



### PROF. DR. AHMET ÖZER

*Dr. Özer, 19.07.1965 tarihinde Sandıklı'da doğdu. İlkokulu Ankara'da, Ortaokulu Diyarbakır'da, Liseyi Eskişehir'de bitirdi. 1988 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra mecburi hizmetini Konya'da yaptı. 1993 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Göz Hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladı. Askerlik hizmetini Konya Askeri Hastanesi'nde yaptıktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Öğretim Üyeliği görevine başladı. 1996 yılında Yardımcı Doçent, 2004 yılında Doçent, 2010 yılında Profesör oldu. Halen Anabilim Dalı Başkanlığı görevini yürütmektedir. Evli ve iki kız çocuğu sahibidir.*

**Correspondence:** M.D. Professor, Ahmet OZER  
Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of  
Ophthalmology, Eskişehir/TURKEY  
**Phone:** +90 535 748 99 64  
**E-mail:** aozer@ogu.edu.tr

### ÖZ

Pupilla otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. Bu yüzden, boyutu veya eylemleri de otonom sinir sistemi fonksiyonunu yansıtır. Pupillanın otonomik nöropatisi sistemik otonomik nöropati gelişiminin erken bir belirtisi olarak kabul edilir. Pupilla testleri otonom sinir sistemi işlevinin değerlendirilmesi için uygun ve kolay yöntemler sağlar. Otonomik sinir sitem rahatsızlıkları olan hastaların çoğu pupilla da sempatik veya parasempatik bozukluk belirtilerini gösterir ve bu belirtiler klinik belirtiler, pupillometrik ve farmakolojik testlerin bir arada kullanımı ile tespit edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabet, pupilla, otonom sinir sistemi.

### ABSTRACT

Pupil is innervated by autonomic nerve system. As a result, its dimension or actions well reflects the autonomic nervous system function. Pupillary autonomic neuropathy is considered an early symptom of the development of systemic autonomic neuropathy. Pupil tests present suitable and easy methods for evaluation of autonomic nervous system function. Most patients with autonomic nervous system disorders show data of sympathetic or parasympathetic deficits in the pupil, and these findings can be detected using a combination of clinical signs, pupillometric and pharmacological tests.

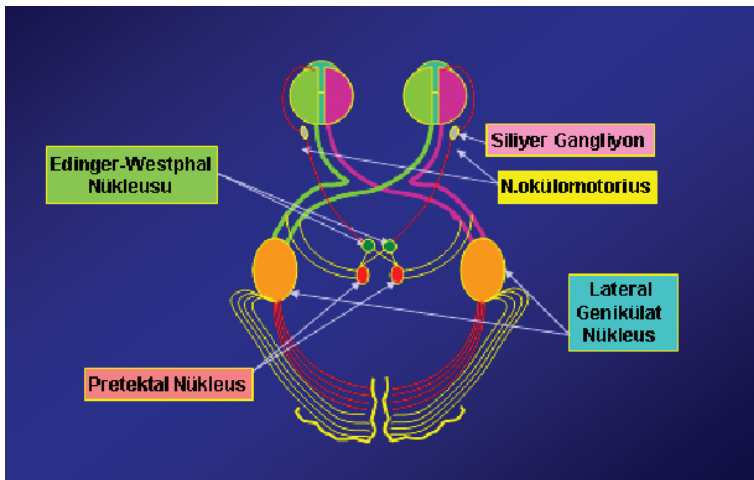
**Key Words:** Diabetes, pupil, autonomic nervous system.

## GİRİŞ

İrisin ortasında dairesel bir açıklık olan pupillanın hümör aközün arka kamaradan ön kamaraya geçişini sağlamak yanında göze giren ışık miktarını ayarlamak, odaklama derinliğini artırmak, sferik ve kromatik aberasyonları azaltmak gibi işlevleri vardır. Pupillanın çapı normal koşullarda 2-6 mm olup ortalama 3 mm'dir. Bebeklik döneminde pupilla daha küçük boyutlarda olup normal çapına yaklaşık 7-8 yaşlarında ulaşır. Yaşlılık döneminde ise iris stromasındaki atrofiyle bağlantılı olarak daha küçük boyutlarda olduğu gözlemlenir.<sup>1</sup> Pupillanın miyozis ve midriyazisinden iris stroması içerisinde yer alan kaslar sorumludur.

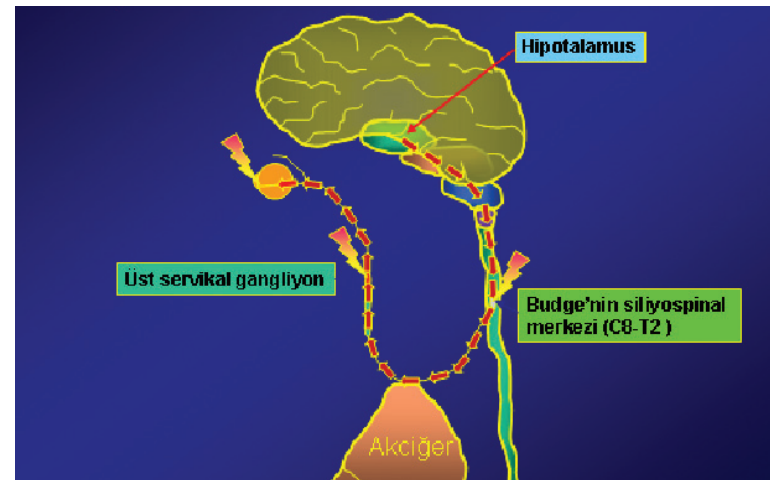
Bu kaslar iki ana grupta incelenirler. Pupillayı çepeçevre saracak şekilde iris stromasına yerleşmiş olan kas lifleri sirküler veya sfinkter lifler olarak isimlendirilir ve parasempatik innervasyonludurlar. Kasılmaları durumunda pupillada miyozis gelişir. Miyozise neden olan parasempatik lifler Edinger-Westphal nükleusundan başlayarak siliyer gangliyonda, siliyer gangliyondan başlayan lifler ise sirküler kaslarda sonlanır (Resim 1).

Diğer kas lifleri pupillaya dik olarak yerleşim gösteren radiyer (dilatatör) liflerdir. Bu lifler ise sempatik innervasyonlu olup pupillada midriyazise neden olurlar. Radyer kaslara sempatik uyarıları getiren sinir liflerinin başlangıç noktası posteriyör hipotalamustur.



Resim 1: İrisin parasempatik innervasyonu.

Bu bölgeden köken alan lifler mezensefalon ve pons aracılığı ile aşağı doğru inerler ve medulla spinaliste servikal 8 - torakal 2. segment aralığında bulunan Budge siliyospinal merkezinde sonlanırlar. Bu bölgeden başlayan ikinci grup liflerden pupilla ile ilgili olanlar özellikle torakal 1 seviyesinde olmak üzere medulla spinalisten ayrılırlar. Akciğer apeksine komşuluk gösterdikten sonra yukarı doğru seyreden lifler inferiyör servikal gangliyon seviyesinde servikal sempatik zincire katılırlar. Alt ve orta servikal gangliyondan direkt olarak geçen lifler üst servikal gangliyonda sonlanırlar. Üst servikal gangliyondan başlayan üçüncü grup lifler internal karotid arterle birlikte kraniuma girerek kavernoöz sinüste trigeminal sinirin oftalmik dalı ile birleşir. Sempatik lifler, nazosiliyer sinir ve uzun siliyer sinirler aracılığı ile siliyer gangliyondan geçerek midriyazisten sorumlu radyer kaslara ulaşırlar<sup>1</sup> (Resim 2). Pupilla ışık reaksiyonu yolu, ışık uyarımını algılayıp merkeze ileten afferent yol ile, oluşan cevabın iris kaslarına götürüldüğü efferent yoldan oluşur. Pupilla ışık reaksiyonunu oluşturan yol dört nöron içeren bir arktan oluşmaktadır. Birinci nöron retina ile orta beyinde yer alan kollikulus superior düzeyindeki pretektal nükleus arasındadır. Retinadan başlayan gangliyon hücreleri bu merkezde sonlanırlar. Işık reaksiyonu, retina fotoreseptörlerinin ışıkla uyarılmasıyla başlar. Retinanın temporal yarısından gelen uyarılar optik kiyazmada çaprazlaşmayan liflerle aynı taraftaki optik traktüse geçerek pretektal nükleusa ulaşırlar.



Resim 2: İrisin sempatik innervasyonu.

Retinanın nazal yarısından gelen uyarılar ise, kiyazmada çaprazlaşır ve diğer tarafın optik traktüsü aracılığı ile karşı taraf pretektal nükleusuna ulaşır. Işık reaksiyonundan sorumlu olan lifler görme yolu liflerinden optik traktüste ayrılarak lateral genikülat nükleusa uğramadan pretektal nükleusa uzanırlar. İkinci nöron bir taraftaki pretektal nükleusa her iki Edinger-Westphal nükleuslarına bağlayan nörondur. Tek bir göze ışık verildiğinde her iki pupillanın aynı anda ve simetrik olarak daralması bu yollar aracılığı ile olur.

Üçüncü nöron Edinger-Westphal nükleustan başlar. Bu parasempatik lifler okülomotor sinirin diğer nükleuslarından gelen motor liflerin arasına karışarak orbitadaki siliyer gangliyona uzanır. Bu liflerin okülomotor sinir içerisindeki seyri önemlidir. Beyin sapı ile kavernöz sinüs arasında yüzeyel olarak seyreden bu lifler söz konusu bölgede basıya hassas durumdadırlar. Bu bölgede yer alan ve okülomotor sinire bası yapan bir lezyon, pupillanın da etkilendiği 3. sinir felcine yol açar. Kavernöz sinüsten sonra pupilla ile ilgili lifler sinirin orta kısmında yer alırlar.

Bu nedenle bu bölgelerde eksternal oftalmoplejiye yol açan lezyonlarda dahi pupilla lifleri korunabilmektedir. Okülomotor sinir orbitaya girdikten sonra pupilla ile ilgili lifler sinirden ayrılarak alt oblik kasa giden inferiyör dal aracılığı ile siliyer gangliyona ulaşırlar.

Dördüncü nöron ise siliyer gangliyondan başlar ve irisin sirküler kaslarında sonlanır. Siliyer ganglion orbitada ekstraoküler kas konüsü içinde yer alır ve göz küresinin hemen arkasındadır. Siliyer gangliyonda sadece pupillanın ışık reaksiyonunu getiren lifler sinaps yaparlar. Diğer sinir lifleri ise sinaps yapmadan geçerek ilgili oldukları yerlerde sonlanırlar (Resim 1). Akomodasyon ile ilgili yollar ise aynı ışık reaksiyonundan sorumlu lifler gibi retinadan başlarlar.

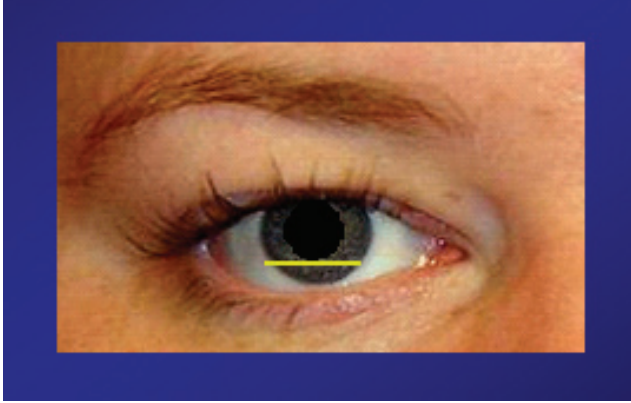
Işık reaksiyonu ile ilgili liflerden farklı olarak kiyazma, optik traktus ve optik radyasyo yolu ile oksipital korteksteki görme merkezine ulaşır. Akomodasyonun oluşumuna yol açan uyarıların kaynağı kalkarin fissür üst ucunda yani 19. Alanda bulunan peristriyat korteks olarak düşünülmektedir. Bu bölgeden kalkan uyarılar bilinmeyen bir şekilde Edinger-Westphal nükleusunu aktive etmektedir. Edinger-Westphal nükleusundan başlayıp okülomotor sinirle orbitaya gelen lifler siliyer gangliyona ulaşırlar.

Buradan ayrılan postganglionik liflerden bir grubu akomodasyon için siliyer kasa, bir grubu konverjans için iç rektus kasına, diğer bir grup ise miyozis için irisin sirküler kasına gider.<sup>1</sup>

Pupilla reaksiyonlarının incelenmesi gözün otonom sinir sistemi hakkında bilgi edinilmesini sağlar. Oküler otonom sinir sisteminin fonksiyonlarını göstermek için ya denervasyon aşırı duyarlılığını gösteren farmakolojik testler ya da pupilla siklus zamanı gibi pupiller refleks arkının bütünlüğünü gösteren ölçüm yöntemleri kullanılabilir. Diabette gözün tüm yapılarında olduğu gibi pupillada da bir takım değişiklikler söz konusudur. Diabetik kişilerde pupilla normal değerlere göre daha küçük boyutlarda olup, midriyatiklere cevabı daha azdır.

Diabette pupillanın daha küçük boyutlarda olması sempatik ve parasempatik innervasyon arasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelmektedir. Gözün sempatik innervasyonunu sağlayan sinir trasesinin parasempatik innervasyonu sağlayan sinir trasesine göre daha uzun olması sempatik nöropati gelişim riskini artırmaktadır. Sempatik sistemin etkilendiği bir nöropati durumu ise parasempatik sistemin etkili duruma geçmesine ve pupillanın küçük boyutlarda olmasına neden olmaktadır. Diabette akomodasyon yani uyum yeteneğinde de zayıflama görülebilir. Uyum yeteneğinde azalma siliyer kasta glikojen infiltrasyonu, diabetik nöropati ve lens yapısındaki değişiklikler gibi bir ya da birden fazla etkenin bir araya gelmesi sonucu oluşmaktadır.

Pupiller refleks arkı hakkında bilgi veren yöntemlerden birisi pupilla siklüs zamanı ölçümüdür. Pupilla siklüs zamanı pratikte pupilla ışık reaksiyonunun afferent ve efferent yolları ile iris bütünlüğü hakkında bilgi vermektedir. Bu test biyomikrop ile yapılır. Muayene odasının karanlık olması sağlanır ve hastanın en az iki dakika karanlığa adapte olması beklenir. Biyomikroskopun ışığı yatay konuma ve boyutları 6x0.5 mm ölçülerine getirilir. Hasta başını biyomikroskoba yerleştirir ve akomodasyon olmaması için en az 5 metre uzaklıktaki küçük kırmızı bir ışığa baktırılır. Daha sonra biyomikroskopun ışığı yavaşça pupilla kenarına kadar getirilerek retinaya ışık düşmesi sağlanır. Işığın etkisi ile pupilla küçülür Bu nedenle retina tekrar karanlık etkisine maruz kalır ve pupilla tekrar genişleme eğilimi gösterir.



**Resim 3:** Pupilla siklus zamanı ölçümü.

Bu sırada tekrar daha önce pupilla kenarına getirilmiş ışığın etkisi ile pupillada daralma genişleme şeklinde ritmik bir süreç başlar. Ritmik süreç başladığında kronometre tutularak 100 daralma gevşeme sürecinin süresi milisaniye (msn) cinsinden tesbit edilir. Bu süreç tek bir seferde tesbit edilebileceği gibi 50+50 veya 30+30+40'lık süreçlerin sürelerinin toplanıp gene 100 daralma gevşeme süreci süresinin saptanması şeklinde de hesaplanabilir. Normal süre 850-950 msn arasında olup ancak uygulamalar için testin uygulandığı kliniğe özel, aynı koşullar için benzer yaş grubunda elde edilecek normal değerlerin saptanmasında yarar vardır (Resim 3).

Diabetes mellituslu hastalarda glisemik kontrolün iyi olmasına bağlı olarak otonomik nöropatinin sıkça geliştiği ve özellikle kardiovasküler sistemi etkileyerek hayati öneme sahip komplikasyonların oluşabildiği gösterilmiştir. Aynı zamanda oküler otonomik nöropati bulgularının sistemik otonomik nöropati bulgularının öncüsü olduğu bulunmuştur. Diabette meydana gelen pupilla değişiklikleri için aşağıdaki şekilde bir gruptandırma yapılabilir.

- Diabette Pupilla Değişiklikleri;
  - Miyopatik nedenler
  - Nöropatik nedenler
    - Optik Nöropati
    - Kraniyal Nöropati
    - Otonomik nöropati
      - Sempatik
      - Parasempatik

## MİYOPATİK NEDENLER

Yapılan çalışmalarda diabetik kişilerin iris kaslarında glikojen depolandığı gösterilmiştir. Bilindiği gibi iriste iki ana kas grubu vardır. Daha öncede söz edildiği gibi bu kas gruplarından sirküler lifler pupilla etrafını çepeçevre sarmış olup innervasyonunu okülomotor sinirden alır ve miyozisten sorumludur. Diğer kas grubu ise pupillaya dik yerleşim gösteren kas grubu olup innervasyonunu sempatik sinir sisteminden alır ve midriyazisten sorumludur. İris kaslarındaki glikojen birikimi kontraksiyon disfonksiyonlarının gelişimine yol açar. Histopatolojik olarak iris kaslarında glikojen birikiminin dışında irisin pigment epitelyumunda vakuoller de görülmüştür. Bu vakuoller akut diabetin bir işareti olarak kabul edilmekte ve anormal glikojen depolanmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>2</sup>

## NÖROPATİK NEDENLER

Nöropatik nedenlere bağlı gelişen pupilla değişiklikleri üç ana başlık altında incelenebilir.

### a. Optik Nöropati

Diabetik hastalarda iskemik optik nöropati daha fazla oranda görülmektedir. Optik nöropatide ortaya çıkan pupilla değişiklikleri afferent pupilla defekti şeklindedir. Optik nöropati gelişen tarafta direkt ışık reaksiyonu zayıflamıştır veya alınmaz. Diğer tarafta ise indirekt ışık reaksiyonu için aynı durum söz konusudur.<sup>3-5</sup>

### b. Kraniyal Nöropati

Kraniyal sinirlerden biri olan okülomotor sinirin etkilenmesine bağlı olarak pupilla değişiklikleri ortaya çıkabilir. Böyle bir durumda efferent pupilla defekti şeklinde bulgular vardır. Aynı zamanda motor liflerin etkilenmesine bağlı olarak gelişen bulgularda tabloya eklenmiştir. Üçüncü nöron içinde yer alan parasempatik lifler Edinger-Westphal nükleusundan başlayarak orbitada içinde yer alan siliyer gangliyonu uzanır. Bu liflerin okülomotor sinir içerisindeki seyri nedeniyle beyin sapı ile kavernöz sinüs arasındaki bölgede yer alan ve okülomotor sinire baskı yapan bir lezyon, pupillanın da etkilendiği 3. sinir felcine yol açar. Kavernöz sinüsten sonraki lezyonlarda ise pupilla lifleri korunabilmektedir. Okülomotor sinir orbitaya girdikten sonra pupilla ışık refleksi getiren lifler alt oblik kasa giden inferiyor dal ile siliyer gangliyonu ulaşır. Okülomotor sinir felcinde üst, iç, alt rektus kasları yanında alt oblik kası etkilenir.



Ancak levator palpebralis superiyor kasının etkilenmesine bağlı olarak gelişen ptozis nedeniyle hastalarda genellikle diplopi şikayeti yoktur. Oftalmopleji diabetin ilk belirtisi olabilir. Diabetik okülomotor sinir felcinde genellikle pupilla tutulmaz. Ancak pupillanın etkilendiği diabetik paralizilerin de görülebileceği akıldta tutulmalıdır.

### c. Otonomik Nöropati

- Sempatik
- Parasempatik

Uzun süren diabette fizyolojik hippusta azalma ve daha küçük pupilin olduğu tespit edilmiştir. Bu etkilerin parasempatik sistemden ziyade sempatik sistem üzerinde daha belirgin bir şekilde kendini gösteren selektif diabetik otonomik nöropatiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Diabetin bir komplikasyonu olan diabetik otonomik nöropati kendisini gözde pupilla disfonksiyonla gösterir. Otonomik nöropati erken aşamada asemptomatiktir ve erken evrelerde glisemik kontrol ile geri döndürülebilmektedir. Kalıcı patolojileri önlemede otonomik disfonksiyon taraması önemlidir. Pupilla testleri bu durumun mümkün olan en erken zamanda teşhisi için bir yöntem olabilir. Pfeifer ve ark.,<sup>6</sup> otonomik pupilla disfonksiyonun kendini her iki gözde miyozis şeklinde gösterdiğini, bunun da sempatik sinir sisteminin tutulumuna bağlı olarak sempatik ve parasempatik innervasyon arasındaki dengenin parasempatik sistem lehine bozulmasına bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Clark,<sup>7</sup> çalışmasında diabetik retinopatili olgularda, %2.5'lük metakolin ile parasempatik, %0.5'lik fenilefrin ile sempatik denervasyon süpersensivitesinin olduğunu saptamıştır. Aynı zamanda proliferatif diabetik retinopati ile otonomik nöropati arasında anlamlı ilişki tespit etmiştir. Proliferatif olgularda parasempatik nöropatinin %36, sempatik nöropatinin %38, nonproliferatif olgularda ise parasempatik nöropatinin %6 ve sempatik nöropatinin ise %5 oranında görüldüğünü bulmuştur. Cahill ve ark.,<sup>8</sup> %4'lük kokain uygulamasıyla oluşan pupilla yanıtın diabetiklerde ve kontrol grubunda farklı olmadığını, bu nedenle her iki grupta da sempatik yolun intakt olduğunu savunmuşlardır. Aynı çalışmada üst servikal gangliyondaki değişikliklerin sempatik yollarda denervasyon hipersensitivitesine yol açtığı ve bunun da diabetiklerde ki pupiller değişikliklere sebep olduğu öne sürülmüştür. Koç ve ark.,<sup>5</sup> ise diabetik olgularda aproklonidin ile denervasyon duyarlılığını araştırmışlardır.

Çalışmalarında diabetik olgularda denervasyon duyarlılığını göstermişler ve bu duyarlılığın diabetin süresi ve şiddeti ile orantılı olduğunu bulmuşlardır. Söylev ve ark.,<sup>10</sup> çalışmalarında retinopatili ve retinopatisiz diabetik gruplar ile kontrol grubunda dilüe pilokarpine yanıtı araştırmışlardır. Retinopatili diabetik grupta dilüe pilokarpine verilen yanıtı diabetik retinopatisi olmayan diabetli ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulmuştur. Aynı zamanda dilüe fenilefrin ile diabetik retinopatili grupta belirgin midriyazis geliştiği tespit edilmiş ve diğer gruplara göre fark anlamlı bulunmuştur. Clark ve ark.,<sup>11</sup> pupilla refleksi arkındaki bozukluğun proliferatif diabetik retinopatisi olan hastalarda %88.5 oranında olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonucun da otonomik sinir disfonksiyonunun en erken bulgusu olduğunu belirtmişlerdir. Pena ve ark.,<sup>12</sup> pupilla bulgularının otonomik sinir disfonksiyonunun en erken bulgusu olduğunu vurgulamışlardır. Bizim yaptığımız bir çalışmada pupilla siklus zamanı diabetik olgularda daha uzun olarak saptandı. Aynı zamanda pupilla siklus zamanının ölçülemediği oranı diabetik grupta daha fazla oranda görüldü. Pupilla siklus zamanı hem diabetik retinopati varlığı hem de periferik retinopati düzeyi ile ilişkili bulundu.<sup>13</sup>

Diabette gözün tüm yapılarında olduğu gibi pupillada da bir takım değişiklikler görülebilir. Bu değişiklikler esas olarak miyojenik veya nörojenik kaynaklı olabilir. Diabetin bir komplikasyonu olan diabetik otonomik nöropati gözde pupiller disfonksiyonla kendini gösterir, dolayısıyla erken tanısı önemlidir. Gelişen pupilla bulguları genellikle diabetin süresi, derecesi ile doğru orantılı olarak ortaya çıkar. Nadir de olsa bazen diabetin erken dönemlerinde de kendini gösterebilir, hatta bazen somatik nöropatiden önce bile görülebilir. Ortaya çıkan sistemik otonomik nöropati bulgularından kardiyovasküler sisteme ait olanlar hayati öneme sahiptir. Pupilla fonksiyonundaki anormalliklerin önceden saptanması ile kardiyovasküler sistem otonomik fonksiyon anormallikleri daha gelişmeden diabetik regülasyonda gereken tedbirler alınabilir. Otonomik nöropati erken aşamada asemptomatiktir ve erken evrelerde glisemik kontrol ile geri döndürülebilmektedir. Kalıcı patolojileri önlemede otonomik disfonksiyon taraması bu açıdan çok önemlidir. Pupilla testleri bu durumun mümkün olan en erken zamanda teşhisi için bir yöntem olabilir.

**KAYNAKLAR/REFERENCES**

1. Miller NR, Newman NJ. The Essentials: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 5th edition. Williams and Wilkins Baltimore 1999.
2. L'Esperance FA, James WA. The eye and diabetes mellitus. In:Ellenberg M, Rifkin H, eds. Diabetes Mellitus: Theory and Practice.3rd ed. New York: Medical Examination Publishing 1983:727-58.
3. Lee MS, Grossman D, Arnold AC, et al. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. Ophthalmology 2011;118:959-63.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: clinical characteristics in diabetic patients versus nondiabetic patients. Ophthalmology 2008;115:1818-25.
5. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, et al. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1994;118:766-80.
6. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, et al. Quantitative evaluation of sympathetic andparasympathetic control of iris function. Diabetes Care 1982;5:518-21.
7. Clark CV. Ocular autonomic nerve function in proliferative diabetic retinopathy. Eye 1988;2:96-101.
8. Cahill M, Eustace P, de Jesus V. Pupillary autonomic denervation with increasing duration of diabetes mellitus. Br J Ophthalmol 2001;85:1225-30.
9. Koc F, Kansu T, Kavuncu S, et al. Topical apraclonidine testing discloses pupillary sympathetic denervation in diabetic patients. J Neuroophthalmol 2006;26:25-9.
10. Söylev M, Saatçi A, Durak İ. Diabetes mellitusta pupilla disfonksiyon. T Klin J Oftalmol 1996;5:114-6.
11. Clark CV, Ewing DJ. Ocular autonomic function in progressive autonomic failure. Doc Ophthalmol 1988;70:309-21.
12. Pena MM, Donaghue KC, Fung AT, et al. The prospective assessment of autonomic nerve function by pupillometry in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 1995;12:868-73.
13. Efe B, Kutlu C, Özer A, ve ark. Diabetik nöropati. Ulusal Endokrinoloji Dergisi 1992;2:77-94.