksimum pupilla çapı (mm)	4,08±0,83	5,43±0,74	<0,001
Minimum pupilla çapı (mm)	3,13±0,62	4,61±0,89	<0,001
Daralma yüzdesi (%)	22,42±7,95	15,08±8,50	<0,001
Latans (sn)	0,27±0,03	0,29±0,04	<0,001
Ortalama daralma hızı (mm/sn)	2,03±0,82	1,55±0,87	<0,001
Maksimum daralma hızı (mm/sn)	2,78±1,06	2,24±1,05	<0,001
Ortalama genişleme hızı (mm/sn)	0,49±0,18	0,44±0,21	<0,001
%75 genişleme süresi (sn)	2,11±0,81	1,74±0,57	<0,001

(ortalama ± standart sapma)

### Apraklonidin Testine Pupilla Yanıtları

Diabetes mellituslu gözlerde %0,5 apraklonidin damladan sonra tüm pupilla parametrelerinde değişiklik oldu (Tablo-5). Maksimum pupilla çapı, minimum pupilla çapı ve latans değerleri arttı. Pupilla daralma yüzdesi, ortalama ve maksimum daralma hızı, ortalama genişleme hızı ve %75 genişleme için geçen süre değerleri ise azaldı ( $p<0,001$ , eşleştirilmiş Student-t testi) (Tablo-5).

Kontrol grubunda gözlerde %0,5 apraklonidin damla sonrasında maksimum ve minimum pupilla çapları, ortalama genişleme hızı değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmezken ( $p>0,05$ ), ortalama daralma hızı, daralma yüzdesi, maksimum daralma hızı, %75 genişleme için geçen süre değerlerinde azalma ( $p<0,001$ ), latans değerinde ise uzama gözlendi

(p=0,001, eşleştirilmiş Student-t testi) (Tablo-6).

**Tablo-6.** Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerde bazal ve %0,5 apraklonidin damladan sonraki gözkapağı ve pupilla ölçümleri.

Değişkenler	Bazal değerler	Apraklonidin damladan sonra	p değeri
Gözkapağı aralığı	9,34±1,32	9,49±1,26	=0,007
Kenar-refleks uzaklığı	4,11±0,91	4,24±0,85	<0,001
Maksimum pupilla çapı (mm)	5,30±0,76	5,28±0,69	=0,760
Minimum pupilla çapı (mm)	3,66±0,69	3,73±0,66	=0,205
Daralma yüzdesi (%)	31,25±5,06	29,50±5,92	<0,001
Latans (sn)	0,23±0,02	0,24±0,02	=0,001
Ortalama daralma hızı (mm/sn)	3,38±0,51	3,13±0,61	<0,001
Maksimum daralma hızı (mm/sn)	4,53±0,71	4,17±0,80	<0,001
Ortalama genişleme hızı (mm/sn)	0,78±0,71	0,78±0,14	=0,961
%75 genişleme süresi (sn)	2,74±0,61	2,25±0,62	<0,001

(ortalama ± standart sapma)

Diabetes mellituslu gözlerde ve kontrol grubunda %0,5 apraklonidin öncesi ve sonrası pupillometri değerlerindeki ortalama yüzde değişimler karşılaştırıldığında, maksimum ve minimum pupilla çapları, daralma hızları ve ortalama genişleme hızı değerlerindeki ortalama yüzde değişim DM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p<0,001, p=0,002). Latans ve %75 genişleme değerlerindeki yüzde değişim açısından, DM ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05, eşleştirilmiş Student-t testi).

Apraklonidin damla testi DM'lu 110 hastadan 78'inde (%71) pupilla çapında 1 mm'den fazla artışa neden oldu. Bu oran, kontrol grubunda %3,6 idi (n=4 hasta).

## Diyabetik Retinopati Varlığı, Gözkapağı ve Pupilla Verileri

Diyabetes mellitus grubunda 21 hastada (%19) DR bulgusu yoktu, 89 hastada (%81) DR bulgusu saptandı. Diyabetik retinopati bulgusu olan ve olmayan DM'lu hasta gruplarındaki pupilla ve gözkapağı değerlerinin karşılaştırması tablo-7'de sunulmuştur.

**Tablo-7.** Diabetes mellitus grubunda diyabetik retinopati bulgusu olan ve olmayan hastaların gözkapağı ve pupilla ölçümleri.

Değişkenler	Diyabetik Retinopati		p Değeri
	Var (n=89)	Yok (n=21)	
Gözkapağı aralığı	8,17±1,32	8,44±1,56	=0,472
Kenar refleks uzaklığı	2,97±0,86	3,16±1,13	=0,376
Maksimum pupilla çapı (mm)	3,89±0,73	4,88±0,74	<0,001
Minimum pupilla çapı (mm)	3,02±0,58	3,60±0,56	<0,001
Daralma yüzdesi (%)	21,62±7,97	25,78±7,09	=0,031
Latans (sn)	0,27±0,03	0,26±0,02	=0,046
Ortalama daralma hızı (mm/sn)	1,89±0,78	2,63±0,72	<0,001
Maksimum daralma hızı (mm/sn)	2,59±1,01	3,55±0,96	<0,001
Ortalama genişleme hızı (mm/sn)	0,46±0,17	0,62±0,17	<0,001
%75 genişleme süresi (sn)	2,09±0,85	2,20±0,63	=0,567

(Student t testi, ortalama ± standart sapma)



## Kardiyak Otonom Nöropati Varlığı, Gözkapağı ve Pupilla Verileri

Kardiyolojik muayenede 110 DM'lu hastadan 97'sinde (%88) KON saptandı. Kardiyak nöropatisi olan ve olmayan hasta gruplarındaki pupilla ve gözkapağı değerlerinin karşılaştırması tablo-8'de sunulmuştur. İki grup arasında pupilla ve gözkapağı ölçümleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo-8.** Diabetes mellitus grubunda KON olan ve olmayan hastaların gözkapağı ve pupilla ölçümleri.

Değişkenler	Kardiyak Otonom Nöropati		p Değeri
	Var (n=97)	Yok (n=13)	
Gözkapağı aralığı	8,23±1,39	8,20±1,24	=0,966
Kenar refleks uzaklığı	2,99±0,89	3,13±1,09	=0,673
Maksimum pupilla çapı (mm)	4,05±0,82	4,24±0,88	=0,249
Minimum pupilla çapı (mm)	3,10±0,60	3,36±0,71	=0,126
Daralma yüzdesi (%)	22,58±7,82	21,23±9,11	=0,658
Latans (sn)	0,27±0,03	0,28±0,03	=0,532
Ortalama daralma hızı (mm/sn)	2,04±0,81	1,96±0,89	=0,823
Maksimum daralma hızı (mm/sn)	2,79±1,06	2,70±1,16	=0,807
Ortalama genişleme hızı (mm/sn)	0,50±0,18	0,48±0,20	=0,737
%75 genişleme süresi (sn)	2,11±0,82	2,12±0,77	=0,542

(Student t testi, ortalama ± standart sapma)

## TARTIŞMA

Diabetes mellitusun gözyaşı kalitesinden orbital enfeksiyonlara kadar çok sayıda gözle ilgili komplikasyonu vardır. Diyabet hastalığının pupillaya etkileri daha önce bir çok çalışmada ayrıntılı biçimde incelendiği halde, gözkapığına etkileri az sayıda çalışmada ele alınmıştır (1,2,17).

### Diabetes Mellitusun Gözkapığına Etkileri

Bastiaensen (2), 204 DM'lu hasta ve 204 sağlıklı bireyde cetvel yardımıyla gözkapığı ölçümleri yapmıştır. Bu çalışmada DM grubu tip 1 (n=115) ve tip 2 DM'lu (n=89) hastalardan oluşmuştur. Hasta yaşı hakkında bilgi verilmemiştir. Ortalama kapak aralığı, tip 1 ve Tip 2 DM'lu hasta gruplarında sırasıyla 8,3 ve 9,4 mm, kontrol grubunda ise  $9,9 \pm 0,96$  mm'dir.

Tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalarda DR şiddeti arttıkça kapak aralığının azaldığı saptanmıştır. Tip 2 DM'lu hastalarda, ortalama kapak aralıkları, proliferatif (n=4 hasta), preproliferatif (n=5 hasta) ve non-proliferatif (n=17 hasta) DR alt gruplarında sırasıyla 8,0, 8,6 ve 8,9 mm'dir; DR'siz grupta ise (n=63 hasta) 9,7 mm'dir. Tip 1 DM'lu hastalarda, ortalama kapak aralıkları, proliferatif (n=13 hasta), preproliferatif (n=18 hasta) ve non-proliferatif (n=34 hasta) DR alt gruplarında sırasıyla 6,0, 7,8 ve 8,4 mm'dir; DR'siz grupta ise (n=50 hasta) 9 mm'dir. Tip 2 DM'lu hastalarda, hastalık süresi ve blefaroptozis arasında ilişki olmadığı, tip 1 DM'lu hastalarda hastalık süresi uzadıkça kapak aralığının azaldığı belirlenmiştir.

Futterweit ve ark. (1), yaşları 31 ile 91 yıl arası değişen 243 DM'lu hasta ve yaşları 40 yıl ve üzeri olan 194 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada, gözkapığı ptozisini irisi saat gibi düşünerek değerlendirmiştir. Yazarlar normal üst gözkapığı pozisyonunun saat 1 hizasında bulunması gerektiğini varsaymış ve üst gözkapığının saat 2 düzeyinin altında bulunduğu durumları ptozis olarak kabul etmiştir. Bu yöntemle DM'lu hastaların %30,5'unda blefaroptozis saptanmıştır. Kontrol grubunda bu oran %3'dür (6 birey). Tüm ptozisli DM hastalarında %10'luk fenilefrin damlatılmasından sonra ptozisin

düzeldiği gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre, DM'lu hastaların yaklaşık %30'unda blefaroptozis vardır ve ptozis, DM'un süresi, şiddeti ve tedavi şekli ile ilişkili olmayabilir. Asemptomatik DM'lu hastalarda bile bu bulgu gözlenebilir. Ptozisin fenilefrin ile geriye dönmesi sempatik denervasyon aşırı duyarlılığını ("hipersensitivite") yansıtır ve dolayısıyla ptozis Müller kasını etkileyen bir sempatik otonom nöropatiden kaynaklanabilir.

Bosco ve ark. (17), unilateral idyopatik blefaroptozisli 162 bireyden 129'unda (%78), bozulmuş glukoz toleransı (%34), yeni teşhis edilen DM (%22) veya sadece insülin direnci saptamıştır. Buna karşılık, kontrol grubunda 128 bireyden sadece %36'da glukoz metabolizması anormalliği saptanmıştır. Yazarlar, ptozisli hastalarda bel çapının anlamlı ölçüde yüksek olduğunu belirlemiş, bununla birlikte vücut-kitle indeksi, kan basıncı, serum lipidleri, trigliseridleri ve sigara alışkanlığı ile blefaroptozis riski arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Her iki tip diyabette, bozulmuş glukoz tolerans testi ve insülin direncinin prelinik dönemde, yani aşikar hiperglisemiden önce bile endotel disfonksiyonu oluşturabileceği, bunun sonucunda mikrovasküler ve aksonal hasar gelişimi ile bunların da diyabetik nöropati gelişimine neden olabileceği öne sürülmüştür.

Çalışmamızda, farklı olarak, DM'lu hastalarda gözkapağı ve pupilla değişiklikleri birlikte incelendi. Gözkapağı ölçümleri infrared biyomikroskopik fotoğrafı yardımıyla yapıldı. Ayrıca gözkapağı sempatik denervasyonunu değerlendirmek için apraklonidin damla testi yapıldı. Çalışmamızda, önceki çalışmalarla uyumlu olarak, DM'lu bireylerde gözkapağı aralığı DM'suz kontrol grubundan anlamlı ölçüde daha azdı (8,22 mm'ye karşılık 9,34 mm;  $p<0.001$ ). Ayrıca DR'siz DM'lu hasta grubunda ( $n=21$ ) ortalama kapak aralığı ve KRU değerleri (8,44±1,56 ve 3,16±1,13 mm), DR'lu hasta grubuna ( $n=89$ ) (8,17±1,32 ve 2,97±0,86 mm) kıyasla daha fazlaydı.

Çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak, %0,5 apraklonidin damla testiyle DM'lu hastalarda gözkapağında sempatik denervasyon duyarlılığını araştırdık. Apraklonidin damla, DM grubunda kapak aralığı ve KRU'da ortalama olarak 1.09 ve 0.87 mm artışa neden oldu. Bu değerler, kontrol grubundakilere (0.15 ve 0.13 mm) kıyasla anlamlı ölçüde yüksekti

(p<0.001).

### **Diyabetik Hastalarda Blefaroptozisin Olası Etyopatogenezi: Gözkapağı Otonom Nöropatisi?**

Diabetes mellitusun hangi mekanizmayla kapak retraktörlerini zayıflattığı tam olarak belli değildir. İki mekanizma öne sürülmüştür. Bastiaensen (2), levator palpebra kasının muhtemelen kronik doku hipoksisine aşırı duyarlı olduğunu ve diyabete bağlı olarak kapillerlerin bazal membranındaki kalınlaşmanın en önemli etkenlerden biri olabileceğini önermiştir. Futterweit ve ark. (1), diyabetik hastalarda ptozisin fenilefrin damlayla düzelmesinin, sempatik denervasyon aşırı duyarlılığını yansıttığını ve dolayısıyla ptozisin Müller kasını etkileyen bir sempatik otonom nöropatiden kaynaklanabileceğini öne sürmüştür. Çalışmamızda da DM'lu hastaların zayıf bir alfa-1 adrenerjik uyarı olan apraklonidine yanıt vermesi, ptozisin otonomik nöropatiye bağlı olabileceği hipotezini desteklemektedir. Bu çalışmada, öncekilerden farklı olarak, DM'lu hastalarda, gözkapağının yanı sıra pupillanın da otonomik denervasyondan etkilenip etkilenmediği incelenmiştir.

### **Diyabetik Hastalarda Pupiller Nöropati ve İlaç Testleri**

İyi bilinmektedir ki DM otonom sinir sisteminin öncelikle sempatik kolunu etkilemektedir (4,24). Sempatik sinirlerin en erken ve hassas biçimde etkilendiği yerlerden biri, iristir (23-30). Diyabetin oldukça erken bir döneminde, hatta glokoz intoleransının bulunduğu prediyabetik evrede bile, iristeki sempatik sinirlerin ve dolayısıyla pupiller retraktör kaslarının işlevi bozulabilir (27,29). Diyabetik otonom pupillopati, DM'un süresi ve şiddetiyle bağıntılı olabilir ve sistemik bir otonom nöropati ve KON'in habercisi olabilir (24,28,30).

Önceki çalışmalara göre, pupiller sempatik nöropatinin bulguları karanlık ve aydınlıkta miyozis, latans süresinde uzama, pupillanın midriyatik

ilaçlara yanıtında azalma ve gecikmedir (23-30). Bu çalışmalarda, pupilla ölçümleri, cetvel, fotoğrafı veya videografi gibi yöntemlerle yapılmıştır ve ölçülen başlıca değişken, pupilla çapıdır. Bir istisna olarak, Lanting ve ark. (26), infrared görüntüleme yoluyla, ışık uyararı ile pupiller daralma arasındaki süreyi (gecikme, "latans") ölçmüş ve bu sürenin uzamasının parasempatik denervasyonu yansıttığını öne sürmüştür.

Önceki literatürde, bildiğimiz kadarıyla, diyabetik pupiller nöropatiyle ilgili sadece bir çalışmada, otomatik infrared pupillografi cihazı kullanılmıştır (30). Bu çalışmada, yazarlar, aldoz redüktaz inhibitörü (epalrestat) tedavisi alan (n=15) ve almayan (n=30) tip 2 DM'lu hastalarda pupiller ve kardiyovasküler otonomik fonksiyon testlerini karşılaştırmıştır (4). Özellikle parasempatik sinir sistemi üstünde tedavi edici etkisi olan bu ilaçla, parasempatik aktiviteyi yansıttığını varsayılan (minimum pupil çapı, daralma oranı, maksimum daralma hızı gibi) değişkenlerde daha fazla düzelleme gözlenmiştir. Bununla birlikte, yazarlar diyabetik pupiller nöropatide sempatik sinirlerin daha önce ve daha ağır tutulduğunu belirtmektedir (4, 24, 25).

Çalışmamızda, önceki çalışmalardan farklı olarak, DM'lu hastalarda ve normal bireylerde pupillayı incelemek için otomatik infrared pupillometre cihazı kullanılmış, böylece pupillanın çapı ve hareketiyle ilgili 8 farklı değişkeni değerlendirmek mümkün olmuştur. Çalışmamıza göre, DM'lu hastalarda sadece minimum ve maksimum pupilla çapları değil, pupillanın ışığa yanıtına kadar geçen latent süre, pupiller daralma ve genişleme hızları da önemli ölçüde etkilenmiştir (Tablo-4). Diyabetli grupta minimum ve maksimum pupilla çapları, kontrol grubundan daha küçüktü. Bunun yanı sıra, pupillanın ışık uyararıyla daralma ve karanlıkta genişleme yanıtları da anlamlı ölçüde daha yavaştı. Işık uyararıyla pupillanın daralması arasında geçen gecikme süresi, latans, DM'lu bireylerde önemli ölçüde uzamıştı. Pupillanın ışığa yanıtıyla ilgili latans ve daralma hızı gibi değişkenlerin, parasempatik aktiviteyi yansıttığı kabul edilir (4,26). Diyabetik hastalarda bu pupiller anormalliklerin nedenini tam olarak bilmiyoruz. Olası nedenler, sempatik ve parasempatik aktivite arasındaki dengenin bozulmasına bağlı görece kuvvetli parasempatik aktivite olabilir. Sempatik inaktivite nedeniyle, parasempatik

tonusün etkisi altında küçük olan pupillanın, ışık uyarana yanıt verme kapasitesi azalmış olabilir. Diğer bir olası neden, parasempatik bir denervasyonun pupillanın ışığa yanıtını azaltması olabilir. Çalışmamızda, parasempatik denervasyon aşırı duyarlılığını incelemek için herhangi bir test yapılmamıştır.

Pupiller sempatik nöropatiye bağlı postgangliyonik aşırı duyarlılığı saptamak için klasik olarak kokain testi kullanılır (28,30). Parasempatik denervasyon duyarlılığını saptamak için de %0,1 pilokarpin damla kullanılır (30). Apraklonidin göz damlası pupiller sempatik denervasyonu göstermek için, kokaine alternatif olarak kullanılabilir (3).

Apraklonidinin, birincil etki olarak alfa-2 adrenerjik reseptörleri uyarır. Alfa-2 reseptörler pre ve postsinaptik sinir uçlarında yerleşmiştir. Presinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması, nörotransmitter salınımını inhibe eder, postsinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması ise hücresel sinir cevabının inhibe olmasına yolaçar. Apraklonidin aynı zamanda zayıf etkili bir alfa-1 adrenerjik uyarandır ve düşük etkili bir noradrenalin gibi davranır. Normal bireylerde miyozis ve konjonktival vazokonstriksiyon meydana getirir. Horner sendromu ve diyabetik okülosempatik parezi gibi durumlarda %0,5 apraklonidin testinden sonra midriyazis gözlenmiştir. Bu etki, muhtemelen, sempatik denervasyona sekonder olarak iris dilatatör kaslarında alfa-1 reseptör artışından kaynaklanmaktadır (3).

Son çalışmalara göre, %0,5 apraklonidinin Horner sendromlu veya diyabetik okülosempatik paralizili gözlerde sempatik aşırı duyarlılığı yüksek bir özgüllükle gösterebilir (3,24). Koç ve ark. (3), okülosempatik paralizili 20 hastanın 31 gözünde ve 54 normal gözde %0,5 apraklonidin damlanın gözkapağı ve pupillaya etkilerini karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamıştır. Yazarlar, okülosempatik paralizi nedeni olarak, 12 hastada DM dışında bir etyolojik faktör saptayamamıştır. Bu çalışmada, apraklonidin damla okülosempatik paralizili gözlerde üst gözkapağında yükselme (ortalama: 1,75 mm, veri aralığı: 1-4 mm) ve pupillada genişlemeye (ortalama: 2,04 mm, veri aralığı: 1 - 4,5 mm) neden olmuştur (3). Kontrol gözlerde ise apraklonidin gözkapağı aralığında hafif bir artmaya (ortalama:

0,61 mm, veri aralığı: 0 – 3 mm) ve pupillada daralmaya (ortalama: 0,14 mm; veri aralığı: 0,5-1 mm) yolaçmıştır. Çalışmamızdaki bulgular, Koç ve ark in gözlemlerini desteklemektedir.

Kwon ve ark. (24), toplam 22 DM'lu hastada (ortalama yaş: 56 yıl, veri aralığı: 25-71 yıl; ortalama DM süresi: 9 yıl) % 0,5 apraklonidin ve % 0,1 pilokarpin damla kullanarak dijital kamera yardımıyla pupiller otonom nöropatiyi değerlendirmiş, pupiller tutulumun DR ve KON ile ilişkisini araştırmıştır. Bu çalışmada, apraklonidin etkisiyle 12 hastada bazal pupilla çapının 1 mm'den fazla genişlediği gözlenmiştir. İki hastada % 0,1 pilokarpin ile pupillada daralma gözlenmiş; bu hastalar aynı zamanda apraklonidin testine de yanıt vermiştir. Apraklonidine yanıt veren hastaların yüksek oranda KON riski taşıdığı belirlenmiştir (24).

Çalışmamızda, DR'in varlığıyla pupiller nöropati bulguları arasında anlamlı bir bağıntı vardı (Tablo-7). Bu gözlem, önceki çalışmaların bulgularıyla uyum içindedir (24, 27, 30). Pupilla çapı ve hareket hızları, DR'li gözlerde, DR'sizlere göre, önemli ölçüde azalmıştı. Gözkapağı aralığı, DR'li hastalarda daha az olmakla birlikte, farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda, Ewing ölçütlerine göre, DM'lu hastaların %88'de KON bulguları saptandı. Bu oran, KON'in Ewing ölçütleriyle belirlendiği diğer çalışmalarda %39-68 arasında bildirilmiştir (24, 26, 28). Çalışmamızda KON oranının daha yüksek olması hasta yaşı ve DM'un süresiyle ilgili olabilir. Önceki çalışmalarda ortalama hasta yaşları  $50\pm 13$ ,  $44\pm 14$  ve  $34\pm 7$  yıldır, bu değer çalışmamızda  $64\pm 4$  yıldır. Kardiyak nöropatinin Ewing ölçütlerinden farklı yöntemlerle değerlendirildiği bazı çalışmalarda, KON oranları çalışmamızdaki gibi oldukça yüksek (%90-95) bulunmuştur (31,32).

Çalışmamızda KON'li hastalarda pupilla çapları görece küçük olmakla birlikte, istatistiksel olarak KON'siz hastalardan farklı değildi. Kardiyak otonom nöropatisi olan ve olmayan hasta grupları arasındaki sayı farkının büyük olması (97'ye karşılık 13), iki grup arasındaki pupiller farkların istatistiksel anlamlılık sınırına erişmemesini açıklayabilir.

## **Sonuç**

Çalışmamız DM'un yaygın biçimde, hasta yakınmalarına yolamadan önce, eşzamanlı olarak subklinik bir ptozise ve miyozise yolaabileceğini göstermiştir. Ayrıca, DM'lu hastalarda normal bireylerden farklı olarak apraklonidin damlayla bu bulguların düzelmesi (gözkapağı ve pupilla açıklığının artması), bu anormalliklerin sempatik denervasyondan kaynaklanabileceğini hipotezini desteklemektedir.



## KAYNAKLAR

1. Futterweit W, Schwartz MJ, Mirsky S. Blepharoptosis in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1965;25:1280-3.
2. Bastiaensen LA. Narrowing of the palpebral fissure in diabetes. *Doc Ophthalmol* 1983;15:56(1-2):5-10.
3. Koc F, Kavuncu S, Kansu T. The sensitivity and specificity of %0,5 apraclonidine in the diagnosis of oculosympathetic paresis. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1442-4.
4. Nakayama M, Nakamura J, Hamada Y et al. Aldose reductase inhibition ameliorates pupillary light reflex and F-Wave latency in patients with mild diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1093-8.
5. Güçlü S, Aydınlar A, Kaderli AA et al. Tip II diabetes mellituslu hastalarda kardiyak otonom nöropati ile diyastolik kalp fonksiyonlarının ilişkisi. *U Ü Tıp Fak Derg* 2007;33:55-9.
6. Gonnering R.S. Eyelid Anatomy In: *Ophthalmic Plastic, Reconstructive and Orbital Surgery*, Charles M. Stephenson Butterworth-Heinemann, 1997,71-82.
7. Beard C. E. New classification of blepharoptosis. *Int Ophthalmol Clin* 1989;29:214.
8. Jones LT. The anatomy of the upper eyelid and its relation to ptosis surgery. *Am J Ophthalmol* 1964;57:943-59.
9. Bajandas FJ, Lanning B. Nöro-oftalmoloji, Ch 8. Kansu T (Çeviri Editörü), Atabay Ç. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 1993. 115-27.
10. Aring A, Jones D, Falko J. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician* 2005;7:2123-2130.
11. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB et al. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008;24:407-39.
12. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:445-7.
13. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF et al. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-4.
14. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS et al. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 1994;331:854-60.
15. Menz HB, Lord SR, St George R et al. Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:245-252.
16. Young MJ, Veves A, Smith JV et al. Restoring lower limb blood flow improves conduction velocity in diabetic patients. *Diabetologia* 1995;38:1051-4.
17. Bosco D, Costa R, Plastino M et al. Glucose metabolism in the idiopathic blepharoptosis: utility of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) and of the Insulin Resistance Index. *J Neurol Sci.*

2009;15;284:24-8.

18. Goldstein JE, Cogan DG. Diabetic ophthalmoplegia with special reference to the pupil. *Arch Ophthalmol* 1960;64:592.
19. Jacobson DM. Pupil involvement in patients with diabetes-associated oculomotor nerve palsy. *Arch Ophthalmol* 1998;116:723-7.
20. Smith SE, Smith SA. Reduced pupillary light reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24:330-2.
21. Ishikawa S, Bensaoula T, Uga S et al. Electron microscopic study of iris nerves and muscles in diabetes. *Ophthalmologica* 1985;191:172-83.
22. Huber J, Smith A. Drugs for diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1985;69:425-7.
23. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J et al. Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care* 1982;5:518-28.
24. Kwon J, Kim Y. Pharmacologic pupillary test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Korean J Ophthalmol* 2009;23:291-5.
25. Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1986;3:38-93.
26. Lanting P, Bos J, Aartsen J. Assessment of pupillary light reflex latency and darkness adapted pupil size in control subjects and in diabetic patients with and without cardiovascular autonomic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:912-4.
27. Maguire A, Craighe A. Autonomic nerve testing predicts the development of complications. *Diabetes Care* 2007;30:77-82.
28. Pittasch D, Lobmann R, Lehnert H et al. Pupillary autonomic denervation and diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1225-30.
29. Friedman A, Feinberg R, Podolak E et al. Pupillary abnormalities in diabetic neuropathy. *Ann Intern Med* 1967;67:977-83.
30. Cahill M, Eustace P, Jesus V et al. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1225-31.
31. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97. (%90).
31. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26:1553-1579. (%90).

## TEŞEKKÜR

Tezin her aŐamasında yol gosteren bŸyŸk desteği ve yardımları olan değerli hocam Prof. Dr. BŸlent Yazıcı'ya, eğitimimde emei geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Hikmet Őzęetin, Prof. Dr. A. T. Őzmen, Prof. Dr. A. YŸcel, Prof. Dr. M. Baykara, Doğ. Dr. B. Kaderli, Yrd. Doğ. Dr. M. Yıldız, Yrd. Doğ. Dr. Ő. Yalęınbayır ve Uzm. Dr. B. Akova'ya birlikte ęalıŐtıęım tŸm asistan arkadaşlarıma, gŸz bŸlŸmŸnde ęalıŐan tŸm hemŐire ve personel ekibine, her zaman yanımda hissettiğim ailem ve eŐime sonsuz teŐekkŸr ederim.

## **ÖZGEÇMİŞ**

1982 tarihinde Konya'nın Ereğli ilçesinde doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi Ereğli'de tamamladım. 1999 senesinde eğitime başladığım Ege Üniversitesi Tıp fakiltesi'nden 2006 senesinde mezun oldum. 8 Ocak 2007 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitime başladım.