

Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda Santral Kornea Kalınlığını Etkileyen Faktörler

Hülya Güngel (*), Berkay İnal (**), Zeynep Tuysun (**), Ziya Kapran (***)

ÖZET

Amaç: Tip II diabetli olgularda kornea kalınlığının normal olgulardan farkını ve etkileyen faktörleri analiz etmek.

Gereç ve yöntem: Retina biriminde takip edilen ve daha önceden Tip II diabetes mellitus tanısı konmuş olan 59 olgunun 117 gözü ile kontrol grubu olarak diabetli olmayan 20 sağlıklı olgunun 40 gözü çalışma kapsamına alındı. Olgular hafif ya da orta şiddette non proliferatif ve ciddi nonproliferatif ya da proliferatif diabetik retinopatili olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki grup kendi arasında ve kontrol grubuyla T testi ile istatistiksel olarak kıyaslandı. Olguların yaşı, cinsiyeti, diabet süresi, HbA1c miktarları ve HbA1c yüzdeleri ile kornea kalınlık değerleri arasındaki ilişki SPSS 8,0 istatistik programında tek ve çoklu regresyon analizi ile irdelendi.

Bulgular: Tip II diabetli olguların kornea kalınlıkları normal olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kalın idi ($p<0,01$). Retinopatili grupların kendi aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Tek regresyon analizinde cinsiyet, diabet varlığı, HbA1c miktarı ve HbA1c yüzdesi ile kornea kalınlığı arasındaki ilişki istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı idi ($p<0,0001$). Multiple regresyon analizinde ise cinsiyet ve HbA1c yüzdesinin kornea kalınlık üzerindeki etkisinin istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p<0,0001$).

Sonuç: Tip II diabetli olguların kornea kalınlıklarının artmasında erkek cinsiyeti, diabetin varlığı, HbA1c miktarı, HbA1c yüzdesi etkili faktörlerdir. Diabetli erkeklerin diabetli kadınlara göre çok daha kalın korneaları vardır. HbA1c yüzdesi arttıkça kornea kalınlığı artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tip II diabetes mellitus; kornea kalınlığı

SUMMARY

Factors Effecting The Corneal Thickness In Type II Diabetic Patients

Purpose: To analyze the factors affecting the corneal thickness in type II diabetics, and the difference in corneal thickness between diabetic and normal cases.

Material and Method: 117 eyes of 59 cases were included in our study. Patients were diagnosed as type II diabetes mellitus (DM) before and were observed in our Retina Department. 40 eyes of 20 healthy individuals were accepted as control group. Cases were divided into 2 groups as mild or moderate nonproliferative and severe nonproliferative or proliferative. These 2 groups were compared statistically with T test inbetween and between the normals. Relationship between, age, sex, duration of DM, HbA1c levels, HbA1c percents of cases and corneal

(*) Doç. Dr., Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şef Yardımcısı

(**) Asistan Dr., Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi

(***) Doç. Dr., Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şef

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.10.2001

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 14.11.2001

Kabul Tarihi: 11.12.2001

thickness was investigated with SPSS 8,0 statistical program, with single regression and multiple regression analyses.

Findings: Corneal thickness of type II DM cases were found statistically different meaningful ($p<0,01$), from normal cases. Difference between the groups with retinopathy was statistically meaningless. With single regression analysis, relationship between sex, presence of DM, HbA1c level, HbA1c percent and corneal thickness was statistically meaningful in high degree ($p<0,0001$). With multiple regression analysis, effects of sex and HbA1c percents on corneal thickness were found statistically meaningful in high degree ($p<0,0001$).

Results: Male sexuality, presence of DM, HbA1c level, HbA1c percent were effective factors in increase in corneal thickness of diabetic patients. Diabetic men have thicker corneas than diabetic women. As HbA1c percent increases, the corneal thickness increases.

Key Words: Type II DM, corneal thickness

GİRİŞ

Diabetes Mellituslu hastalarda bir travma sonucu kornea epitelinde iyileşmede gecikme, ön segment cerrahilerinden sonra kornea ödeminin ortaya çıkışı gibi istenmeyen özelliklerin bulunması bu konudaki çalışmalara yol açmıştır (1-3). Konuyla ilgili olarak diabetin tipinin, süresinin ve retinopatinin evresinin endotel fonksiyonu ve kornea kalınlığı üzerine etkisini araştıran çalışmalar mevcuttur (1-7).

Bu çalışmada da Tip II diabetli olguların cinsiyeti, diabetik retinopati tipleri, HbA1c miktarları ve HbA1c yüzdeleri ile kornea kalınlıkları arasındaki ilişki istatistiksel olarak araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

2001 Ocak-Mayıs ayları arasında Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Retina Biriminde takip edilen ve daha önceden diabet tanısı konmuş olan 59 olgunun 117 gözü ile kontrol grubu olarak diabetli olmayan sağlıklı 20 olgunun 40 gözü çalışma kapsamına alındı.

Olguların aynı yaş grubunda olmalarına dikkat edildi. Glukomlu ve ön segment ameliyatı geçirmiş olan olgular çalışmaya alınmadı.

Olguların rutin göz muayenesini takiben 90 D, 78 D ve Goldmann 3 aynalı lens ile fundus muayeneleri tamamlandı. Diabetli olgular fundus bulgularına göre hafif ya da orta derecede nonproliferatif ve ciddi nonproliferatif ya da proliferatif diabetik retinopatili olmak üzere iki gruba ayrıldı. Retinopatisi bulunmayan diabetli olgu sayısı yetersiz olduğundan çalışmaya alınmadı. Bu iki grubun kornea kalınlık ölçümleri istatistiksel olarak kıyaslandı. Olgular yaş, cinsiyet ve anamnezden öğrenilen diabet süresi, HbA1c miktarları, HbA1c yüzdeleri ve

santral kornea kalınlık değerleri (pakimetri değerleri) kaydedildi. Olguların pakimetri değerleri, Paradigm Model P 55 cihazı ile her zaman aynı kişi tarafından kornea santralinden 3'er ölçümün ortalaması alınarak elde edildi. Değişkenlerin istatistiksel çalışmasında SPSS 8,0 programında bağımsız T testi kullanıldı. Bu test ile normal olgulardan oluşan kontrol grubu ile diabetli olguların yaş, diabet süreleri ve erkek-kadın oranları kıyaslandı. Cins, diabetin varlığı, HbA1c miktarı, HbA1c yüzdesi ve yaş SPSS 8,0 programında tek regresyon ve çoklu regresyon analizi ile pakimetri değerleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak irdelendi.

BULGULAR

Pakimetri değerleri kıyaslanan olguların özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. İki grup kıyaslandığında yaş, diabet süresi, erkek-kadın oranı arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark yoktur ($p > 0,05$). Her iki diabetik retinopatili grubun pakimetri değerleri kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha kalın idi ($p < 0,01$). Retinopatili grupların kendi aralarındaki pakimetrik değer farkları ise istatistiksel açıdan anlamsızdı ($p > 0,05$). HbA1c miktarları ve HbA1c yüzdeleri incelendiğinde diabetli olguların HbA1c miktarları ve HbA1c yüzdeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0,01$). Hafif ya da orta derecede nonproliferatif diabetik retinopatili grup ile ciddi nonproliferatif ya da proliferatif diabetik retinopatili grup arasında HbA1c miktarı ve HbA1c yüzdesi açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 2-3). SPSS 8,0 istatistik programında tek regresyon analizine göre kornea kalınlığını etkileyen faktörler incelendiğinde cinsiyetin, diabetin varlığının HbA1c miktarının ve HbA1c yüzdesinin istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bir şekilde kornea kalınlığını etkilediği görülmektedir (Tablo 4). Diabetli erkeklerin ve kadınların kornea kalınlıkları ise Tablo 5'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Pakimetri ölçümleri kıyaslanan olguların özellikleri

Özellikler	Kontrol n=40 göz	Hafif-orta şiddette Diabetik retinopati n=71 göz	Ciddi nonproliferatif yada proliferatif retinopatiler n=46 göz
Yaş	60.16 ± 6.43 (51-74)	60.97 ± 8.65 (43-79)	56.41 ± 10.03 (43-74)
Diabetin süresi (yıl)	-	11.83 ± 7.29	12.78 ± 6.38
Erkek-kadın oranı	7 / 13	14 / 22	7 / 16
Pakimetri değeri ortalamaları (µm)	538.15 ± 33.27 (450-600)	558.2 ± 39.72 (450-636)	568.3 ± 34.13 (510-640)

Tablo 2. Olguların HbA1c miktarları

Kontrol n=40 0.55 ± 0.16	Hafif-orta şiddette Diabetik retinopati n=71 göz 1.45 ± 0.65	P<0.01
Kontrol n=40 0.55 ± 0.16	Ciddi nonproliferatif yada proliferatif retinopatiler n=46 göz 1.51 ± 0.61	P<0.01
	P>0.05	

Tablo 3. Olguların HbA1c yüzdeleri

Kontrol n=40 3.83 ± 0.62	Hafif ya da orta şiddette Diabetik retinopati n=71 göz 9.91 ± 4.58	P<0.01
Kontrol n=40 3.83 ± 0.62	Ciddi nonproliferatif ya da proliferatif retinopatiler n=46 göz 11.18 ± 4.38	P<0.01
	P>0.05	

Yaş, gruplar arasında farklı olmadığı için etkisiz bir faktör olarak izlenmektedir. Bu çalışmada yaş faktörü bir değişken olmaktan çıkarılmıştır. Gerçek etkili faktörün tespiti için çoklu regresyon analizinde kornea kalınlığı ile ilişkili faktörler tekrar ele alınarak incelendiğinde ise erkek cinsiyetinin ve HbA1c yüzdesinin istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bir şekilde etkilediği tespit edilmiştir (Tablo 6).

Bu çalışmadaki istatistiksel bulgulara göre diabetik erkeklerin korneaları diabetik kadınların kornealarından daha kalındır. HbA1c yüzdesi arttıkça kornea kalınlığı artmaktadır.

TARTIŞMA

Kornea endotelinin fonksiyonunu klinik olarak değerlendirebilmek için günümüzde kornea kalınlık ölçümü kullanılan bir yöntemdir. Hiperglisemide kornea endotelinin Mg⁺⁺ATPaz ve Na⁺/K⁺ ATPaz aktiviteleri ve kornea kalınlığı arasında kompleks dinamik bir etkileşim vardır (4).

Hipergliseminin kornea hidrasyonuna etkisini araştıran tavşan çalışmasında 10 haftalık hiperglisemiyi takiben kornea kalınlığının arttığı ve stres altında stromal hidrasyonun düzeltilemediğini gösteren çalışmada, tavşan endotel dokularında Na⁺/K⁺ ATPaz aktivitesinde

azalma olduğu ölçümlerde gösterilmiş ve korneal kalınlaşma, endotel sıvı pompasındaki bozulmaya bağlanmıştır (8). Endotel morfolojisinin çalışmasında hegzagonal hücrelerde azalma gözlenmesine rağmen, stres olmadıkça endotel disfonksiyonunun gözlenmediğini bildirmişlerdir (4). Endotel hücre dansitesi yönünden ve distrofik değişiklikler açısından normalden farklı olmadığını bildiren çalışmalar vardır (7). Speküler mikroskop ile yapılan çalışmada polimegatzim, kornea kalınlığında artış ve kornea otofloresansının Tip I diabetiklerde Tip II diabetiklerden daha ciddi boyutta olduğu gösterilmiştir.

Tip II diabetiklerdeki değişimler, yaşlarının da ileri oluşuna bağlanmıştır (9). Tip I diabetiklerde önemli bir farklılık olmadığını bildiren çalışmalar da vardır (4). Kornea endotel fonksiyonunu değerlendirmek üzere permeabilite ölçümü için fluorofotometrik bir çalışmada retinopatinin ciddiyeti ile ilişkili olarak korneal ödemin arttığı gösterilmiştir (10). Diabetik retinopati olguların speküler mikroskopla değerlendirilmesinde, ciddi retinopati ile beraber kornea endotel morfolojisinde bozulma olduğu gösterilmiştir (3,4,9). Kornea kalınlığı ile retinopati arasında ilişki göstermeyenler (11), buna karşılık diabetin korneayı kalınlaştırdığını gösteren çalışmalar da vardır (6,7,10). Korneal kalınlaşma için retinal proliferasyonların değil, diabetin mevcudiyetinin önemli olduğunu vurgulayan çalışmalar da vardır (12). Retinopatili

Tablo 4. Tek regresyon analizinde kornea kalınlığı ile ilişkili faktörler

Kornea kalınlığını etkileyen faktörler	Korelasyon katsayısı	P değeri
Cins	25.3	< 0.001
Diabetin varlığı	27.6	< 0.0001
HbA _{1c} miktarı	31.7	< 0.0001
HbA _{1c} yüzdesi	32.2	< 0.0001
Yaş	4.9	0.542

Tablo 5. Diabetli erkek ve kadınların pakimetri değerleri

Cins (diabetli olgular)	Kornea kalınlık ortalamaları (µm)
Erkek	575.75 ± 30.0
Kadın	556.05 ± 36.52

olguların normallerden ve retinopatisiz olgulardan daha kalın korneaya sahip olduklarını, retinopatili olgular arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada diabetli olguların santral kornea kalınlıklarının kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha kalın olduğu, ancak diabetli olgular kendi arasında karşılaştırıldığında santral kornea kalınlıkları arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ayrıca santral kornea kalınlığı artışına benzer şekilde diabetli olguların HbA_{1c} miktar ve HbA_{1c} yüzdelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ancak diabetli grupların HbA_{1c} miktar ve HbA_{1c} yüzdelerinin arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

Diabetli olgularda endoteldeki glukoz metabolizmasındaki değişimlere bağlı oluşan biyokimyasal değişimler sonucunda endotel hücre fonksiyonundaki azalma neticesinde korneal kalınlışmanın olduğu ileri sürülmektedir (10). Diabetli olgularda, hücre içindeki glukoz metabolizmasının indirekt ve direkt oksidasyonu için gerekli olan insülinin yetersizliği söz konusu olduğundan nonenzimatik glikolizasyon ve sorbitol yolu sürmektedir. İndirekt oksidasyon olamayınca, hücre içi ATP depoları zayıflamakta ve direkt oksidasyon yürümeyince de nükleik asit metabolizması bozulmaktadır. Buna bağlı olarak da hücre çekirdeği fonksiyonları ve protein sentezi de bozulmaktadır. Hücre, stres oluşturan bir uyarı aldığıında bu hücre içinde veya yüzeyinde artması beklenen enzim miktarında artış olamayacaktır. Ayrıca nonenzimatik glikolizasyon sürdüğü için de pro-

Tablo 6. Çoklu regresyon analizinde kornea kalınlığı ile ilişkili faktörler

Kornea kalınlığını etkileyen faktörler	Korelasyon katsayısı	P değeri
Cins *	32.3	< 0.0001 *
Diabetin varlığı	9	0.325
Yaş	2.1	0.779
HbA _{1c} miktarı	15	0.446
HbA _{1c} yüzdesi *	46.1	0.025 *

tein glikasyonu da söz konusudur. Hücre içi protein yapısındaki maddelerin biyokimyası bozulmaktadır. Biryandan da sorbitol ve ketonlar hücre içinde artmaktadır. Sorbitol hücre içi ozmolariteyi de bozarak hücreleri tahrip eder (3,4,10,13,14). Oluşamayan ATP depoları da hücreyi oksidatif strese sokmaktadır. Na⁺/K⁺ ATPaz enzimi de ATP varlığında çalışabilmektedir. Bunlar bilinen metabolik değişimdeki patolojilerdir. Glukoz metabolizmasındaki bozukluğu gösteren bugün için HbA_{1c} miktar ve yüzde oranlarıdır. Bunlar günümüzde bilinen laboratuvar bulgularıdır. Kanaatimizce glisemi düzeyleri ile kornea geçirgenliğini etkileyen enzim faaliyetleri arasındaki patolojik ilişkiye bakarak diabetes mellitustaki patolojiyi bağdaştırmak doğru olmaz. Bu çalışmada tüm olguların HbA_{1c} miktar ve yüzde oranları tespit edilmiştir.

Bu fizyopatoloji zemininde düşünebiliriz ki, diabet yaşı ile birlikte uzun süreli şeker kontrolsüzlüğü ve insülin eksikliği sebebiyle patoloji yerleşmiş olacaktır. Bu çalışmada olguların yaşları ve diabet süreleri arasında fark yoktur. Diabetli olguların HbA_{1c} miktarları kendi aralarında istatistiksel olarak farksızdır. Ama normal kişiden ileri derecede istatistiksel açıdan fark göstermektedir. Kornea kalınlıkları açısından ise diabetli olgular normal olgulardan anlamlı şekilde daha kalındır (p<0,01).

Olgu gruplarında yaş, cinsiyet oranları farkı ve hastalık süreleri arasında istatistiksel açıdan fark olmayan bu çalışmanın istatistiksel bulgularına bakarak şunları söyleyebiliriz:

1. Hafif ya da orta derecede nonproliferatif diabetik retinopatili ve ciddi nonproliferatif ya da proliferatif diabetik retinopatili gruplar ile diabeti bulunmayan sağlıklı olgulardan oluşan kontrol grubu, santral kornea kalınlığı açısından karşılaştırıldığında diabetli olguların santral kornea kalınlıkları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kalın idi. Retinopati tipinin diabetli

olguların santral kornea kalınlıkları üzerindeki etkisi araştırıldığında hafif ya da orta derecede nonproliferatif diabetik retinopatili ve ciddi nonproliferatif ya da proliferatif diabetik retinopatili gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu bulgulara göre diabetli olguların santral kornea kalınlıkları üzerine retinopatilerinin bir etkisi olmadığı, öncelikle diabetli olmalarının önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

2. Tip II diabetli erkekler, Tip II diabetli kadınlardan daha kalın korneaya sahiptir. Diabetli erkeklerdeki kalınlık artışının, diabetli kadınlardaki artışlarda farkı, cinslere ait sayılar yeterli olmadığından istatistiksel olarak gösterilememiştir.

3. Tip II diabetli olgularda HbA1c miktarları önemli olmakla birlikte HbA1c yüzdesi arttıkça kornea kalınlığının arttığı gösterilmiştir. HbA1c yüzdesinin tespitinin önemi vurgulanmıştır.

Bulgulara dayanarak, diabetli olgulardaki kornea kalınlaşmasının hücrenin glukoz metabolizmasındaki bozukluğun şiddetlenmesi, devamlılığı oranında artmaktadır. Endotel hücreindeki uzun süreli metabolik bozukluğa dayalı biyokimyasal değişimler kornea kalınlığında artışa neden olmaktadır kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Közer L, Sezen F, Urgancıoğlu M, Türker G, Tuncer Z ve ark: Katarakt ameliyatı sonrasında kornea kalınlığı değişimleri: T. Oft. Gaz. 1984; 14: 45-49.
2. Yener AÜ, Doğan ÖK, Oğuz ET: Diabetli hastalara yapılan katarakt ameliyatının kornea kalınlığına etkisi: TOD Kış Semp. (Diabet ve göz). Konya: Ceylan ofset, 117, 1992.
3. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW, Edhelhauser HF, Schultz KJ: Corneal endothelial changes in Type I and Type II diabetes mellitus. Am. J. Ophthalmol. 1984; 98: 401-10.
4. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM: Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. Am J Ophthalmol 1992; 15;113:64-70.
5. Saini JS, Mittal S: In vivo assessment of corneal endothelial function in diabetes mellitus. Arch Ophthalmol 1996;114:649-653
6. Çekiç O, Totan Y, Hepşen İF, Bayramlar H, Aydın E: Tip 2 diabetli hastalarda kornea endotel fonksiyonunun ultrasonik pakimetre ile incelenmesi. T. Oft. Gaz; 30: 686-691, 2000
7. Busted N, Olsen T, Schmitz O: Clinical observation on he thickness and the corneal endothelium in diabetes mellitus. Br. J. Ophthalmol., 1981; 65: 687-690
8. Herse PR: Corneal hydration control in normal and alloxan-induced diabetic rabbits. Invest Ophthalmol Vis Sci 1990; 31:2205-13
9. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF: Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. Arch Ophthalmol 1996;114:9-14
10. Ravalico G, Tognetto D, Palomba M, Calderini S, Vattovani O: Corneal endothelial function in diabetes: a fluorophotometric study. Ophthalmologica 1994;208:179-8
11. Holden R, Shun-Shin GA, Brown NA: Central corneal light scatter in long term diabetics eye. 1994; 8: 44-5
12. Olsen T, Busted N: Corneal thickness in eyes with diabetic and nondiabetic neovascularisation. Br J Ophthalmol. 1981;65:691-3
13. O'neal M, Polse KA: Decreased endothelial pump function with aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986; 27:457-63.
14. Matsuda M, Awata T, Okashi Y, Inaba M, Fukuda M, Manabe R: The effects of aldose reductase inhibitor on the corneal endothelial morphology in diabetic rats. Curr Eye Res. 1987;6:391-7.