Regüle Olan ve Regüle Olmayan Diabetes Mellituslu Hastalarda Kuru Göz Parametrelerinin Karşılaştırılması

Funda DİKKAYA*, Pınar SULTAN*, Güzin İSKELELİ*

ÖZET

Amaç: *Diabetes mellitus hastalarında kan şekeri regülasyonunun kuru göz parametreleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.*

Gereç ve Yöntem: *Randomize, prospektif olarak tasarlanan çalışmada 40 diyabetik hastanın 80 gözü, hastaların glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerine göre 2 grupta değerlendirildi. Grup 1; HbA1c değerleri %6,5'in üzerinde olan 20 hastayı içerirken, Grup 2; HbA1c değeri %6,5'in altında olan 20 hastadan oluşmaktaydı. Gözyaşı ve oküler yüzey Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), gözyaşı ozmolaritesi ve kornea duyarlılığı ölçümleri ile değerlendirildi. Grup 1 ve Grup 2 arasındaki istatistiksel fark Student-t test ile değerlendirildi.*

Bulgular*: Ortalama Schirmer test değerleri Grup 1' de 11,92±6,09 mm, Grup 2'de ise 12,45±7,61 mm olarak saptandı. Ortalama GKZ Grup 1' de 7,02±3,19 sn, Grup 2'de ise 7,15±3,71 sn idi. Schirmer testi ve GKZ açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ortalama gözyaşı ozmolarite değeri Grup 1'de Grup 2'den daha fazla saptanırken (sırasıyla 293,1±11,67 mOs, 289,38 ±6,77 mOs) aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 1'in ortalama kornea duyarlılık skoru merkezde 53±4,7 mm, alt kadranda 52,1±5,4 mm iken Grup 2'nin değerleri sırasıyla 56±4,7 mm ve 56±4,2 mm olarak saptandı. Kornea duyarlılık skoru hem merkez hem de alt kadranda Grup 1'de Grup 2'ye kıyasla anlamlı olarak azalmış bulundu (sırasıyla p=0,003, p=0,001).*

Sonuç: *Diyabet ve oküler yüzey sorunları birliktelik gösteren durumlardır. Bu çalışmada HbA1c değerleri ile Schirmer testi, GKZ, gözyaşı film tabakası ozmolarite değerleri arasında bağlantı saptanmazken; artmış HbA1c değerlerinin kornea duyarlılığında azalmaya yol açtığı saptanmıştır.*

Anahtar Kelimeler: *Diabetes mellitus, Kornea, Kuru göz sendromu*

Comparison of Dry Eye Parameters Between Well and Poorly Regulated Patients with Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Objective: *To investigate the effects of regulation of blood glucose level on dry eye parameters in patients with diabetes mellitus.*

Material and Method: *Eighty eyes of 40 patients with diabetes mellitus were evaluated in two different groups according to glycated hemoglobin (HbA1c) values in this randomized prospective study. Group 1 consisted of 20 patients with HbA1c higher than 6.5% and group 2 consisted of 20 patients with HbA1c lower than 6.5%. The tear film was evaluated with Schirmer test, tear break up time (TBUT), tear film osmolarity and corneal sensitivity values. Statistical analysis was performed by Student's t test.*

Results: *Mean Schirmer test value was 11.92±6.09 mm in group 1 and 12.45±7.61 mm in group 2. Mean TBUT was 7.02±3.19 s in group 1 and 7.15±3.71 s in group 2. There was no statistically significant difference in Schirmer test and TBUT values between group 1 and 2. Mean tear film osmolarity value in Group 1 was higher than Group 2 (293.1±11.67, 289.38 ±6.77 mOs respectively) but the difference was not statistically significant. Mean central corneal sensitivity was 53±4.7mm, mean inferior corneal sensitivity was 52.1±5.4 mm in group 1 and 56±4.7 mm,56±4.2 mm respectively in group 2. Corneal sensitivity was reduced significantly both central and inferior corneal area in Group 1 compared to Group 2 (p=0.003, p=0.001 respectively).*

Conclusıon: *Diabetes mellitus and ocular surface problems appear to have a common association. In this study there was no correlation among HbA1c and Schirmer test, TBUT and tear film osmolarity but the increased HbA1c values caused decreasing in corneal sensivity.*

Keywords: *Diabetes mellitus, Cornea, Dry eye syndrome*

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul*
Yazışma Adresi: Funda Dikkaya, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İstanbul. e-posta: fundadikkaya@hotmail.com
Geliş Tarihi: 24.02.2014 Kabul Tarihi: 08.09.2014
: Bu çalışma 17-21 Kasım 2012 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenmiş olan TOD 46. Ulusal Kongresi'nde sözel olarak tebliğ edilmiştir. Teşekkür: İstatistiksel analiz değerlendirmesindeki yardımları için Dr. Şükrü Aras'a teşekkür ederiz.

Giriş

Diabetes mellitus hiperglisemi ile karakterize dünya üzerinde en sık rastlanan metabolik hastalıktır ve 20-74 yaş arasında körlüğün en sık sebeplerinden birisidir.[1] Diabetes mellitusun katarakt ve retinopati başta olmak üzere birçok oküler komplikasyona sebep olduğu çok eski yıllardan beri bilinmekteyken, kuru göz ve oküler yüzey hastalıkları ile ilişkisi sonraki yıllarda daha iyi anlaşılmıştır.[2-4] Bu hastalarda yüzeyel noktasal keratopati, nörotrofik keratopati, persistan epitelyal defekt, tekrarlayan kornea erozyonu, yara

iyileşmesinde gecikme, artmış mikrobiyal keratit riski gibi kornea problemleri görülür. Kuru göz bu problemlere önemli bir zemin hazırlayıcıdır.[5] Yapılan çalışmalarda diyabet hastalarında kuru gözün insidansı yaklaşık %50 olarak bildirilmiştir.[6,7]

Kuru göz çalışma grubunun 2007 yılında yaptığı son tanımlamaya göre kuru göz, gözde rahatsızlık hissi, görme bozukluğu gibi semptomlara sebep olabilen ve gözyaşı film stabilitesinde bozukluk ile oküler yüzeyde hasara yol açabilen çok faktörlü bir hastalıktır. Gözyaşı film tabakası ozmolaritisinde artış ve oküler yüzey enflamasyonu kuru göze eşlik etmektedir.[8]

Uyanık durumda lakrimal bez sekresyonunun büyük bölümü nazolakrimal pasaj ve gözden gelen trigeminal duyusal uyarılar sonucu gerçekleşir. Bu duyusal uyaranlarda azalma refleks sekresyonu ve göz kırpma sayısını azaltarak buharlaşmada artışa yol açar ve kuru göze neden olur.[8] Diyabet hastalarında kornea duyarlılığında azalma literatürde gösterilmiştir.[3,9]

Diyabet, blefarit sıklığını artırabilen olası bir faktördür. Hipergliseminin enflamatuvar cevabı zayıflatıp kapaklara bakteri invazyonunu kolaylaştırarak blefarite yol açabileceği belirtilmiştir.[10]

HbA1c, diabetes mellitusun tanı ve izleminde kullanılan standart bir yöntemdir. Çalışmalarda yüksek HbA1c değerlerinin daha yüksek oranda kuru göz sendromuna yol açtığı bildirilmiştir.[6,11]

Çalışmamızın amacı; diabetes mellitus hastalarında kan şekeri regülasyonunun kuru göz parametreleri üzerine olan etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Randomize, prospektif olarak tasarlanan çalışmada yaş ortalaması 56±9 (23-81) olan, yirmi biri kadın, on dokuzu erkek toplam kırk diyabetik hastanın seksen gözü değerlendirildi. Çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. Diabetes mellitus tanısı endokrinolojik muayene sonrasında iç hastalıkları bölümü tarafından konulmuştu.

Kornea, konjunktiva ve kapak hastalığı bulunan, kontakt lens kullanma ya da topikal tedavi öyküsü olan, oküler yüzeyi etkileyebilecek ek sistemik hastalığı ya da sistemik ilaç kullanım öyküsü bulunan, göz ameliyatı ya da lazer tedavisi uygulanan, sigara kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerine göre 2 gruba ayrıldı. Grup 1; HbA1c değerleri %6,5'in üzerinde olan 20 hastayı içerirken, Grup 2; HbA1c değeri %6,5'in altında olan 20 hastadan oluşmaktaydı. Gözyaşı ve oküler yüzey Schirmer testi, GKZ, gözyaşı tabakası ozmolaritesi ve kornea duyarlılığı ölçümleri ile değerlendirildi.

Tüm hastalar biyomikroskopik muayenede, kirpiklerde kepeklenme, kapak kenarlarında çentiklenme, yağlı salgı birikimi gibi blefarit bulguları yönünden değerlendirildi. Schirmer testi topikal anestezik damla damlatılmadan, standart Schirmer test kağıdı korneadan uzak olacak şekilde alt forniksin 1/3 dışına yerleştirilerek yapıldı. Beş dakika sonunda kağıt kaldırıldı ve ıslanan miktar milimetrik skala ile ölçülerek sonuç belirlendi. On milimetre altı patolojik kabul edildi.

Gözyaşı kırılma zamanı ölçümü için floreseinli kağıt serum fizyolojik ile ıslatılarak, alt fornikse değdirildi. Hastadan üç kere göz kırpması ve daha sonra göz kırpmadan düz karşıya bakması istendi. Biyomikroskopta kobalt mavisi ışığı ile kornea üzerindeki gözyaşı tabakası incelendi ve korneada floresein ile boyanmanın kaybolduğu siyah noktasal alanlar oluşana kadar geçen süre kaydedildi. Test üç kere tekrarlanarak ortalama süre kaydedildi. On saniye altı patolojik kabul edildi.

Schirmer ve GKZ ölçümünün yol açabileceği ozmolarite değişiminden etkilenmemek için hastalar ertesi gün çağırılarak ozmolarite ölçümü yapıldı. Bunun icin Tear-Lab ozmolarite cihazının (Tear Lab Corporation, San Diego,CA,USA) probuna takılan tek kullanımlık test kartı ile alt kapak dış kenarındaki menisküsten otomatik olarak 50 nL'den daha az gözyaşı örneği alınarak kantitatif ozmolarite değeri ölçüldü. Tüm ölçümler iki kez tekrar edilerek ortalamaları alındı. 275-400 mOs aralığında ölçüm yapan Tear-Lab ozmolarite cihazı için 308 mOs ve üstü ölçümler kuru göz olarak kabul edilmektedir.[12]

Kornea duyarlılığı Cochet ve Bonnet estezyometresi ile ölçüldü. Naylon filamanın ucu önce kornea merkezine sonra kornea alt kadranına, hasta filamanın dokunduğunu hissedene kadar filaman boyu kısaltılarak uygulandı. Hastanın hissettiği noktadaki filaman boyu milimetre olarak kaydedildi.

Grup 1 ve Grup 2 arasındaki istatistiksel fark Student-t test ile değerlendirildi ve p değeri 0,05'in altındakiler anlamlı olarak kabul edildi.

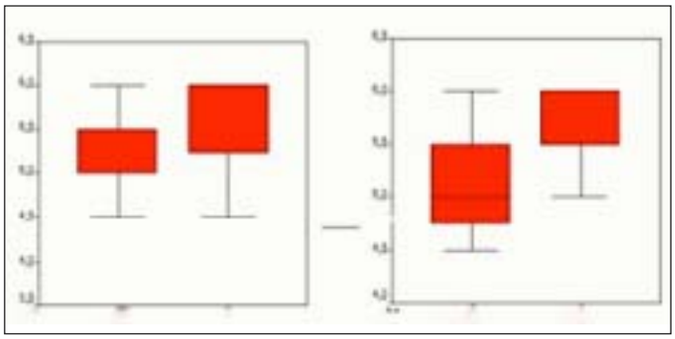
Bulgular

Grup 1, yaş ortalaması 56,05±11,95 (23-71) olan 10 kadın ve 10 erkek hastadan oluşmaktayken, Grup 2, yaş ortalaması 56,90±9,43 (39-81) olan 9 erkek ve 11 kadından oluşmaktaydı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,804, p=1,000). Grup 1'de ortalama Schirmer testi değeri 11,92 ±6,09 mm, grup 2'de 12,45±7,61 mm olarak ölçüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,747). Grup 1'de hastaların %50'sinde, Grup 2'de hastaların %42,5'inde, tüm hastaların ise %46'sında Schirmer testi 10 mm altında patolojik olarak saptandı. Grup 1'de ortalama GKZ 7,02 ± 3,19 sn, Grup 2'de 7,15 ± 3,71 sn idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,872) fakat Grup 1'deki hastaların %87,5'inde, Grup 2'dekilerin ise %80'inde, tüm hastaların ise %83,3'ünde GKZ 10 saniyenin altında patolojik olarak saptandı. Ortalama ozmolarite değerleri Grup 1'de 293,1±11,67 mOs iken Grup 2'de 289,38± 6,77 mOs olarak ölçüldü. Ortalama ozmolarite değerleri her iki grupta kuru göz için sınır değeri kabul edilen 308 mOs'ün altında saptandı. Ortalama ozmolarite değerleri kötü regüle olan Grup 1'de, iyi regüle olan Grup 2'ye göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,087). Ortalama kornea duyarlılığı değerleri Grup 1'de kornea merkezinde 53±4,7 mm, kornea alt kadranında 52,1±5,4 mm iken, Grup

2'de merkezde 56 ± 4,7mm, alt kadranda 56 ± 4,2 mm bulundu. Kötü regüle olan Grup 1'de hem merkezde hem de alt korneada yapılan kornea duyarlılığı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla p=0,003 ve p=0,001) (Tablo 1, Şekil 1).

Hastaların tamamına blefarit de eşlik etmekteydi.

Şekil 1: Grup 1 ve Grup 2'nin merkezi ve alt kadran kornea duyarlılığı



Grup 1 Grup 2
Merkezi kornea duyarlılığı
(p= 0,003)

Grup 1 Grup 2
Alt kadran kornea duyarlılığı
(p= 0,001)

Tartışma

Diyabetik hastalarda gözyaşı film tabakası parametreleri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir ve çıkan sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Yapılan bir çalışmada diyabetik hastaların %48,85'inde Schirmer testi 10 mm'in altında, GKZ ise % 32,56 'sında 10 sn'nin altında saptanmıştır.[13] Başka bir çalışmada ise diyabetik hastaların %64,9'unda GKZ, %23,4 ünde ise Schirmer testi anormal saptanmıştır.[11] Uyanık ve ark.[14] ise yine diyabet tanılı hastalarla yaptıkları çalışmalarında hastaların %25'inde Schirmer testini, %73' ünde ise GKZ'yi normal sınırların altında saptamışlardır. Ergin ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarında diyabetik hasta grubunda GKZ %33,1 oranında 10 sn'nin altında saptanırken, bazal gözyaşı salınımının değerlendirildiği anestezili Schirmer testi %37,7 oranında 10 mm'nin altında tespit edilmiştir.[15] Bizim çalışmamızda da tüm hastaların %46'sında Schirmer testi değeri 10 mm'in altında, GKZ ise %83,3'ünde 10 sn'nin altında saptanmıştır. Fakat hastaları diyabet regülasyonunun durumuna göre kıyasladığımızda GKZ ve Schirmer testi yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.

Diyabet hastalarında azalmış kornea duyarlılığına bağlı olarak refleks gözyaşı salınımının da azalması beklenir. Goebbels'ın[2] yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında bazal gözyaşı salınımında fark izlenmezken, refleks gözyaşı salınımının anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir. Seifart ve ark.'nın[6] yaptığı çalışmada ise diyabet hastalarının %26'sında, kontrol grubunun ise %6'sında bazal sekresyon 5 mm altında bulunmuştur. Akıncı ve ark.'nın[16] diyabetik hastaları normal popülasyonla karşılaştırdıkları çalışmalarında bazal gözyaşı salınımları arasında fark saptanmazken, refleks gözyaşı üretimi diyabetik hasta grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Kızıloğlu ve ark.[17] ise on yılın üzerinde diyabeti olan hasta grubuyla yaptıkları çalışmalarında hem bazal hem refleks gözyaşı üretimini sağlıklı gruba kıyasla düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise Schirmer testi ile refleks gözyaşı salınımını değerlendirdiğimizde iki grup arasında anlamlı fark izlemedik. Kornea duyarlılığının kötü regüle grupta anlamlı olarak azalmasına rağmen GKZ ve Schirmer testlerinin gruplar arasında farklılık göstermemesi testlerin düşük güvenilirliğe ve duyarlılığa sahip olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Kuru göz hastalığı tanısında gözyaşı ozmolaritesi ölçümü altın standart bir yöntemdir. Artmış gözyaşı ozmolaritesi enflamasyonu tetikleyerek kuru gözün patolojisinde rol oynar.[8] Diyabet hastalarında azalmış gözyaşı üretimi ve laktoferrin, IgA, albumin, lizozim gibi gözyaşı bileşenlerindeki artış sonucu gözyaşı ozmolaritesi artmaktadır.[3,11,18] Sağdık ve ark.[19] diyabet hastalarını sağlıklı kişilerle kıyasladıkları çalışmalarında uzun dönem ve kötü metabolik kontrol ile giden hastalarda gözyaşı film tabakası ozmolaritesini daha yüksek saptamışlardır. Biz ise çalışmamızda ortalama ozmolarite değerlerini kötü regüle grupta (Grup 1) iyi regüle olan gruba (Grup 2) göre daha yüksek bulmamıza rağmen aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmadık.

Diyabet hastalarında lakrimal bezdeki otonom nöropati ve mikrovasküler hasar lakrimal bez fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Korneada meydana gelen duyusal nöropati de kuru göz patolojisinde rol oynayan diğer bir faktördür.[11] Literatürde kornea duyarlılığında azalmaya neden olduğu düşünülen mekanizmalar, anormal glikoz metabolizması nedeniyle aktive poliol yoluyla korneanın sinir hasarı,[20] lipid ve aminoasitlerin değişen metabolizması, vasküler yetersizlik, süperoksit tarafından indüklenen serbest radikallerde artış, aksonal transportta ve nörotropizmde azalmadır.[21] Konfokal mikroskopi ile yapılan çalışmalarda diyabet hastalarında subbazal sinir pleksusunda yapı bozukluğu bildirilmiştir.[22,23] Özellikle kötü metabolik kontrollü ve periferik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda kornea duyarlılığının daha fazla azalmış olduğu gösterilmiştir.[3] Seifart ve ark.[6] 92 hasta üzerinde yaptıkları kontrollü çalışmada yüksek HbA1c değerleri ile kuru göz sendromu arasında bağlantı bulmuşlardır. Kırk bir adet tip 2 diyabet hastasının dahil edildiği bir çalışmada zayıf metabolik kontrol, oküler yüzey hastalığı için risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir.[24]

Tablo 1: Grup 1 ve Grup 2'nin Schirmer, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı ozmolaritesi, kornea duyarlılığı ortalama değerleri ve p değerleri

	Schirmer (mm)	GKZ (sn)	Gözyaşı Ozmolaritesi (mOs)	Kornea duyarlılığı (merkez/alt kadran) (mm)
Grup 1	11,92±6,09	7,02 ± 3,19	293,1 ± 11,67	53±4,7/52,1±5,4
Grup 2	12,45±7,61	7,15 ± 3,71	289,38 ± 6,77	56±4,7/56±4,2
p	0,747	0,872	0,087	0,003*/0,001*

**p değeri < 0,005. GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı*

Yoon ve ark.[11] yaptıkları çalışmada da kötü metabolik kontrolü olan diyabetik hastalarda kornea duyarlılığının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Doğru ve ark.[3] tarafından yapılan çalışmada ise, kötü metabolik kontrolü olan ve periferik nöropatinin eşlik ettiği hastalarda azalmış kornea duyarlılığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda diyabetin kötü regüle olduğu grupta regüle gruba kıyasla kornea duyarlılığını anlamlı olarak düşük saptadık.

Araştırmalarda hipergliseminin nötrofil ve makrofajların kemotaksisini, yapışma ve fagositoz fonksiyonlarını zayıflatarak bakteri invazyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Kesin olmamakla birlikte bu durumun blefarit patofizyolojisinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir.[10,25] Literatürde bu konuda yapılmış yeterli sayıda yayın olmamasına rağmen, bizim çalışmamızda tüm hastalara blefaritin eşlik ettiğini saptadık.

Sonuç olarak diyabet ve oküler yüzey sorunları birliktelik gösteren durumlardır. Kötü metabolik kontrol, diyabet hastalarında gözyaşı film tabakası ve oküler yüzey hastalıkları açısından bir risk faktörüdür. Bu çalışmada tüm hastaların yarısına yakın değerde Schirmer testi, çok daha fazla değerde GKZ patolojik sınırın altında saptanırken, hastalar bu değerler açısından regülasyon durumlarına göre karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır. Gözyaşı film tabakası ozmolarite değerleri regülasyonun kötü olduğu grupta iyi olan gruba göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Artmış HbA1c değerlerinin ise kornea duyarlılığında anlamlı düzeyde azalmaya yol açtığı saptanmıştır. Bu yüzden diabetes mellitus hastalarının ön segment açısından da dikkatli değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Harrison TR. Diabetes Mellitus. In: Branwal E, Fauci S, Kasper D, Hauser LS, L Longo D, Jameson JL, Eds. Harrison Principle of Internal Medicine (15th ed). New York; Mc Grow-Hill 2001:2121.
2. Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. Br J Ophthalmol 2000;84:19-21.
3. Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Ophthalmology 2001;108:586-92.
4. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Dry eye in diabetic patients. Am J Ophthalmol 2005;139:498-503.
5. Herse PR. A review of manifestations of diabetes mellitus in the anterior eye and cornea. Am J Optom Physiol Optics 1988;65: 224-30.
6. Seifart U, Strempel I. The dry eye syndrome and diabetes mellitus. Ophthalmologe 1994;91:235-9.
7. Manaviat MR, Rashidi M, Ardekani MA, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic in type 2 diabetic patients. BMC Ophthalmol 2008;8:10. doi:10.1186/1471-2415-8-10.
8. DEWS Definition and Classification. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop. Ocul Surf 2007;5:75-92.
9. Inoue K, Kato S, Ohara C, Numaga J, Amano S, Oshika T. Ocular and systemic factors relevant to diabetic keratoepitheliopathy. Cornea 2001;20:798-801.
10. Ghasemi H, Gharebaghi R, Heidary F. Diabetes as a possible predisposer for blepharitis. Can J Ophthalmol 2008;43:485.
11. Yoon KC, Im SK, Seo MS. Changes of tear film and ocular surface in diabetes mellitus. Korean J Ophthalmol 2004;18:168-74.
12. TearLab™ ozmolarite sistem kullanıcı el kitabı 2009.p.7.
13. Figueroa Ortiz L.C. Study of tear function and the conjunctival surface in diabetic patients. Arch Soc Esp Oft 2011;86:107-12.
14. Uyanık FY, Çetin EN, Yaylalı V, Avunduk AM, Yıldırım C. Diyabetik hastalarda oküler yüzey sağlığı ve kuru göz. T Klin J Ophthalmol 2011;20:204-11.
15. Ergin A, Bayraktar MZ, Yıldırım RC. Tip II Diabetes Mellitus Hastalarında Gözyaşı Fonksiyonları. Ret-vit 2001;9:37-44.
16. Akıncı A, Acaroğlu G, İleri D. diyabetik hastalarda refleks ve bazal gözyaşı salınımı ve gözyaşı filmi stabilitesi. T Klin J Ophthalmol 2007;16:88-91.
17. Kızıloğlu TG, Kızıloğlu M, Erdal S. On yıl diyabeti olan hastalarda gözyaşı salınımı ve gözyaşı film stabilitesi. MN Oftalmoloji 2010;17:234-7.
18. Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, Augustin AJ, Pfeiffer N. Changes in the tear proteins of diabetic patients. BMC Ophthalmol 2002; 2: 4. doi:10.1186/1471-2415-2-4.
19. Sagdik HM, Tetikoglu M, Ucar F, Ugurbas SC,Ugurbas SH. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. Ophthalmic Res 2013;50:1-5.
20. Kador PF, Kinishita JH. Role of aldose reductase in the development of diabetes associated complications. Am J Med 1985;79:8-12.
21. Feldman EL, Stevens MJ, Greene DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. Clin Neurosci 1997;4:365-70.
22. Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2010;248:1307-12.
23. De CS, Ranno S, Carini E, Fogagnolo P, Ceresara G. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an in vivo confocal study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50: 5155-8.
24. Ozdemir M, Buyukbese MA, Cetinkaya A, Ozdemir G. Risk factors for ocular surface disorders in patients with diabetes mellitus. Diabetes Researh and Clinical Practice 2003;59:195-9.
25. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med 1997;14:29-34.