



**T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TIP II DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
PUPİLLOMETRİ YÖNTEMİ İLE OTONOM
NÖROPATİ SAPTANMASI**

**Dr. CENGİZ ÖZMEN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. ÖZAY ÖZ**

MERSİN – 2006

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	7
I. GİRİŞ VE AMAÇ	9
II. GENEL BİLGİLER	10
II.A. Diyabetin Periferik Sinir Sistemi Komplikasyonları	12
II.B. Diyabetik Nöropati Patogenezi	12
II.B.1. Mikrovasküler Hasar Hipotezi	13
II.B.2. Sorbitol / Myoinositol Hipotezi	13
II.B.3. İmmünolojik Bozukluk Hipotezi	13
II.B.4. Protein Metabolizması Bozukluğu Hipotezi	14
II.B.5. Oksijen / Serbest Radikaller Hipotezi	14
II.C. Diyabetik Nöropati Değerlendirilmesi	14
II.D. Diyabetik Nöropati sınıflaması	15
II.E. Diyabetik Otonom Nöropati Değerlendirilmesi:.....	16
II.F. Diyabetik Otonom Nöropati Klinik Tanısı:	16
II.F.1. Farmakolojik Çalışmalar	17
II.F.2. Postüral Kan Basıncı ve Nabız Takibi	17
II.F.3. Solunum Hızı ile R-R İnterval Takibi	18
II.F.4. Valsalva Manevrası	18
II.G. Pupilla Tanımı	18
II.G.1. Pupilla Anatomisi	19
II.G.2. Pupilla Sempatik İnnervasyonu	21
II.G.3. Pupilla Parasempatik İnnervasyonu	23
II.G.4. Fizyolojik Pupilla Fonksiyonları	25
II.G.4.1. Direkt ve İndirekt (Konsensüel) Işık Refleksleri	25
II.G.4.2. Uyum (Yakın) Refleksi	26
II.H. Diyabetik Otonom Nöropati Tanısında Pupillometri Yöntemi	26

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	:28
IV. BULGULAR	:30
V. TARTIŞMA	:33
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	:36
VII. KAYNAKLAR	:37
VIII. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	:41
IX. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	:42
X. TABLOLAR DİZİNİ	:43
XI. TEŞEKKÜR	:44

ÖZET

Diyabetik otonom nöropatinin erken dönemde saptanması ve erken dönemde intensif diyabetik regülasyon sağlanması, olası morbidite ve mortalite riskini belirgin olarak düşürmektedir. Otonom nöropatinin tespitinde revaçta olarak kullanılan kardiyak nabız , postüral kanbasıncı değişiklikleri, solunum provokasyon ile R-R interval değişiklikleri, özellikle kardiyak tedavide kullanılan birçok ilaçtan etkilenmekte, ayrıca ritim bozukluğu olan hastalara uygulanamamaktadır. Pupillometri yöntemi non invaziv, ritim bozukluklarından etkilenmeyen, otonom nöropatiyi özellikle kardiyak provakasyon testlerinden daha önce saptayabilen güvenli bir metottur.

Bu çalışmada, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, diyabetes mellituslu hastalardan diyabetik nöropati tanısı alan, 14 erkek ve 16 kadın hasta ile Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran refraksiyon kusuru dışında başka göz hastalığı olmayan, sağlıklı 15 erkek ve 15 kadından oluşan kontrol gurubu arasında, toplam 60 deneğin 120 gözünde pupillometri yöntemi ile diyabetik otonom nöropati varlığı araştırıldı.

Çalışmaya katılan deneklere tam bir oftalmolojik muayene yapıp göz hareketleri ve ışık reaksiyonları her denek için kaydedildi. Tüm deneklere göz dibi muayenesi yapıp diyabetik retinopati dışında hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm deneklerde öncelikle bazal pupilla çapları, kliniğimizde bulunan Humprey 750i model görme alanı cihazında saptanıp kaydedildi. Takiben %0,1 lik pilokarpin 1. ve 5. dakikalarda alt fornikslerine damlatılıp 20. dakikada yeniden Humprey 750i cihazında pupilla çapları saptanıp kaydedildi.

Hastaların ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin dilüe (%0,1) lik pilokarpine verdikleri pupiller daralma cevabı incelenip otonom nöropati göstergesi olan denervasyon hipersensivitesi araştırıldı.

Pupiller daralma miktarı bazal değere göre dilüe (%0,1) lik pilokarpinden sonra diyabetik nöropati tanısı olan grupta anlamlı olarak küçük bulundu ve denervasyon hipersensivitesi ve buna bağlı olarak diyabetik otonom nöropati varlığı gösterildi.

Pupillometri yöntemi non invaziv ve güvenli, ritim bozukluklarından etkilenmeyen, otonom nöropatiyi özellikle kardiyak provakasyon testlerinden daha önce saptayabilen güvenli bir metottur, ayrıca kardiyak provakasyon testlerinde nöropati saptanması sakınılmaya çalışılan morbidite ve mortalite riskinin mevcut olduğu anlamına gelmektedir.

ANAHTAR KELİMELER:

Diabetes Mellitus, Otonom nöropati, Pupilla, Pupillometri, Denervasyon hipersensivitesi

ABSTRACT

Diagnosis of autonomic neuropathy and intensive regulation of blood glucose level in early stages clearly reduce the risk of mortality and morbidity. Cardiac pulse, alterations in postural arterial tension and change of the R – R intervals with respiratory provocation are frequently used for the determination of autonomic neuropathy. But, results of the tests may be affected with the medications used for cardiac diseases and also some of them can not be applied to patients with rhythmic disorders.

Pupillometry is a non invasive method for the diagnosis of the autonomic neuropathy earlier than the cardiac provocation tests. Also it can not be affected from rhythmic disorders.

In this study, Diabetic autonomic neuropathy was researched by using method of pupillometry in diabetic neuropathy patient group which consists of 14 male and 16 female, who had the diagnosis among the diabetic patients from the neurology clinic of Mersin University and in control group consisting of 15 female and 15 male who had no other eye defect except refraction defect.

Complete ophthalmologic examination was made to all subjects and eye motions and light reactions were recorded. Dilated fundus examination was made to all subjects and any other diseases except diabetic retinopathy were excluded from the study.

Basal pupil diameters of all subjects were measured and recorded by using Model Humphrey 750i visometer. Twenty minutes after the application of Pilocarpin 0.1% to the sub fornix, pupil diameters were re-measured and recorded with the same device.

Patients and healthy controls pupillary constriction response to the diluted Pilocarpin was inspected and then, denervation hypersensitivity which is the autonomic neuropathy indicator was researched.

After the application of diluted Pilocarpin 0.1%, quantity of pupillary constriction according to the basal value was found significantly low in diabetic neuropathy group. Denervation hypersensitivity and related to this existence of diabetic neuropathy was shown.

Pupillometry method is a reliable, non invasive and safety, method that can detect autonomic neuropathy before the cardiac provocation tests without being effected by the cardiac rhythm disturbances. Estimation of neuropathy during cardiac provocation tests means that there is the risk of morbidity and mortality which are being tried hard to be avoided.

KEY WORDS:

Diabetes Mellitus, Autonomic neuropathy, Pupil, Pupillometry, Denervation hypersensitivity

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Enerji metabolizmasının sistemik bozukluğu ile seyreden Diabetes mellitus'un (DM) uzun dönem komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropati, genel olarak periferik sinir sistemini en sık etkileyen patolojidir. Diyabetik nöropati, aynı zamanda diyabetin kronik evrede en çok zarar veren komplikasyonudur. Diyabetik nöropati temel olarak aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon ile seyreden bir tablodur. Küçük lif nöropatisi ise fizyolojik veya anatomik olarak sadece, veya baskın olarak küçük lifleri ve fonksiyonlarını etkileyen, küçük somatik veya otonomik liflerin tek başına yada birlikte etkilenebildiği, tipik olarak ağrılı olan parestezilerle beliren, beraberinde nörolojik muayene, özelleşmiş elektrofizyolojik testler veya histopatolojik çalışmalardan en az birinde anormal bulguların gösterildiği duyuşsal bir nöropati olarak tanımlanabilir. ¹

Diyabetik nöropatiye bağılı pupil tutulumu klinik de, oldukça sık gözlenen bir tablodur. Bu otonomik pupiller disfonksiyon genellikle artmış miyozis şeklinde izlenir. Miyozis nedeni araştırıldığında, sempatik parasempatik tonus arasındaki dengenin bozularak genellikle sempatik innervasyonda yetmezlik ve buna ikincil parasempatik tonus hakimiyeti neticesi geliştiği izlenir. ²

Bu hastalarda otonomik disfonksiyon belirtilerinin olması ve otonomik nöropati gelişenlerde mortalite oranının artması nedeniyle küçük lif nöropatisinin erken dönemde tanınması önemlidir. Standart elektrofizyolojik yöntemlerle belirlenemeyen küçük lif disfonksiyonunu ortaya çıkartabilecek yöntemlerden birisi de, güvenilirliği daha önce gösterilmiş olan pupillometri yöntemidir. ³

Diyabetik nöropatili hastalarda pupiller fonksiyon bozukluğu ile kardiyovasküler otonomik bozukluklar, periferik sensoriyel kayıp, retinopati ve nefropati arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. ²

Erken tanınan küçük lif nöropatisinin diyabetik hastalarda nöropatiye ikincil gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi önleme veya azaltmaya yardımcı olabileceği düşünölmüştür. Özellikle otonom nöropatinin erken dönemde saptanabilmesi için diyabetin uzun dönem monitorizasyonunda güvenilirliği gösterilmiş olan pupillometri yöntemi ile hastaların taranması ve sinir tutulumu saptanan hastaların daha sıkı metabolik kontrol ve multidisipliner yaklaşımla, hastaları diyabetin ikincil komplikasyonlarından koruyup, diyabete bağılı mortalite ve morbiditeyi engellemektir.

II. GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus (DM) endojen insülinin veya etkisinin azalmasına bağlı olarak gelişen, sebat eden hiperglisemi ile karakterize enerji metabolizmasının sistemik bir hastalığıdır. ⁴

Diyabet gelişiminde çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlar, pankreasın β hücrelerinde otoimmün yıkıma bağlı bir insülin eksikliğinden, insülinin etkilerine karşı hücrel dirence kadar değişmektedir. Diyabetin temel patolojisi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında hedef dokuların insüline cevap vermemesi yada insülinin primer eksikliğidir. Klinik tabloda genellikle aynı hastada hem insülin sekresyon azlığı hem de insülinin etki bozukluğu izlenir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan sınıflandırmaya göre DM tanı kriterleri tablo 1 de sıralanmıştır. ⁵

Tablo 1: Diabetes Mellitus (DM) Tanı Kriterleri

- 1) Günün herhangi bir saatinde ölçülen tokluk plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl (11.1 mmol/l) üzerinde olması ve eşlik eden klasik diyabet semptomları (poliüri, polidipsi, ve açıklanamayan kilo kaybı) veya,
- 2) En az 8 saatlik açlık sonrası yapılan ölçümde açlık kan şekerinin 126 mg/dl (7 mmol/l) üzerinde olması veya,
- 3) 75 gr oral glukoz alımı ile yapılan OGTT sırasında ikinci saatte ölçülen değer 200 mg/dl (11.1 mmol/l) üzerinde olması.
- 4) Ayrıca ikinci bir ölçümle de patolojik değer tekrar gösterilmesi.

Belirgin hiperglisemi semptomları poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji ve görme bulanıklığıdır. Büyüme bozukluğu ve bazı enfeksiyonlara yatkınlık kronik

hiperglisemiye eşlik edebilir. Diyabetin yaşamı tehdit eden akut komplikasyonları ise ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar komadır. Farklı diyabet formlarının da varlığı kabul edilmekle birlikte, günümüzde en çok uzlaşma sağlanan diyabet sınıflaması National Diabetes Data Group ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanmış olan sınıflamadır. ⁵

Tablo 2: DM Sınıflaması

İnsülin bağımlı DM (Tip I DM) İmmün aracılı İdyopatik
İnsülin bağımlı olmayan DM (Tip II DM)
Diğer DM tipleri (Sekonder DM) B hücresi fonksiyonlarındaki genetik defektlere bağlı İnsülin etkisinde genetik defekte bağlı Ekzokrin pankreas hastalığı Endokrinopatiler İlaç yada kimyasalların indüklediği DM Enfeksiyonlar İmmün aracılı diyabetin nadir formları (Stiffperson sendromu, anti-insülin reseptör antikorları) Diyabete eşlik eden diğer genetik sendromlar
Gestasyonel DM

Tip I DM otoimmün veya idiyopatiktir. Otoimmün Tip I DM daha çok β hücre hasarıyla ilgilidir ve genellikle mutlak insülin eksikliğiyle birlikte. Tip I DM hastaları genellikle zayıftırlar. HLA birlikteliği ile diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı da nispeten yüksektir. Çocuk ve adölesan hastalarda ilk bulgu ketoasidoz olabilir. İdyopatik Tip I DM daha çok Afrikalı ve Asyalılarda olmak üzere nadir görülür. Herediterdir ve β hücre otoimmünitesi bozukluğu yoktur. Hastaların kliniğinde ketoasidoz atakları ve hiperglisemi atakları izlenir. ⁵

Tip II DM tüm DM vakalarının %90 kadarını oluşturur. Erişkin yaşlarda başlayan hastalık tablosunda, insüline karşı hedef dokuda direnç veya insülinin sekresyon defektleri mekanizmaları bir arada görülür, ancak genellikle biri baskındır. Otoimmünite görülmez, hastaların çoğu obezdir. Bu hastalarda obezite de kısmen

insülin direncine neden olur. Ketoasidoz tablosu insülinin kısmen etkili olmasıyla nadiren görülür. Tip II DM li çoğu hasta klasik DM semptomları ortaya çıkana kadar yıllarca tanı almadan yaşar. ^{6, 32}

Tip II DM için risk faktörleri, yaş, obezite ve sedanter yaşamdır.

Gestasyonel DM ilk olarak gebelikte başlayan glukoz intoleransı olarak tanımlanır. Gestasyonel DM, bazı etnik gruplarda, hipertansiyon veya dislipidemisi olanlarda daha sık görülür. Çoğu zaman doğumdan sonra glukoz regülasyonu normale döner. Tüm gebeliklerin yaklaşık %4 ünde görülür. Prevalansı %1 – 14 arasında değişir. ⁶

II.A. Diyabetin Periferik Sinir Sistemi Komplikasyonları:

Diyabetin uzun dönem komplikasyonları, retinopati, nefropati, periferik nöropati ve otonom nöropatidir. Bu komplikasyonlar önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olurlar, görme kaybı, böbrek yetmezliği, diyabetik ayak, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistemde disfonksiyona yol açarlar. Diyabetin kronik komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropati genel olarak periferik sinir sistemini en sık etkileyen patolojidir ve kronik dönemde periferik nöropati diyabetin en çok harabiyete neden olan komplikasyonudur. Diyabetik nöropati periferik sinir sisteminin farklı komponentlerini etkileyen, çeşitli klinik tabloların oluşturduğu, sinir lifi tiplerinin hepsini tutabilen bir sendromdur. ⁶

Diyabetik nöropati daha çok kalın miyelinli lifleri tutmaya eğilimli, hastalığın herhangi bir döneminde ince myelinli ve myelinsiz liflerinde etkilendiği, temel olarak aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonla giden bir tablodur. ⁷

Diyabetik nöropati gelişimi için belirlenmiş bazı risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, uzun boy, fazla kilo, sigara kullanımı, aşırı alkol alımı, kötü glisemik kontrol, eşlik eden periferik vasküler hastalık ve hiperkolesterolemi şeklinde sıralanır. ⁸

II.B. Diyabetik Nöropati Patogenezi:

Diyabetik nöropati patogenezinde değişik hipotezler geliştirilmiştir, bunlar arasında en geçerli olanları mikrovasküler, metabolik ve immünojenik faktörlerin rol aldığı teorilerdir. Diyabetik nöropatide bütün sinir lifi tiplerinde harabiyet vardır. Progressif aksonal dejenerasyon ve myelin fibril kaybı sözkonusudur. Akson ve Schwann hücresi kaybı ilk bulgudur. ⁹

II.B.1. Mikrovasküler Hasar Hipotezi:

Diyabetik olgularda biyokimyasal ve kapiller kan akımı değişiklikleri sonucu endonöral hipoksi görülmektedir. Hipoksi akut başlangıçlı fokal mononöropatiler ve oftalmoplejilere neden olmaktadır. Bu değişiklikler özellikle yüksek glukoz düzeyi ve ateroskleroz ile korelasyon göstermektedir. Kan glukoz yüksekliği vasküler direncin artmasına ve sinire kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Endonöral hipoksi daha çok kapiller hasara neden olur, bu durum akson transportu ve sinir içinde Na-K ATP' az aktivitesinin bozulmasına, sonuçta sinir iletim hızının yavaşlamasına neden olur. ⁹

II.B.2. Sorbitol / Myoinositol Hipotezi:

Kronik hiperglisemi sıklıkla progresif nörolojik hasar ile birlikte, diyabetiklerde aldoz reduktaz aktivitesinin artması, sorbitol düzeyinin yükselmesine neden olmaktadır. Sinir dokusunda sorbitol birikimi nitrik oksit miktarında azalma ile iskemiye neden olur ve doku harabiyeti gelişir. Myoinositol iyon kanalları fonksiyonlarının düzenlenmesinde önemlidir, myoinositolün azalması periferik sinir membranında yer alan ATP'az enziminin azalmasına ve sinir iletiminde yavaşlamaya neden olur. Kronik hiperglisemi durumunda aldoz reduktaz düzeyi daha da yükselir, bu durum nöral dokuda vazoaktif maddelerin birikimine, anormal hücrelipid metabolizması ve nöronal fonksiyonların bozulmasına neden olur. ^{9, 10}

II.B.3. İmmünolojik Bozukluk Hipotezi:

İmmünolojik faktörler diyabetik nöropatilerde özellikle de otonomik nöropatilerde önemli rol oynar, Tip I DM li hastalarda adacık hücreleri antikoru gösterilmiştir. Diyabetik nöropatide immün sistem spesifik olarak periferik sinirleri ve pankreası seçmektedir. Buradaki muhtemel ajan β hücre spesifik glutamik asit dekarboksilazdır. Nöronal mikrovasküler dokunun hasarı diyabetik nöropati gelişmesinde humoral mekanizmaların özellikle kompleman aktivasyonu üzerinden katkısının olabileceğini göstermektedir. Bazı diyabetik polinöropatili olgularda sinirlerde lenfosit infiltrasyonunun olması immünolojik patogenezi desteklemektedir. ⁹

II.B.4. Protein Metabolizması Bozukluğu Hipotezi:

Hiperglisemi, aminoasit birikimi ve proteinlerin glutatyona dönüşerek birikmeleri, ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşmasına neden olur. Glikasyon mikrotübüllerdeki aksonal transportu ile ilgilidir. Oluşan ileri glikozilasyon son ürünlerinin damar duvarında birikmeleri sonucunda, mikrotübüllerdeki aksonal transportu bozar. Öte yandan ileri glikozilasyon son ürünlerinin absorpsiyonu mikrovasküler reaktiviteyi bozar.⁹

Diyabetik nöropati bulguları olmayan erken evrede diyabetlilerde aksonal kayıp veya atrofi olmaksızın demyelinizasyon saptanması, primer olarak Schwann hücrelerinin tutulduğunu göstermektedir. Myelinli liflerin dejenerasyonu ile birlikte rejenerasyonda başlamaktadır, ancak diyabetik nöropati ilerledikçe rejenerasyon kapasitesi aşmakta ve kalıcı sinir hasarı oluşmaktadır. Benzer patofizyolojik değişikliklerin myelinsiz lifler içinde geçerli olduğu düşünülmektedir.¹¹

II.B.5. Oksijen / Serbest Radikaller Hipotezi:

Serbest radikaller ya direkt toksik etkileri nedeni ile sinirlerde hasara neden olur yada endotelde üretilen nitrik oksit'in inhibisyonuna neden olarak indirekt hasara neden olurlar. Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda diyabetik nöropatide anti oksidanların etkinliği gösterilmiştir.³

II.C. Diyabetik Nöropati Değerlendirilmesi:

Diyabetik nöropati farklı klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkmaktadır, bu klinik tabloların içinde en sık gözlenen distal simetrik sensorimotor polinöropatilerdir. Bu durum sıklıkla sinsi başlangıçlı ve progresif bir klinik tablo olup, diyabete bağlı gelişen komplikasyonların önemli bir sorumlusudur ve erken dönemde tanınması bu komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.¹

Diyabetik nöropati olgularının %50' si basit klinik testlerle tanınabilmektedir, kalan % 50 hastaya tanı koyabilmek için ise daha karmaşık tetkiklere gereksinim duyulur. Subklinik nöropati, rutin klinik değerlendirme ile ortaya konamayan nöropatiyi tanımlar. Bu dönemde erken tanıya yönelik yapılan elektrofizyolojik ve klinik testler ile tanı konabilir. Bu değerlendirmelere myelinsiz sinir uçlarının değerlendirilmesini içeren patolojik çalışmalarda eklenebilir. Bu dönemde daha çok, küçük çaplı az myelinli liflerin etkilenmesinin söz konusu olduğu düşünülüyor. Klinik nöropati ise, rutin klinik değerlendirme ile nöropati tanısının kolayca konulabildiği

olguları içerir. Küçük liflerin yanı sıra büyük çaplı duysal ve motor liflerde tutulmuştur.

13

Hastalık süresinin uzaması ile sensoryel ve otonomik nöropatiler genellikle progresyon gösterirken, mononöropatiler, radikülopatiler ve ağırlı nöropatiler genellikle kısa süreli ve daha hızlı düzelen klinik tablolardır. Küçük lif etkilenmesi olan olgulardan otonomik nöropati gelişenlerin % 29' unda 5.8 yıl içinde mortalite gözlenmiştir. ^{12, 13}

II.D. Diyabetik Nöropati sınıflaması:

Diyabetik nöropati sınıflandırılmasında en sık kullanılan Dyck ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflandırmadır (Tablo 3) ¹⁴

Tablo 3: Diyabetik Nöropati sınıflaması

Simetrik Distal Nöropati
Küçük liflerde hakim (ağırlı veya anestetik)
Büyük liflerde hakim (ataksik veya psödotabetik)
Otonom nöropati
Asimetrik nöropati
Kranial nöropatiler (özellikle III ve VI)
Pleksopatiler (amiyotrofi dahil)
Mono ve poliradikülopatiler
Basılara artmış hassasiyete bağlı nöropati

Kronik komplikasyonlardan olan diyabetik nöropati genel olarak periferik sinir sistemini etkileyen en sık patolojidir. Kronik dönemde periferik nöropati diyabetin en çok hasara neden olan komplikasyonudur. ⁶

II.E. Diyabetik Otonom Nöropati Değerlendirilmesi:

Diyabetik otonomik nöropati, otonomik innervasyonlu herhangi bir sistemi tutabilir. Nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından olması yanı sıra, çoğu zaman asemptomatiktir. Diyabetik otonomik nöropatili hataların en sık tanımladıkları semptomlar, bulanık görme, intermittant diare, konstipasyon veya gastroparezi, ortostatik hipotansiyon, diziness, taşikardi, kardiyak aritmi, terleme bozukluğu ve empotanstır. Polinöropatiye sekonder ayak ülserleri, gangren, amputasyon, seksüel disfonksiyonlar, kardiyak aritmiler ve sonrasında gelişen ani ölümler çözüm bekleyen önemli problemlerdir. Otonomik nöropatilerde simetrik duysal nöropatilerde olduğu gibi diffüz ve aşağıdan yukarı doğru ilerlerler.⁹

II.F. Diyabetik Otonom Nöropati Klinik Tanısı:

Diyabetik otonomik nöropati değerlendirilmesinde semptomların sorgulanması ve klinik muayene ile bulguların saptanması esansiyel bir öneme sahiptir. Otonom nöropati semptomları sistemlere göre tablo 4 te sıralanmıştır.¹⁴

Tablo 4: Diyabetik Otonom Nöropati Semptomları:

<u>SİSTEMLER</u>	<u>EN SIK TANIMLANAN SEMPTOM</u>
PUPİLLER:	Genellikle asemptomatik, zayıf karanlık adaptasyonu, parlak ışığa duyarlılık artışı.
KARDİYOVASKÜLER:	Postürel hipotansiyon, senkop, miksiyon senkopu, Öksürük senkopu, uyarılmış senkop.
GASTROİNTESTİNAL:	Retansiyon tipi kusma, diyare, noktürnal diyare, Konstipasyon, fekal inkontinans.
ÜRİNER:	İdrarını tuvalete yetiştirememe, damlama. Taşma, İnkontinans.
SEKSÜEL:	İmpotans, ejakülasyon olmaması, retrograd ejakülasyon, anorgazmi.
SUDOMOTOR:	Terleme olmaması, belirli bölgelerde aşırı terleme, Çiğnemeyle artan terleme, kuru cilt

Hastalardan tam ve ayrıntılı anamnez alınmalı, eşlik eden sistemik hastalıklar gözden geçirilmeli, nörolojik muayene tamamlanmalı, özellikle pupillalar, (myotik ve arefleksik pupilla) derin tendon refleksi, (arefleksi, hiporefleksi) ağrı ve ısı duyusu yanında derin duyular, (pozisyon ve vibrasyon) incelenmeli, trofik bozukluklar incelenmeli, basit postüral kardiyovasküler testler uygulanmalıdır. (postüral kan basıncı ve nabız değişiklikleri)¹⁵

II.F.1. Farmakolojik Çalışmalar:

Amfetamin, kokain, pilokarpin, fenilefrin gibi farmakolojik ajanları topikal olarak göze uygulayıp pupiller değerlendirilerek normal yanıtların yanı sıra, preganglionik ve postganglionik otonom lif tutuluşunu saptamak mümkündür. Otonom sinir sisteminde efferent yolun son aksonu, (postganglionik) hasara uğradığında efektör organda transmitterler veya benzeri etkiler yapan analoglarına karşı hassasiyet artışı gelişir, bu durum denervasyon hipersensivitesi olarak tanımlanmıştır. Gözlerde siliyer kas ve sfinkter pupilla kasında parasempatik ajanlara karşı birkaç günde, dilatatör pupilla kasında sempatik ajanlara karşı birkaç haftada duyarlılık artar ve normalde etki oluşturmayan düşük dozlarda reaksiyon pupillometri yöntemiyle gösterilebilir. Normalde % 0.1' lik pilokarpin pupiller reaksiyon oluşturmazken denervasyon hipersensivitesi durumunda miyozis oluşturur ve bu reaksiyon denervasyon durumunun monitorizasyonunda kullanılabilir.^{3, 16}

II.F.2. Postüral Kan Basıncı ve Nabız Takibi:

Yatay olarak yatar pozisyondan dikey duruma geçmekle sistolik ve diyastolik kan basıncında gözlenen değişikliklerin ölçümüne dayanan bu basit test ile sistolik kan basıncında, 30 mmHg diyastolik kan basıncında ise 15 mmHg değerini aşan değerler kesin patolojik olarak yorumlanır. Sistolik kan basıncında 30 mmHg ve daha fazla düşüş görülmesi kesin olarak otonom nöropati varlığını işaret etmektedir. 11- 29 mmHg düzeyindeki düşüşler ise sınır seviyede değişiklikler olarak kabul edilmektedir. Sistolik kan basıncında 10 mmHg ve altındaki bir düşüş normal kabul edilir.¹⁵

Benzer şekilde nabız sayısında da postüral değişiklikler görülür, normal olarak ayağa kalkmak veya yatar durumdan dikey duruma geçmekle taşikardi ortaya çıkar, R-R interval kısalır. Bu nabız artışı yaklaşık olarak 15. vuru da maksimal, 30. vuru da minimal değerlere ulaşır. Bu gözler 15:30 oranını hesaplamayı gündeme getirmiştir, 15:30 oranının 1.04 ve üzerinde bir değerde bulunması normalde

beklenir. 1.03 ile 1.01 arasındaki değerler sınır seviyede tutulumu, 1.00 değeri ise otonom nöropatiyi işaret etmektedir.¹⁵

II.F.3. Solunum Hızı ile R-R İnterval Takibi:

Bu uygulamada 1 dakikalık sakin solumayı takiben, takip eden 1 dakika içinde 5 saniye inspirasyon, 5 saniye ekspirasyon ile her biri 10 saniye süren 6 solunum siklusunun ortaya çıkardığı maksimum ve minimum R-R interval değişim oranları hesaplanır. 1.21 ve üzerindeki değerler normaldir, 1.11- 1.20 arasındaki değerler sınır seviyede tutulumu, 1.00- 1.10 arasında elde edilen değerler ise otonom nöropati tanısı koydurur.¹⁵

II.F.4. Valsalva Manevrası:

Derin inspiyumu takiben glottisi kapatılarak zorlu ekspirasyon yapılması suretiyle intratorasik basıncın 40 mmHg düzeylerine artırılması kalbe venöz dönüşü engellemektedir. İntratorasik basıncın 15 sn süreyle artırılması standart bir uygulamadır, kalbin sempatik sistemi sağlam ise kan basıncındaki düşüşe refleks bir taşikardi eşlik edecektir. Eğer taşikardi eşlik etmiyorsa sempatik denervasyondan şüphelenilmelidir. Valsalva manevrasına yanıt vermeyen fiks bir taşikardi durumunda ise kalbin parasempatik innervasyonunda bozukluk olduğu düşünülür. Test sonucunun değerlendirilmesinde valsalva oranı kullanılır, en uzun R-R intervalinin en kısa R-R intervaline oranı normalde 1.21 değerinin üzerindedir. 1.11- 1.20 arasındaki değerler sınır seviyede değişiklik olarak yorumlanır. 1.10 ve bunun altında kalan değerler ise kesinlikle anormal olarak yorumlanmaktadır.^{15, 24}

Nabız sayısında değişmelerin hesaplanmasına dayanan testlerin en büyük dezavantajı aritmik hastalarda yapılamamasıdır, ayrıca kalp hızını değiştiren ilaçların kullanan hastalarda yapılamazlar.¹⁵

II.G. Pupilla Tanımı :

Pupilla: Latince "Pupa" kukla ,oyuncak, anlamındaki kelimeden türetilmiştir. Karşımızdaki bir insanın gözüne baktığımızda karşımızdaki kişinin pupillasında kendimizin küçük bir görüntüsünü, küçük bir oyuncak gibi gördüğümüzden kukla manasına gelen pupil terimi uygun görülmüştür.¹⁷

Tıbbi anlamı ile pupilla irisin ortasındaki düzgün yuvarlak şekilli açıklıktır. Pupilla çapını değiştirerek, daralarak (Miyozis) yada genişleyerek (Midriazis) göze

giren ışık miktarını ayarlar, retinanın uygun miktarda aydınlanmasını sağlar. Önündeki kornea ve arkasındaki lens mercek sistemlerinden kaynaklanan kromatik ve sferik aberasyonları azaltır. Görme alanı derinliğini artırır, tıpkı sonsuza odaklanmış bir fotoğraf makinesi diaframı gibi çalışır. ⁴

Pupiller çap artarsa, kromatik ve sferik aberasyonlarda artar, pupiller çap azalırsa pupil kenarındaki ışık difraksiyonu görüntü kalitesini düşüren önemli bir faktördür. Genellikle miyozis ile birlikte fokal derinlikte artar. Campbell ve Gulbisch yaptıkları çalışmada, aberasyonları azaltmak için en uygun pupilla çapını 2,4 mm olarak hesaplanmışlardır. ⁴

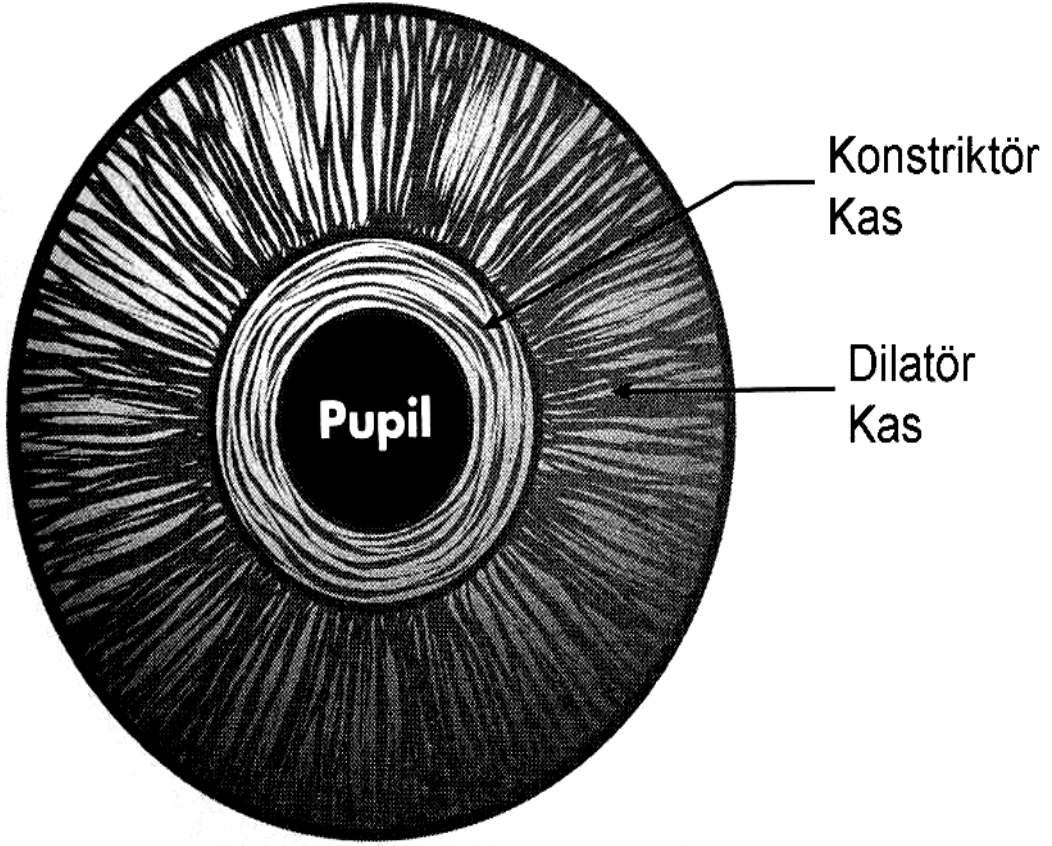
Pupillanın innervasyonu otonom sinir sisteminin hem sempatik hem de parasempatik dalları ile olur. (dual innervasyon) Genellikle parasempatik uyarılar, ışık ve akomodasyona cevap olarak irisin sfinkter kasını kasarak pupillaları küçültürler. Sempatik uyarılar ise irisin radial dilatatör kasını kasarak pupillaları dilate eder. Hem sempatik hem de para sempatik sistemler devamlı olarak değişen bir denge içinde olup, pupillaların istirahatteki boyutları hiçbir zaman statik değildir. ¹⁸

II.G.1. Pupilla Anatomisi:

Uveanın en öndeki kısmı olan iris kamaralar sıvısı içinde bulunur, ortasındaki pupiller boşluk ile ön ve arka kamaralar birleşir ve humor aköz arka kamaradan ön kamaraya geçer. İris çapı 12 -13 mm dir, ortasındaki pupilla boşluğu çapı 1,5 – 9 mm arasında değişir. İris kalınlığı orta kesimde 0,6 mm dir, içe (pupilla kenarı) ve dışa (iris kökü) doğru 0,1 mm ye iner. Pupilla yuvarlak sınırlı bir delik şeklindedir, pupilla kenarı arkadaki epitelin görülmesi nedeniyle koyu kahve renktedir. Yaş ile pupilla kenarı pigmentasyonu azalır.Mikroskopik olarak iris mezankimal kökenli stroma ile nöroektoderm kökenli epitelden oluşur. ¹⁹

İris stroması, yapısındaki fibroblastlar tarafından üretilen kollajen lifleriyle, hücresel elementlerden ve sfinkter kasından oluşmuştur. Sfinkter kas, mezankimal kökenli stroma içinde olmasına rağmen dilatatör kas gibi nöroektodermden kaynaklanan optik vezikülün dış katından gelişir. İris stromasında yerleşen sfinkter ve dilatatör kasları, insan organizmasındaki nöroektodermden gelişen yegane kaslardır. İris sfinkter kası iris epiteli ön yüzünde, pupilla kenarı yakınında dairesel liflerden oluşmuştur. İris dilatatör kası pigment epiteli ön yüzünde, pupilla kenarından iris köküne doğru ışınal uzanan liflerden oluşmuştur. Kas lifleri, çevrelerindeki kollajen

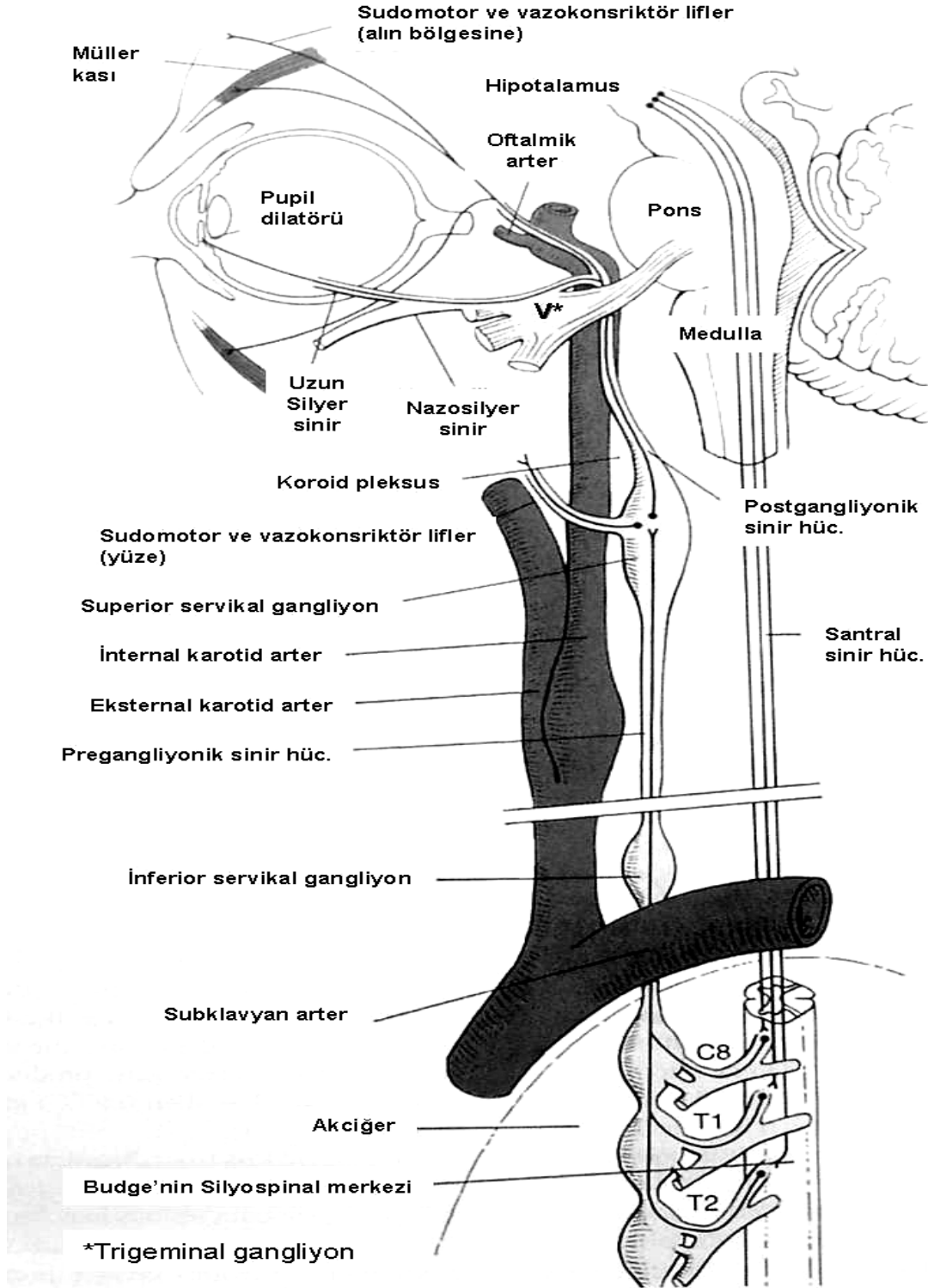
liflere ve damarlara yapışık olduklarından, cerrahi girişimlerde kesildiklerinde (iridektomi) sfinkter görevini sürdürür. (şekil 1)¹⁹



Şekil 1: Pupilla, Konstriktör ve Dilatör Kasları Yerleşimleri

II.G.2. Pupilla Sempatik İnnervasyonu:

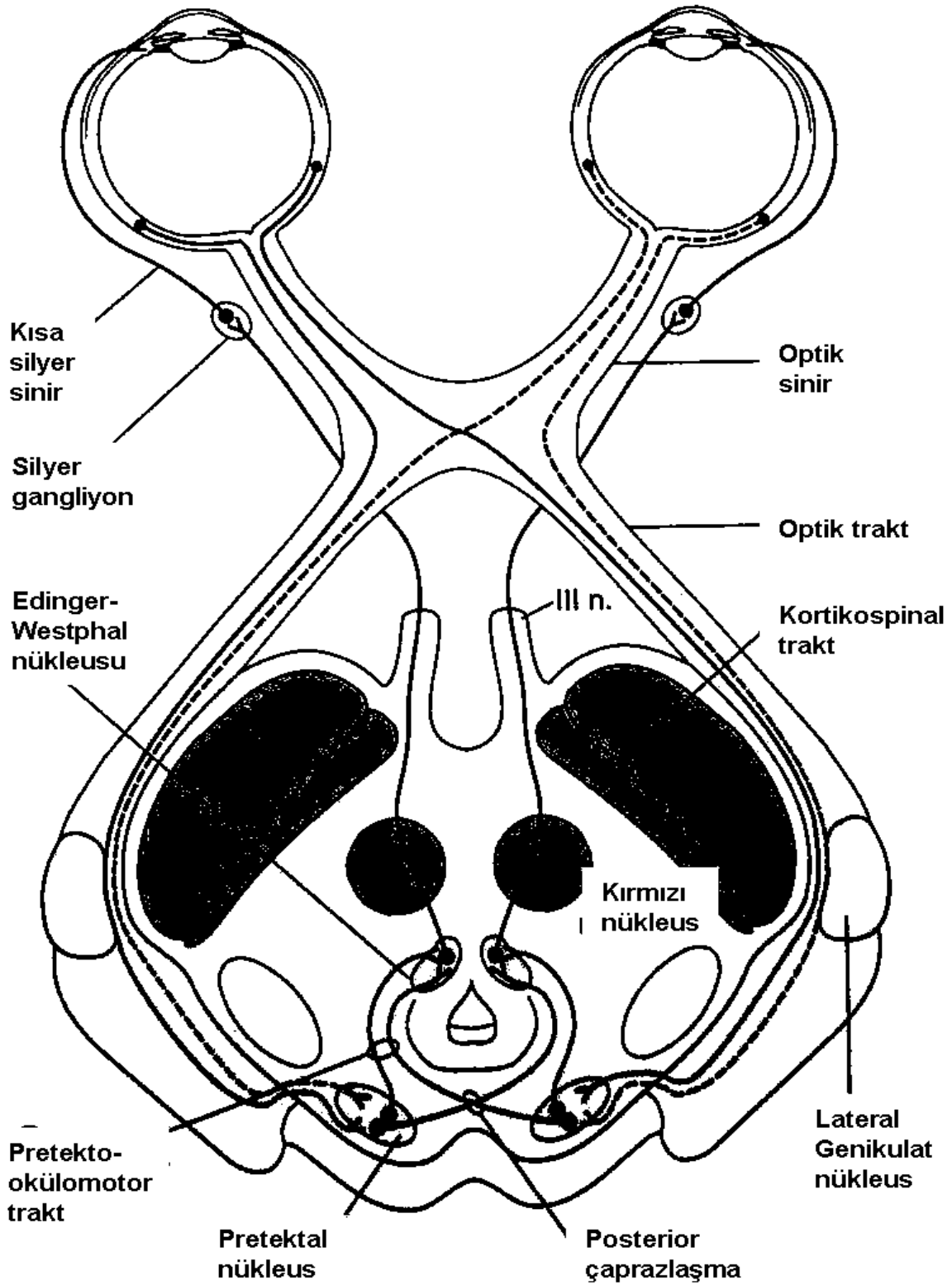
Okülosempatik zincirin 1. sıra nöronları hipotalamusun posterolateral kısmından başlar. (Korpus Kreidel Merkezi) Sempatik lifler, aşağı doğru intermediolateral hücre sütünü içinde çaprazlaşmadan inerken spinal kordda C8 – T2 (Budge Silyospinal Merkezi) seviyesinde sinaps yaparlar. Silyospinal merkezden çıkan 2. sıra nöronlar, (Pupillomotor sempatik lifler) özellikle T1 seviyesinde olmak üzere spinal korddan çıkarak, göğüs boşluğuna girerler. Akciğer apikal segmenti üzerinde bir yay şeklinde uzanan 2. sıra nöronlar, subklavian arter komşuluğunda ilerleyerek karotik arter çevresinde yerleşen inferior servikal ganglion seviyesinde servikal sempatik zincire katılarak yukarıya yönelirler, 2. sıra aksonlar karotik arter bifurkasyonu ile çene köşesi arasında yerleşen superior servikal ganglionda sinaps yaparlar. Postganglionik 3. sıra lifler karotis arteri ile birlikte kraniuma girerler, karotis interna ile seyredenler, sinus kavernoza trigeminal sinir oftalmik dalı ile birleşir, superior orbital fissürden geçerek orbitaya girer, silyer cisim ve iris dilatatör kasına ulaşır. Dış karotid arterle seyreden lifler ise yüzün vazomotor ve sudomotor innervasyonunu sağlar. Uzun siliyer sinirler ile göze ulaşan sempatik lifler sklerayı geçerek suprakoroidal bölgede ilerleyip radial şekilde yerleşen dilatatör pupilla kasını innerve ederler. Orbitaya giren sempatik lifler ayrıca üst ve alt kapaklara doğru yönlendirilir, üst kapakta Müller kasını, alt kapakta ise alt kapak retraktörünü innerve ederler. Böylelikle sempatik innervasyon kapak aralığının genişlemesinde de fonksiyon gösterir, sempatik hasarda kapak aralığı daralarak yalancı bir enoftalmus görünümü oluşur, aynı şekilde aşırı sempatik stimülasyonda da yalancı ekzoftalmus tablosu izlenir. (Şekil 2)²⁰



Şekil 2: Pupilla Sempatik İnervasyonu

II.G.3. Pupilla Parasempatik İnnervasyonu:

Sfinkter pupilla kası okülomotor sinir ile birlikte orbitaya giren parasempatik liflerle innerve edilir. Parasempatik pupillomotor lifler, okülomotor sinir nukleus kompleksini, Edinger – Westphal nukleusları orta hattını da içine alan sahadan kaynaklanır. Parasempatik lifler diğer okülomotor çekirdeklerinden kaynaklanan fasiküllere katılır, orta beyin tegmentum içinde seyrederek interpedinküler sisterna seviyesinde diğer fasiküllerle beraber okülomotor siniri oluştururlar ve beyin sapını terk ederler. Okülomotor sinir subaraknoid boşlukta üst serebellar arter ile arka serebellar arter arasında ve arka kominikan arter komşuluğunda ilerler. Pupillayı innerve eden parasempatik lifler, sinirin periferik kısmında yerleştiğinden anevrizma yada unkal herniasyon (Hutchinson pupillası) gibi kompressif lezyonlara karşı daha hassastırlar. Parasempatik lifler okülomotor sinir ile birlikte kavernöz sinüs içinden geçerek üst orbital fissürden orbitaya girerler. Orbitaya giren parasempatik lifler okülomotor sinirin alt dalı ile birlikte alt rektus kenarı boyunca ilerleyerek siliyer gangliona ulaşırlar ve siliyer gangliona sinaps yaparlar. Siliyer gangliondan çıkan post ganglionik parasempatik lifler kısa posterior siliyer sinirler olarak göze girerler, koroid ve sklera arasında seyrederek pupilla sfinkteri ve siliyer cismi innerve ederler. Parasempatik postganglionik aksonlar 3 / 97 oranında olmak üzere ağırlıklı olarak siliyer cismi innerve ederler. (Şekil 3) ²¹



Şekil 3: Pupilla Parasempatik İnnervasyonu

II.G.4. Fizyolojik Pupilla Fonksiyonları:

Pupillaların çapı yaklaşık 1.5 mm (miyozis) ile 9 mm (midriazis) arasında değişir. Pupilla ergenlik çağında ve karanlıkta daha geniş olur, ayrıca sempatik tonusun artmasına bağlı olarak neşe, korku ve hayret durumlarında ve kişi derin nefes aldığı anda genişler. Pupillalar yeni doğanda parasempatik tonusa ve yaşlılarda mezensefalik inhibisyon azalması ve sempatik diensefalik aktiviteye bağlı olarak, ışıkta, uykuda, ve yorgunlukta daha küçük olur.

Pupillaların muayenesi, direkt ve indirekt ışık reflekslerinin muayenesi, sallanan ışık testi, yakın refleksi testi ve irisin morfolojik değerlendirilmesini içerir. Işık refleksi pupillaların hafifçe genişlemiş olduğu azaltılmış gün ışığında muayene edilmelidir, yakın alan miyozisini nötralize etmek için hastanın uzağa bakması istenir.

22

II.G.4.1. Direkt ve İndirekt (Konsensüel) Işık Refleksleri:

Işığın göze girmesi ile o gözde pupillanın daralmasına direkt ışık refleksi, karşı taraftaki pupillanın daralmasına indirekt (konsensüel) ışık refleksi denir. Işık refleksi dört nörondan oluşur.

Birinci nöron, retina ganglion hücrelerinden başlar, retinayı orta beyindeki pretektal nükleusa bağlar. Nazal retinadan çıkan impluslar kiazmada çaprazlaşarak, (birinci çaprazlaşma) optik traktus boyunca ilerleyerek karşı taraf pretektal nükleusta sonlanırlar. Temporal retinadan çıkan impulslar, aynı taraftaki optik traktus tarafından aynı taraftaki pretektal nükleusa çaprazlaşmadan iletilir.

İkinci nöron, pretektal nükleusu her iki Edinger – Westphal nükleusuna bağlar. (ikinci çaprazlaşma) Bu çaprazlaşmalar sayesinde tek taraflı bir ışık uyarını normal şartlar altında bilateral simetrik daralma meydana getirir.

Üçüncü nöron, Edinger – Westphal nükleusunu siliyer gangliona bağlar. Parasempatik lifler okülomotor sinir ile birlikte orbita içerisine girerek inferior oblik kas siniri komşuluğunda seyredip siliyer ganglionda sonlanır.

Dördüncü nöron, siliyer ganglionda sinaps yaptıktan sonra, parasempatik lifler siliyer ganglionu kısa posterior sinirle terk ederek göze girip pupilla sfinkterini innerve eder ve sfinkter kası uyarılıp pupiller daralır. ^{21, 31}

II.G.4.2. Uyum (Yakın) Refleksi:

Yakın refleks yolu parasempatiktir ve birbirinden ayrılmaz şekilde iç içe geçmiş bir üçlü davranış izlenir, konverjans – uyum – miyozis . Yakın refleks yolu retina ganglion hücrelerinden başlayarak, optik sinir, optik traktus, lateral genikulat cisim, ve oksipital kortekse giden genikulostrate radyasyon boyunca görsel liflerle devam eder. Daha sonra yakın refleks lifleri frontal okulomotor merkezlere dağılır ve buradan kortikotektal yollardan okulomotor nükleusa taşınan kütle refleksinin bir parçası olur. Yakın pupilla cevabı ile ilgili çekirdek kısmı bilinmemektedir. Okulomotor sinirin perlia nukleusu konverjansın yönünü kontrol etmektedir. Daha sonra yakın refleks efferent lifleri okulomotor sinir boyunca ışık refleksi ışık refleksi lifleri ile müşterek bir yolu paylaşırlar. ¹⁸

II.H. Diyabetik Otonom Nöropati Tanısında Pupillometri Yöntemi:

Diyabetik otonom nöropati sebebiyle pupil tutulumu oldukça sık gözlenen bir tablodur. Otonomik pupiller disfonksiyon tablosu genellikle artmış miyozis tablosu ile karşımıza çıkar. Bu durum sempatik sinir sisteminde hasara bağlı olarak, sempatik parasempatik tonus arasındaki dengenin parasempatikler lehine bozulması neticesi ortaya çıkar. Pupilla dual innervasyonludur ancak sempatik ve parasempatik lifler farklı zamanlarda tutulurlar öncelikle sempatik liflerin tutulmasının nedeni sempatik liflerin yolunun göreceli olarak parasempatik liflerin yolundan uzun olması nedeniyledir. Diyabetik otonom nöropati sebebiyle gelişen pupil fonksiyon bozuklukları tablo 5 te sıralanmıştır. ²

Tablo 5: Diyabetik Otonom Nöropatide pupil fonksiyon bozuklukları:

- 1) Küçük pupil
- 2) Işık refleksinde azalma
- 3) Karanlıkta dilatasyonda yetersizlik
- 4) Topikal midriatik ajanlara zayıf cevap
- 5) Redilatasyonda gecikme
- 6) Işık refleksi amplitüdlerinde azalma
- 7) Işık refleksi latansında uzama
- 8) Pupil siklus zamanında uzama
- 9) Hippusta azalma

Küçük pupil, pupil fonksiyon bozuklukları içinde en sık görülen bulgudur ve karanlık ortamlarda daha kolaylıkla değerlendirilebilir. Özellikle sağlıklı bireylerde ilerleyen yaşla birlikte pupilde küçülme başladığından, pupil boyutunun değerlendirilmesinde yaş ile uyumlu normal değerlerin kullanılması gerekmektedir. Pfeifer ve arkadaşları diyabetin tanısından sonraki ilk 2 yıl içinde sempatik disfonksiyonun pupiller lifleri etkilediğini göstermişlerdir. ^{2, 23}

Küçük pupil boyutu ile, birliktelik gösteren kardiyovasküler otonomik bozukluklar, periferik sensöriyel kayıp, retinopati ve nefropati arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda periferik veya kardiyak otonomik nöropati bulguları olmadan anormal pupiller fonksiyon geliştiği bildirilmiştir. ²

Hipergliseminin ciddi ve uzun süreli olduğu diyabetik hastaların küçük pupil çapına sahip olma olasılığı daha fazladır. Aynı şekilde akut hiperglisemide de normoglisemi sağlandığında geri dönüşümlü olan miyozis saptanır. Küçük pupil ile birlikte intakt ışık refleksine oldukça sık rastlanmaktadır. Bu durum sempatik iris innervasyonunun, parasempatik innervasyondan daha önce bozulduğunu göstermektedir. Sempatik iris innervasyonunun daha hassas olmasının nedeninin bu sinir yolunun daha uzun olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. ^{2, 24}

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma prospektif bir araştırma olarak planlandıktan sonra, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 24/ 12/ 2004 tarih ve 19 / 04 no' lu Etik Kurul kararı ile Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm deneklere yazılı ve sözlü açıklama yapıp yazılı ve sözlü onam alındı,

Çalışma 27 / 12 / 2004 ile 15 / 11 / 2005 tarihleri arasında, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde, Göz Hastalıkları ve Nöroloji kliniklerinde ortak çalışma olarak yürütüldü.

Çalışma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji kliniğine başvuran, Tip II Diyabet tanısı almış olup, diyabet tedavisi alan ve hipertansiyonu bulunmayan hastalarda yapılan nörolojik muayene ve elektrofizyolojik test (EMG) sonucunda Diyabetik nöropati saptanan hastalar, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğine refere edildi. Göz Hastalıkları kliniğinde ayrıntılı oftalmolojik muayenesi yapılarak, çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastalar geliş sırasına göre çalışmaya dahil edildi.

Refere edilen tüm hastalarda, öncelikle Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği saptanıp, takiben ön segment muayenesi yapıldı. Sferik yada silindirik 1 diyoptri den fazla refraksiyon kusuru olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ön segment muayenesinde daha önce geçirilmiş üveit ve oküler inflamasyon sekeli bulunan hastalar, daha önce geçirilmiş herhangi bir oküler cerrahi hikayesi bulunan hastalar, fundus muayenesini engelleyen matür katarakt ve intravitreal hemoraji bulunan hastalar ile pupiller reaksiyonları etkileyebilecek her hangi bir ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Takiben hastaların Göz Hastalıkları kliniğinde bulunan Humprey 750i model görme alanı cihazında, cihaz içinde tümleşik olarak bulunan Video Eye Monitor yardımıyla hastaların pupil çapları, her iki gözde sağ ve sol olmak üzere herhangi bir medikasyon yapılmaksızın, binoküler ölçüldü ve bazal pupil çapı (Bazal Pupil Size) BPS olarak kaydedildi.

Pupil çapları binoküler olarak öncelikle sağ göz takiben sol göz olmak üzere ardışık olarak ölçüldü. Tüm ölçümler cihazın kalibre edildiği 31,5 asb lik zemin aydınlığında mezopik (aydınlık) koşullarda yapıldı. (1 asb = 0.31831 cd / m²)

$$31.5 \times 0.31831 = 10.026765 \text{ cd / m}^2$$

Bazal pupil çapları ölçülüp kaydedildikten sonra tüm hastalara fundus muayenesi için % 2 lik fenilefrin damladan, her iki göz alt kapağı hafifçe kaldırılıp alt forniksine 10 dakika aralıklarla 3 kez damlatılıp pupiller dilatasyon sağlandı, son damlayı takiben 10 dakika içinde 78 diyoptri fundus lensi ve biyomikroskop yardımıyla endirekt oftalmoskopi metoduyla fundus muayenesi yapıldı.

Fundus muayenesi sonucunda hastalar diyabetik retinopati açısından gruplara ayrıldı. Gruplandırma da esas olarak fundus bulguları değerlendirilip , non retinopati , background retinopati , preproliferatif retinopati ve proliferatif retinopati olmak üzere 4 grup oluşturuldu.

Aynı prosedür Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniğine refraksiyon muayenesi için başvuran diyabeti ve hipertansiyonu bulunmayan benzer yaş grubunda, diğer yönlerden sağlıklı ve pupillometri sonuçlarını etkileyebilecek herhangi bir medikasyon almayan , çalışmaya dahil edilebilme koşullarını sağlayan gönüllü deneklere de uygulanıp kontrol gurubu oluşturuldu.

Hastalara ve kontrol gurubundaki gönüllü deneklere ilk muayeneyi takiben ortalama 1 hafta sonra Göz Hastalıkları Polikliniğinde kontrol viziti yapıldı, görme keskinliği ve ön segment muayenesi tekrarlandı.

Takiben deneklerin tümüne, her iki göz alt kapağı hafifçe kaldırılıp alt forniksine dilüe (%.01) lik pilokarpin damlatıldı, 5 dakika sonra ikinci kez aynı damla damlatılıp takip eden 20. dakıda, Göz Hastalıkları kliniğinde bulunan Humphrey 750i model görme alanı cihazında, cihaz içinde tümleşik olarak bulunan Video Eye Monitor yardımıyla hastaların pupil çapları, her iki gözde sağ ve sol olmak üzere binoküler olarak ölçülerek Pilokarpinli pupil çapı (Pilokarpin Pupil Size) PPS, olarak kaydedildi.

Yapılan çalışmada kullanılan testler; sonuçların parametrik veya nonparametrik oluşlarına göre ki_kare testi, bağımsız guruplar t_test, faktöriyel analiz (Unveriate ANOVA) testi kullanıldı.

Gruplar arasında herhangi bir farklılığın olup olmadığını test etmek için “iki yönlü varyans analizi” (two-way ANOVA) metodu uygulandı.

IV. BULGULAR

Çalışma 14 erkek hastanın 28 gözü ve 16 kadın hastanın 32 gözünden oluşan toplam 60 hasta gözü ile, 15 sağlıklı erkek gönüllünün 30 gözü ve 15 sağlıklı kadın gönüllünün 30 gözünden oluşan toplam 60 kontrol gözünde yapılan muayene sonuçları ve pupillometri ölçüm sonuçları incelenip karşılaştırıldı.

Gruplar kendi aralarında yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldı ve sonuçta gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Diyabetli kadınlarda ortalama yaş 54.94 +/- 6.81 , Diyabetli erkeklerde ortalama yaş 56.14 +/- 5.66 bulundu . (P = 0.463)

Diyabet grubunda ortalama yaş 55.50 +/- 6.28 , kontrol grubunda ortalama yaş 55.70 +/- 5.71 bulundu . (P = 0.855)

Görme keskinliği değerlendirmesi için , her hasta ve gönüllü kontrol deneğinde öncelikle Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği saptanıp, tam görme 1.00 olarak kabul edilip, her göz için 0.1 ve katları olacak şekilde ondalık olarak kaydedildi.

Diyabet grubunda, kadın hastalarda ortalama görme keskinliği , 0.80 +/- 0.27 erkek hastalarda ortalama görme keskinliği 0.94 +/- 0.15 bulundu . (P = 0.015)

Diyabet grubunda ortalama görme keskinliği 0.88 +/- 0.23 , kontrol grubunda ortalama görme keskinliği 0.92 +/- 0.21 bulundu . (P = 0.229)

Görme keskinliği açısından hasta grubu ile kontrol grubu sonuçları karşılaştırıldığında , anlamlı fark saptanmadı.

Diyabet grubunda kadın hastalarda ortalama Diyabet süresi 113.75 +/- 33.17 ay , erkek hastalarda ortalama Diyabet süresi 118.00 +/- 39.52 ay olarak saptandı. Tüm grup değerlendirildiğinde ise , ortalama Diyabet süresi , 115.73 +/- 36.02 ay olarak saptandı.

Diyabet grubundaki hastalar retinopati açısından incelendiğinde , 16 gözde (10 erkek – 6 kadın) retinopati saptanmazken , 36 gözde (14 erkek – 22 kadın) background diyabetik retinopati , 4 gözde (2 erkek – 2 kadın) preproliferatif diyabetik retinopati ve 4 gözde (2 erkek – 2 kadın) ise proliferatif diyabetik retinopati saptandı. Hasta grubunda cinsiyet ve retinopati bulguları açısından anlamlı fark saptanmadı. (P = 0.471) Kontrol grubundaki hiçbir gözde retinopati saptanmadı.

Diyabet grubundaki hastalar retinopati evresi ve görme keskinliği açısından gruplandırıldı ve gruplar arasındaki farklılık araştırıldı, (ANOVA)

Retinopatisi olmayan diyabetik hastalardaki görme keskinliği 0.975 +/- 0.078 ,

background diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliği 0.918 ± 0.168 , preproliferatif diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliği 0.500 ± 0.283 , proliferatif diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliği, 0.375 ± 0.150 bulundu.

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, retinopatisi olmayan diyabetik hastalardaki görme keskinliği ile background diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliği arasında anlamlı bir fark bulunmadı. (ANOVA 0.000)

Aynı şekilde preproliferatif diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliği ile proliferatif diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliği arasında da anlamlı bir fark bulunmadı. (ANOVA 0.000)

Buna karşılık olarak retinopatisi olmayan ve background diyabetik retinopatili hasta gurubunun görme keskinliği ile preproliferatif diyabetik retinopatili ve proliferatif diyabetik retinopatili hasta gurubunun görme keskinliği arasında anlamlı fark bulundu.

preproliferatif ve proliferatif diyabetik retinopatili hastalardaki görme keskinliğindeki anlamlı düşüşün retinopatiden dolayısıyla hastalığın ileri evrede olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Diyabet grubundaki hastalar bazal pupil çapı açısından incelendiğinde , Diyabet grubunda kadın hastalarda ortalama bazal pupil çapı 4.30 ± 0.93 mm, Diyabet grubunda erkek hastalarda ortalama bazal pupil çapı 3.94 ± 0.53 mm, olarak saptandı.

Diyabetik hastalar kendi içinde bazal pupil çapı açısından değerlendirildiğinde pupil çapında anlamlı fark saptanmadı. (P = 0.065)

Diyabet grubundaki hastalar pilokarpinli pupil çapı açısından incelendiğinde , Diyabet grubunda kadın hastalarda ortalama pilokarpinli pupil çapı 2.77 ± 0.68 mm Diyabet grubunda erkek hastalarda ortalama pilokarpinli pupil çapı 2.71 ± 0.48 mm olarak saptandı.

Diyabetik hastalar kendi içinde pilokarpinli pupil çapı açısından değerlendirildiğinde pupil çapında anlamlı fark saptanmadı. (P = 0.058)

Diyabet grubundaki tüm hastaların ortalama bazal pupil çapı 4.130 ± 0.787 mm , kontrol grubundaki tüm gönüllülerin ortalama bazal pupil çapı 3.945 ± 0.688 mm olarak saptandı. (P = 0.173)

Bazal pupil çapları açısından hasta grubu ile kontrol grubu sonuçları karşılaştırıldığında , anlamlı fark saptanmadı. (P = 0.173)

Diyabet grubundaki hastalar ve , kontrol grubundaki gönüllüler pilokarpinli pupil çapı açısından incelendiğinde, Diyabet grubundaki tüm hastaların ortalama pilokarpinli pupil çapı 2.742 +/- 0.592 mm , kontrol grubundaki tüm gönüllülerin ortalama pilokarpinli pupil çapı 3.488 +/- 0.732 mm olarak saptandı.

Hasta grubundaki ortalama pilokarpinli pupil çapı, kontrol grubundaki ortalama pilokarpinli pupil çapından belirgin olarak küçük bulundu. (P = 0.000)

V. TARTIŞMA

Otonom nöropatinin saptanmasında kullanılan alternatif metotlardan postüral kan basıncı ve nabız değışikliklerinin değlendirildiği testlere klinikte sık başvurulmakla birlikte bu testleri olumsuz olarak etkileyebilecek, otonom nöropati olmadığı halde postüral hipotansiyona yol açabilecek çok sayıda ilaç vardır ve bu durum test sırasında daima dikkate alınmalıdır. Bu ilaçlar; antihipertansif ve diüretikler, fenotiazinler, trisiklik antidepressanlar, nitritler, Ca kanal blokerleri ve insülidir. Öte yandan hipovolemi ve Addison hastalığında otonomik refleks arkı fonksiyonel olarak korunduğu halde postüral kan basıncı değışmeleri patolojik değlerde bulunabilir.^{15, 3}

Ayrıca diğer alternatif metotlardan olan solunumsal manüplasyonlarla R - R interval ölçümleri ve Valsalva manevrası gibi yöntemler de esas olan nabız sayısındaki değışikliklerdir ki, bu testlerin en büyük dezavantajı aritmik hastalarda yapılamamasıdır. Kaldı ki bu testlerde gösterilen patoloji aynı zamanda sakınılmaya çalışılan morbid hastalığında gelişimine işaret etmektedir.¹⁵

Çalışmamızda konu edilen metod olan denervasyon hipersensivitesinin otonom nöropati tanısında hem sempatik hemde parasempatik yollar için ayrı ayrı güvenilir ve etkin bir şekilde kullanılabileceği daha önce birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir.^{3, 25, 26, 27}

Cahill ve arkadaşları tip1 ve tip 2 diyabetik hasta grupları ile sağlıklı kontrol grupları üzerinde yaptıkları klinik çalışmada, pupillometri yöntemi ile karanlığa adapte olmuş bazal pupil çapları ile, %0,1 lik pilokarpin uygulaması sonrası pupil çaplarını ölçüp, bazal pupil çaplarının her iki tip diyabetik hasta grubunda kontrol gurubuna göre anlamlı derecede küçük bulmuş ve ayrıca özellikle 5 yıldan daha uzun süreli tip 1 diyabeti olan hastalarda %0,1 lik pilokarpine karşı diğer tüm gruplardan daha fazla kontraksiyon saptamışlar. Ayrıca tüm deneklerde kardiyak ritim metodları ile de kardiyak otonom nöropati araştırmış ve denervasyon hipersensivitesi esasına dayanan pupillometri yönteminin güvenli ucuz ve non invaziv bir tarama yöntemi olduğunu vurgulamışlardır.³

Pittasch ve arkadaşları, tip 1 diyabetik hastalar üzerinde yaptıkları klinik çalışmada, oküler sempatik tutulumun kardiyak sempatik tutulmdan daha erken saptanabileceğini göstermiş ve bunu oküler sempatik yolun kardiyak sempatik yoldan daha uzun olmasına ve erken tutulmasına bağlamışlardır. Bu klinik çalışmada

özellikle sempatik tutulum söz konusu olduğunda, otonom nöropati saptanmasında pupillometri yönteminin kardiyak ritim metodlarından üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tip 1 diyabetik hastalarda diyabetik otonom nöropatinin tip 2 diyabetik hastalardan daha erken dönemde ortaya çıktığını vurgulamışlardır. ^{25, 26}

Benzer şekilde Dütsch ve arkadaşları da, tip 2 diyabetik hastalar üzerine yaptıkları klinik çalışmada, pupil fonksiyonlarını, kardiyak ritim provakasyon testleriyle karşılaştırmış ayrıca her hastada peroneal ve median sinir iletim hızları ve vibrasyon eşiği monitorize edilerek periferik nöropati araştırmış. Çalışma sonucunda pupiller fonksiyonların monitorizasyonu, kardiyak otonom nöropatiden bağımsız olarak diyabetik nöropatinin saptanmasında anlamlı ve değerli olduğu belirtip özellikle, hastaların kardiyak ve nörolojik yönden asemptomatik olduğu dönemde de görülebilen ani ölümler açısından da nöropatinin erken tanısı ve intensif hastalık tedavisinin önemini vurgulamışlardır. ²⁷

Kurz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada monoküler ve binoküler pupillometri ölçümleri, skotopik (karanlığa adapte) ve mezopik (aydınlık) koşullarda ayrı ayrı yapıp mezopik koşullarda binoküler olarak yapılan pupil ölçümlerinin en güvenilir ölçümler olduğu gösterilmiştir. ²⁸

Bu çalışmanın bulguları literatür ile karşılaştırıldığında uyumlu bulundu. Özellikle Kurz ve arkadaşları 3 değişik koşulda yaptıkları pupillometri sonucunda , skotopik 0,03 Lux, düşük mezopik 0,82 Lux, ve mezopik 6,40 Lux lük zemin aydınlatması ile sonuçların değişimini gözlemiş ayrıca ölçümlerini monoküler ve binoküler olarak yapıp binoküler ölçümlerin özellikle konsensüel pupil refleksi açısından daha değerli bulmuş, bundan önceki çoğu çalışmanın skotopik koşullarda yapıldığına değinmiş ve mezopik çalışmaların gerekliliğine vurgu yapmışlardır. ²⁸

Bu çalışma 10 Lux lük mezopik koşullarda ve binoküler olarak gerçekleştirildi, binoküler olması özellikle konsensüel ışık refleksi ve testin standardizasyonu açısından önemli bir avantaj sağladı.

Hastaların günlük hayatlarındaki ve çalışma ortamlarındaki aydınlığı dikkate aldığımızda mezopik koşullardaki ölçümler hastanın günlük yaşamındaki değerlere daha yakın sonuç verir. ²⁸

60 diyabetik hasta gözü ve 60 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplam 120 denek üzerinde yaptığımız çalışma sonuçlarını literatür bulguları ile karşılaştırdığımızda, mezopik koşullarda binoküler olarak gerçekleştirdiğimiz ölçümler sonucunda diyabetik hasta grubunda ortalama pupil çapı, 4.130 +/- 0.787 mm ,

gönüllü kontrol grubunda ise ortalama pupil çapı, 3.945 +/- 0.688 mm bulundu iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde Kurz ve arkadaşlarının sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptıkları binoküler mezopik koşullardaki ölçümlerinde de yaklaşık sonuçlar bulunmuş, ortalama pupil çapı sağ göz için 4,01 mm, sol göz için 3,92 mm bulunmuş.²⁸

Farklı olarak ise bu çalışmada hasta grubunda ve sağlıklı kontrol grubunda denervasyon hipersensivitesi araştırıldı, normal koşullarda pupiller fonksiyonları etkilemeyecek konsantrasyonda pilokarpin (%0,1) lik solüsyonu kullanılarak mezopik koşullarda binoküler pupillometrik ölçümler yapıldı.

Literatürdeki daha önce yapılmış olan Cahil ve arkadaşlarının çalışması ve Pittasch ve arkadaşlarının çalışmaları ile karşılaştırıldığında literatür bulguları ile uyumlu bulgular saptandı.

Cahill ve arkadaşları skotopik koşullarda yaptıkları çalışma sonucunda tip 1 diyabetik hastalarda %0,1 lik pilokarpin ile denervasyon hipersensivitesini ve buna bağlı olarak diyabetik otonom nöropati varlığını göstermiştir.³

Bu çalışmada, diyabetik hasta grubunda ortalama bazal pupil çapı, 4.130 +/- 0.787 mm bulundu, %0,1 lik pilokarpin uygulanmasından sonra ise diyabetik hasta grubunda ortalama pilokarpinli pupil çapı 2.742 +/- 0.592 mm olarak ölçüldü. Aynı şekilde kontrol grubu ölçümleri de, ortalama bazal pupil çapı 3.945 +/- 0.688 mm , kontrol grubundaki ortalama pilokarpinli pupil çapı 3.488 +/- 0.732 mm olarak saptandı. Kontrol grubu ile diyabetik hasta grubu ölçümleri karşılaştırıldığında, hasta grubundaki ortalama pilokarpinli pupil çapı, kontrol grubundaki ortalama pilokarpinli pupil çapından belirgin olarak küçük bulundu. (P = 0.000) Bu belirgin farklılığın, Diyabet grubundaki hastalarda diyabete bağlı olarak gelişen , otonom nöropatinin indirekt bir göstergesi olan denervasyon hipersensivitesinden kaynaklandığı gösterildi.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik otonom nöropatinin erken dönemde saptanması ve erken dönemde intensif diyabetik regülasyon sağlanması, olası morbidite ve mortalite riskini belirgin olarak düşürmektedir. Otonom nöropatinin tespitinde sık olarak kullanılan kardiyak nabız , postüral kanbasıncı değişiklikleri, solunum provokasyon ile R-R interval değişiklikleri, özellikle kardiyak tedavide kullanılan birçok ilaçtan etkilenmekte, ayrıca ritim bozukluğu olan hastalara uygulanamamaktadır.

Pupillometri yöntemi non invaziv, ritim bozukluklarından etkilenmeyen, otonom nöropatiyi özellikle kardiyak provakasyon testlerinden daha önce saptayabilen güvenli bir metottur, ayrıca kardiyak provakasyon testlerinde nöropati saptanması sakınılmaya çalışılan morbidite ve mortalite riskinin mevcut olduğu anlamına gelmektedir.

VII. KAYNAKLAR

- 1) Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic Neuropathies. Diabetologia 2000; 43: 957-973
- 2) Öz Ö. Diyabet, hipertansiyon ve vaskülitlerin nörooftalmolojik bulguları. TOD Ankara Şubesi Akademik Eğitim Programı 25. Ulusal oftalmoloji kursu Kitabı. Nörooftalmoloji Ed. Fırat E, ve Ark. Ankara 2005. 311-321.
- 3) Cahill M, Eustace P, Jesus V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2001; 85:1225 -1230
- 4) Slamovits TL: Glaser JS. The pupils and accommodation. Neuro-ophthalmology 3, ed. Glaser JS. Lippincott Williams Wilkins 1999; 15. 527- 533.
- 5) Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2001; 1(24): 5-20.
- 6) Jarmuzewska EA, Ghidoni A. Study of the onset and progression of peripheral neuropathy and hypertension in NIDDM. Minerva Med 2000; 91 (1-2): 1-15.
- 7) Donorfrio PD, Albers JW, Polyneuropathy: Classification by nerve conduction studies and electromyography. Muscle Nerve 1990; 13: 889-903.
- 8) Thomas PK, Tomlinson DR. Neuropathy associated with systemic disease. In: Dyck PJ, ed. Peripheral Neuropathy. 3rd ed. Mexico: Saunders, 1993; 1219-1241.
- 9) Bozdemir H. Diyabetik otonomik nöropatilerin klinik özellikleri. In: Özge A, ed. I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Kitabı. I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Komitesi, Türkiye. 2002; 143-153.
- 10) Younger DS, Rosoklija G, Hays AP. Diabetic peripheral neuropathy. Semin Neurol 1998; 18: 95-104.

- 11)** Boulton AMJ, Malik RA. Diabetic neuropathy. Prvention and treatment of diabetes and its complications. Med Clin North Am 1998; 82(4): 909-929.
- 12)** Tataroğlu C. Diyabetik nöropatide klinik tanı metodları. In: Özge A ed. I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Kitabı. I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Komitesi, Türkiye. 2002; 127-138
- 13)** Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab Rev 1994; 10: 339-383
- 14)** Windebank AJ, Feldman EL. Diabetes and the nervous system. In: Aminoff MJ, ed. Neurology and General Medicine. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 2001; 341-364.
- 15)** Sarıca Y. Diyabetik Otonomik Nöropatilere Tanısal Yaklaşımlar. In: Özge A ed. I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Kitabı. I. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Komitesi, Türkiye. 2002; 154-163.
- 16)** Bienfang DC. Neuroophthalmolgy of the pupil and accomodation. In Principles and practice of Ophthalmology. Ed. Albert MD, Jacobiec FA. Philedelphia. WB Saunders; 1994, vol 4, chap 195, p 2472.
- 17)** Flammer J. Görme sisteminin anatomi ve fizyolojisi. Glokom. Çeviri Editörü Aydın P. Pharma Graph Basım Tasarım Ltd. Correspondence Şti. İstanbul 2003, 205- 231.
- 18)** Kendiroğlu G. Pupilla muayenesi ve nörooftalmolojide pupilla değerdendirilmesi. Nöro-oftalmoloji. Nobel tıp kitabevleri ltd şti İstanbul. 1995; 91-98.
- 19)** Bengisu Ü. Göz Hastalıkları, 4. Baskı: Ankara :Palme Yayıncılık , 1998 : 98.
- 20)** Hacıyakupoğlu G. Pupilla. Aydın P. Akova Y. A. Ed. Temel Göz Hastalıkları , Ankara : Güneş Kitabevi. 2001. 19. 473 – 477.
- 21)** Thomas JL. Gregory LS. Louis BC. Et. al. The Patient With Pupillary Abnormalities. Neuroophthalmology. Section 5 American Academy Of Ophthalmology. San Francisco. 2003; 249-262.

22) Lang GK. Pupilla. Göz Hastalıkları El Kitabı – Atlas. Çeviri Editörü Sezen F. Palme Yayıncılık Ankara, 2001, 219-231.

23) Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. Diabetic Med 1986; 3:38-93.

24) Pfeifer MA, Weinberg CR; Cook DL, et. al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 1984; 7: 447-453.

25) Pittasch D. Lobmann R. Behrens_Baumann W. Lehnert H: Pupil sings of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 25; 1545 -1550, 2002.

26) Pittasch D. Lobmann R. Lehnert H. Behrens_Baumann W. Pupillary autonomic denervation and diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2002; 86. 11, 1319.

27) Dütsch M. Marthol H. Michelson G. Neundörfer B. Hilz MJ. Pupillograph refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. Journal of the Neurological Sciences 2004; 222: 75 – 81.

28) Kurz S. Krummenauer F. Pfeiffer N. Dick H B. Monocular versus binocular puillometry. J Cataract Refract Surg 2004; 30:2551- 2556.

29) Kardon R. The Pupil. In Kaufman PL, Alm A. Eds. Adler's Physiology of the Eye. 10th ed. St. Louis. Missouri. Mosby 2003; 713-743.

30) Dutsch M, Maethol H, Michelson G, Neundorfer B, Hilz MJ. Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. J Neurol Sci. 2004; 15: 222 (1-2):75-81.

31) Smith SA, Dewhirst RR. A simple diagnostic test for pupillary abnormality in diabetic autonomic neuropathy. Diabetic Med 1986; 3:38-93.

32) Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Fauci AS, Braunwald E, Issebacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998; 2060-2081.

VIII. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DM : Diabetes Mellitus

BPS : Bazal Pupil Size , bazal pupil çapı

PPS : Pilocarpin Pupil Size , pilokarpinli pupil çapı

IX. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Pupilla, Konstriktör ve Dilatatör Kasları Yerleşimleri:20

Şekil 2: Pupilla Sempatik İnnervasyonu:22

Şekil 3: Pupilla Parasempatik İnnervasyonu:24

X. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus (DM) Tanı Kriterleri	:10
Tablo 2: DM Sınıflaması	:11
Tablo 3: Diyabetik Nöropati sınıflaması	:15
Tablo 4: Diyabetik Otonom Nöropati Semptomları	:16
Tablo 5: Diyabetik Otonom Nöropatide pupil fonksiyon bozuklukları	:26

XI. TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca büyük emek ve desteğini gördüğüm, başta tez danışmanım Doç. Dr. Özay ÖZ ' e

Hasta temininde ve klinik çalışmamda yardımcı olan Doç. Dr. Aynur ÖZGE' ye
Uz. Dr. Hakan KALEAĞASI' na Arş. Gör. Dr. Fazilet TAŐMERTEK'e

Ayrıca istatistik aşamasında ve ihtisas sürem boyunca büyük emek ve desteğini gördüğüm Yard. Doç Dr. Ufuk ADIGÜZEL' e , Yard. Doç Dr. Atila ARGİN' a
Doç. Dr. Özlem YILDIRIM' a , Yard. Doç Dr. Ayça YILMAZ' a, Yard. Doç Dr. Ayça SARI' ya ve ihtisasım boyunca birlikte çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarıma, bölüm hemşiremize teşekkür ederim.