

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

**PSÖDOEKSFOLİASYON SENDROMU VE PSÖDOEKSFOLİATİF
GLOKOM OLGULARINDA SPEKÜLER MİKROSKOPİ BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ece Tiryaki Şahin

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Esin Fatma Başer

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bana yol gösteren, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Esin Fatma Başer'e,

İhtisasım süresince tıbbi ve sosyal açıdan donanımlı bir göz hastalıkları hekimi olarak yetişmemde emeği geçen, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. Emin Kurt'a, Prof.Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof.Dr.Özcan R. Kayıkçıoğlu'na, Doç.Dr.R.Gökтуğ Seymenoğlu'na, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Mayalı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birçok güzel anı paylaştığım, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimini tamamlamış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik, servis ve birimlerde birlikte çalıştığımız, başta ameliyathanede yardımlarını esirgemeyen acil tıp teknisyeni Yunus Atıcı olmak üzere tüm hemşire, biolog ve sekreter arkadaşlarıma,

Hayatta ve mesleğimde ulaştığım bu noktaya gelmemi sağlayan, zorlu geçen bir eğitim sürecinde bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlık ve özveriyi gösteren annem, babam ve ablama, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim sevgili eşim Mehmet Şahin'e tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	3
III.	GEREÇ ve YÖNTEM	23
IV.	BULGULAR	27
V.	TARTIŞMA	37
VI.	SONUÇ ve ÖNERİLER	47
VII.	ÖZET	48
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	50
IX.	KAYNAKLAR	52

GİRİŞ

Psödoeksfoliasyon (PEX) sendromu ileri yaşla ilişkili sistemik bir patolojidir. 60 yaş üzeri nüfusun % 30'unda görülen bu sendromda farklı dokularda, ekstraselüler amiloid benzeri madde üretimi ve birikimi görülür **(1, 2)**. İlk olarak 1917'de Lindberg tarafından tanımlanmıştır **(3)**. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte LOXL1 geninin PEX sendromu ve PEX glokomu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir **(4)**. En yüksek oranlar İskandinav halklarında gösterilmiştir **(5, 6)**. PEX materyalinin iris, pupil kenarı, preekvatoryal lens epiteli, silier cisim epiteli, trabeküler endotel, korneal endotel, konjonktiva, vasküler endotel ve ekstraoküler kaslarda birikim gösterdiği bildirilmiştir **(7, 8)**. Işık ve elektron mikroskopi incelemeleri ile immünohistokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerle psödoeksfoliatif materyalin oküler dokular dışında, deri, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve meninkslerde de birikim gösterdiği saptanmıştır **(1, 2)**.

Tanı biyomikroskopik muayenede lens üzerinde ve pupil kenarında gri-beyaz PEX materyalinin görülmesi ile klinik olarak konur. PEX materyali birikimi sekonder kronik açık açılı glokom, açı kapanması glokomu, lens sublüksasyonu, fakodonezis, kan aköz bariyeri yıkımı, ön kamarada hipoksi, korneal endotelyal dekompanzasyon, pigment dispersiyonu, zayıf pupilla dilatasyonu, posterior sineşi gelişimi, katarakt cerrahisi sırasında artmış vitreus kaybı riski gibi birçok oküler komplikasyona sebep olabilmektedir **(9 – 11)**.

Psödoeksfoliatif materyalin hümor aköz dolaşımı ile trabeküler ağda birikimi ve Schlemm kanalı iç duvarında dejeneratif değişikliklere neden olması, göz içi basıncı (GİB) yükselmesi ve optik sinir hasarı yaparak psödoeksfoliatif glokom tablosuna sebep olabilmektedir **(12)**.

Psödoeksfoliatif materyal birikimi saptanan hastaların % 20'sinde tanı anında glokom ve/veya yüksek GİB mevcuttur **(13)**. PEX glokom, primer açık açılı glokoma göre, daha yüksek GİB ve medikaasyona daha zayıf yanıt ile seyretmektedir **(14)**. Glokom gelişmemiş olgularda ise ilerleyen dönemde GİB yükselmesi ya da glokomatöz optik sinir hasarı gelişebileceğinden PEX'li hastalarda yakın GİB takibi önemlidir.

Glokom gelişimi ve katarakt cerrahisinde artmış komplikasyon riski PEX sendromunun görece daha iyi bilinen etkileri olsa da, son yıllarda PEX materyalinin korneal endotel tabakasında da değişikliklere sebep olduğunu gösteren çalışmalar artmıştır. PEX sendromlu gözlerde, glokom olmasa bile- korneal endotel hücre yoğunluğunda azalma, büyüklük ve şekil değişiklikleri olabildiği gösterilmiştir **(15, 16)**. Hücre şekil ve sayısında etkilenme ile birlikte Fuchs endotel distrofisine benzer patolojiler izlenebilmektedir. PEX sendromuna bağlı izlenen bu korneal değişikliklerin korneal endotelyal dekompanzasyona kadar ilerleyebileceği bildirilmiştir **(11)**. Psödoeksfoliatif birikime bağlı bu patolojilerin oluşmasında, yüksek GİB'nin da katkısı olabileceği düşünülmektedir **(17)**.

Speküler mikroskopi, kornea endotel tabakasının detaylı bir incelemesine olanak tanıyan, kontakt ve non-kontakt türleri bulunan bir cihazdır. Cerrahi ya da mekanik travma, endotel distrofilere, inflamasyon ve enfeksiyona bağlı değişiklikler ve PEX sendromu dahil endotel yapısını bozabilecek birçok patolojinin etkilerinin saptanmasını sağlamaktadır.

Bu tezde PEX sendromlu, PEX glokomlu ve PEX saptanmayan kontrol olgularında, speküler mikroskobik muayene ile elde edilen kornea endotel parametrelerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. KORNEA

Kornea, göz küresinin ön 1/6 bölümünü oluşturan saydam, avasküler bir dokudur ve optik sistemin kırıcılığı en yüksek parçasıdır. Dış yüz vertikal çapı ortalama 11.5 mm, horizontal çapı ortalama 12 mm'dir. Yaşamın ikinci yılında kornea boyutları erişkin değerlerine büyük oranda ulaşmaktadır. Metabolik aktiviteleri için gerekli olan oksijenin büyük kısmını gözyaşında çözülmüş atmosferik oksijenden sağlar **(18)**. Karbonhidrat, aminoasit, vitamin gibi nutrisyonel moleküller limbal yerleşimli vasküler arkadlardan sağlanır. Karbondioksit ve diğer metabolik son ürünler göz yaşı aracılığı ile, limbal damarlar üzerinden ya da endotelden hümör aköze geçiş sayesinde uzaklaştırılır **(19)**.

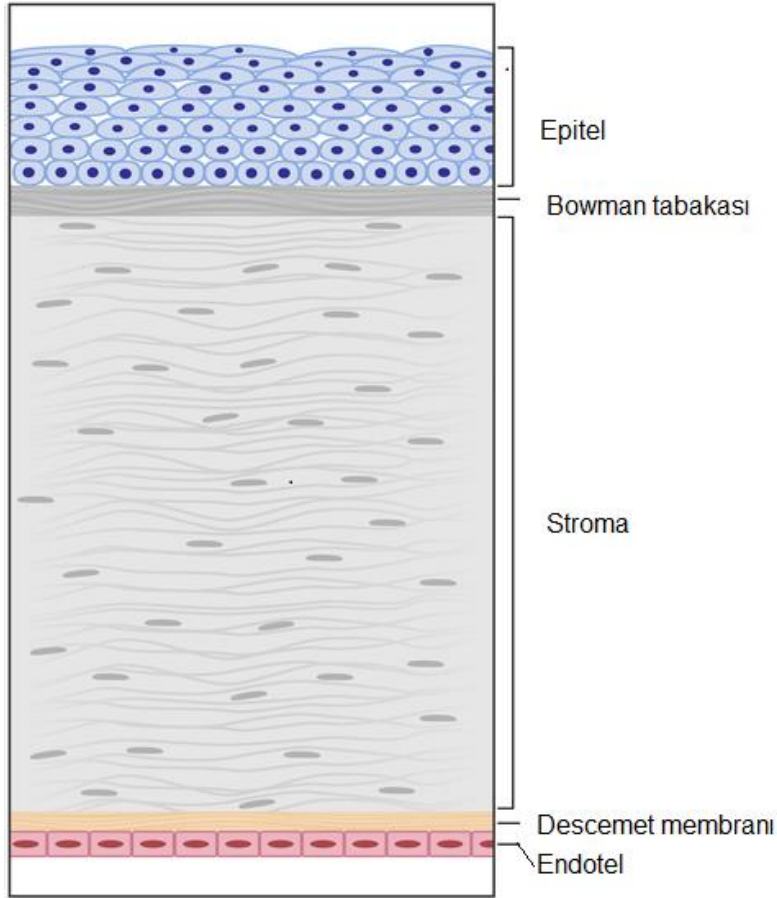
Pakimetri sağlıklı bir korneanın değerlendirilmesinde önemli bir parametredir, endotel pompa fonksiyonunun indirekt bir göstergesi olarak da değerlendirilebilmektedir, fakat kornea kalınlığı bireyler arasında belirgin fark gösterir. Genellikle en ince kısım kornea santralinin 1.5 mm temporalindedir **(20)**. Normal olgularda santral kornea kalınlığının değerlendirildiği bir çalışmada 410 – 625 µm aralığında değerler elde edilmiş ve periferde doğru kornea kalınlığının arttığı gösterilmiştir **(21)**. Irklar arasında santral kornea kalınlığı açısından farklılıklar bulunmaktadır. Asyalı, İspanyol, Kafkas ve Afrikan-Amerikan ırklarında santral kornea kalınlığını inceleyen bir çalışmada ortalama santral korneal kalınlık 542.9 µm bulunmakla birlikte Afrikan-Amerikan ırkta en ince olduğu bildirilmiştir **(22)**.

Kornea kalınlığı ölçümünde farklı araçlar kullanılabilir. Ultrasonografik pakimetri en iyi bilineni olmakla beraber konfokal mikroskopi **(23)**, optik pakimetri, korneal topografi ve optik koherens tomografi ile ölçüm mümkündür. Bazı speküler mikroskopi cihazları da elektromekanik araçlar

kullanarak kornea kalınlığını ölçebilmektedir. Bu cihazlarda ölçüm için gözyaşı filminin arka yüzeyi ile descemet membranının arka yüzeyi temel alındığından dolayı 20 ya da 30 μm kadar hatalı sonuçlar alınabilmektedir. Bunun yanında kontakt speküler mikroskopi cihazlarında korneal temas ve kompresyon başka bir hata sebebi olabilmektedir **(24)**.

Kornea kalınlığı ölçülen GİB değerlerini etkilemektedir. İndentasyon ile ölçüm yapılan yöntemlerde kornea kalınlığının artması daha yüksek; kornea kalınlığının incelmeye ise daha düşük GİB değerleri alınmasına sebep olur. Bu nedenle pakimetri korneanın yapısal değerlendirmesinde olduğu gibi glokom ve oküler hipertansiyon tanı ve takibinde de önemli bir parametredir **(25, 26)**.

Kornea, farklı yapı ve fonksiyonlara sahip 5 tabakadan oluşmaktadır (Resim 1). Epitel tabakası epiderm kökenli, diğer dört tabaka ise mezoderm kökenlidir **(27)**.



Resim 1: Kornea tabakaları

1.1.EPİTEL

Çok katlı, non-keratinize skuamöz yapıda, yaklaşık 50 µ kalınlığındadır. Derin tabakalardaki hücreler mitoz ile çoğalarak yüzeye göç ederler. Bu döngü ile epitel tabakası yedi günde bir yenilenmektedir.

En dış tabakadaki hücrelerin yüzey alanındaki mikrovillus ve mikrofilamanlar, gözyaşı film tabakasının epitel yüzeyine tutunmasını kolaylaştırır. Epitel tabakasında miyelinsiz sinir lifleri sıklıkla bulunur ve çoğunlukla bazal hücre tabakasındadır (27).

1.2.BOWMAN MEMBRANI

Epitelin altındaki, hücresiz, kollajen liflerin yoğunlaşmasıyla oluşan 8–10 µ kalınlığındaki tabakadır. Yenilenme yeteneği yoktur. İçeriğindeki kollajen fibrillerin yapısının bozulması kalıcı skar oluşumuna yol açmaktadır (27).

1.3.STROMA

Korneanın %90'ını oluşturur. Ağırlığının yaklaşık %78'i sudur. Stromanın başlıca kollajeni kollajen tip 1'dir. Stroma hücrelerinin çoğunluğu ise keratositlerdir. Bu hücreler kollajen lamelleri arasında seyrek olarak dağılıp kollajen sentezini ve stromanın hücre dışı madde gereksinimini karşılamaktadır. Stromal yaralanmada keratositler yaralanan bölgeye göç eder ve fibroblastlara dönüşüp bölgede kollajen üretimi yaparak skar oluştururlar (19,27).

Fibriller arasını glikozaminoglikanlardan (GAG) oluşan matriks doldurur. GAG'lar anyonik bir ortam oluşturarak katyon ve su bağlarlar. Stroma ödeminde bu ara maddenin su miktarının artması, fibriller arası aralığın genişlemesine ve bundan dolayı da korneal kalınlıkta artışa sebep olur (28).

1.4.DESCEMET MEMBRANI

Endotel hücreleri tarafından oluşturulan bazal membrandır. Periferde Schwalbe hattıyla sonlanır. Oldukça esnek ve görece güçlü olan descemet membranı tip IV ve VIII kollajenden ve fibronektin, laminin ve trombospondin gibi glikoproteinlerden oluşur. Doğumda ortalama 4 µm iken yaşam boyu kalınlaşarak 8. dekada 10-15 µm kalınlığa ulaşır **(29)**. Arka stromaya belirgin adhezyonu ya da bağlantı yolları olmadığından dolayı Bowman membranının aksine stromadan kolaylıkla ayrılabilir. Travma sonrası yenilenme yeteneği mevcuttur. Fuchs distrofisi, mekanik ya da cerrahi travma gibi durumlarda descemet membranında kalınlaşma görülebilir **(30)**.

1.5.ENDOTEL

Kornea endoteli nöral krestten köken alan, descemet membranı üzerine yerleşmiş tek katlı, altıgen hücrelerden oluşmaktadır. Apikal yüzeyi ön kamara ile komşuluk göstermektedir. Rejenerasyon kapasitesi olmayan endotel hücrelerinde yaşam boyunca hücre yoğunluğu ve topografisinde değişkenlik izlenmektedir. Yeni doğanda 5000 hücre/mm² civarında endotel hücre yoğunluğu mevcuttur. Hücreler yenidoğanda büyük çekirdek, küçük sitoplazma ve yuvarlak bir şekle sahipken, zamanla yüzey geriliminin en düşük olduğu bal peteği görünümlü bir konfigürasyona sahip olurlar **(31)**. Ortalama hücre çapı yeni doğanda yaklaşık 20 µm iken ileri yaşlarda 40 µm ve üzerine ulaşır **(32, 33)**. Hücre yoğunluğu yaşla birlikte iyi dökümente edilmiş bir azalma göstermektedir. Bu azalma hızlı ve yavaş olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. Doğumdan 2. dekada kadar ortalama hücre yoğunluğu hızlı bir azalma göstererek 3000 hücre/mm² ye kadar geriler **(29, 34)**. Sonrasında ise yıllık ortalama %0.5 oranında endotel hücre kaybı gelişmektedir **(33, 35, 36)**. Tablo 1'de yaş gruplarına göre endotel hücre yoğunluğu değerleri gösterilmektedir.

Tablo 1: Yaş gruplarına göre kornea endoteli hücre yoğunluğu

YAŞ	HÜCRE YOĞUNLUĞU (hücre/mm²)
10-19	2900-3500
20-29	2600-3400
30-39	2400-3200
40-49	2300-3100
50-59	2100-2900
60-69	2000-2800
70-79	1800-2600
80-89	1500-2300

Irklar arasında, endotel hücre sayılarında ciddi farklılıklar görülebilmektedir. Japon, Çin ve Filipin halklarında Kafkas ırkına göre daha yüksek endotel hücre yoğunluğu olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur **(37 - 39)**. Benzer bir şekilde Hintlilerde daha düşük endotel hücre yoğunluğu bildirilmiştir **(40)**. Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise ortalama endotel hücre yoğunluğu 2671 ± 356 hücre/mm² (20 – 70 yaş) olarak bildirilmiş ve bu değer literatürde yer alan Çin, Japon ve Filipin halklarına göre düşük, Hint ve İran halklarına göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir **(41)**.

Bu değişkenliğin gruplar arasındaki kornea çapı ve endotel yüzey alanı farklılıkları ile genetik ve çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği öne sürülmüştür.

Endotel hücre yoğunluğunun santrale göre parasantral ve periferik (özellikle superior) kornea alanlarında daha yüksek olduğu bilinmektedir **(42)**.

Endotel hücrelerinin bölünebilme yetenekleri çok sınırlıdır. Bu nedenle hücre kayıplarında kompanzasyonu sağlayabilmek için komşu endotel hücreleri genişleyerek ve şekil değiştirerek boşlukları doldurmaya çalışır **(43)**. Bu durumda hücreler altıgen şekillerini kaybederek farklı geometrik şekiller alır ve daha büyük alanlar kaplar. Farklı şekillerdeki hücre görünümü pleomorfizm; farklı büyüklüklerde hücrelerin varlığı ise polimegatizm olarak adlandırılmaktadır.

Endotel hücrelerinin korneal saydamlığı ve kornea yapısının korunmasında önemli görevleri vardır **(44)**. Bariyer görevi ve ilk olarak David Maurice tarafından tanımlanan pompa görevi saydamlığın korunmasında etkilidir **(45)**. Bununla birlikte ön yüzünde bir bazal membran (descemet membranı) ve arka yüzde glikokaliks tabakası oluşturmak da endotele ait işlevlerdir **(18)**.

Bariyer görevi

Endotel tabakasının bariyer fonksiyonu kornea arka yüzeyini kaplayacak yeterli sayıda hücre sayısının olmasına ve bu hücreler arasındaki sıkı bağlantılara (tight junction) bağlıdır. Sağlıklı insanlarda bu bağlantılar hümör aközden stromaya su geçişini bir ölçüde engellerken, yaklaşık 2 – 4 nm'lik ekstrasellüler alanlardan besin maddeleri ve diğer metabolitlerin stromaya geçişine izin verir. Klinikte endotelin bariyer görevi speküler mikroskopi ya da konfokal mikroskopi ile hücreler arası alanlar incelenerek değerlendirilebilir **(19)**.

Endotelin bariyer fonksiyonunu bozabilen durumlar:

- Kalsiyum içermeyen ya da kısıtlı glutatyon içeren solüsyon maruziyeti (reversibl)
- Mekanik hasar: travma, cerrahi enstrümanlara bağlı yaralanma
- Kimyasal hasar: fizyolojik olmayan ya da toksik solüsyonlar, prezervan maddeler

Aktif pompa görevi

Esas olarak endotel hücreleri lateral membranında bulunan iyon taşıyıcıları sayesinde, Na^+ ve HCO_3^- iyonlarının stromadan hümör aköze geçişi sağlanmaktadır. Endotelin pompa fonksiyonu için, taşıma proteini olan $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz gereklidir **(46)**. İyon transportu sayesinde oluşan osmotik gradient ile suyun stromadan hümör aköze geçişi gerçekleştirilmektedir **(47)**. Osmotik gradientin oluşabilmesi için endotelin bariyer fonksiyonunun intakt

olması önemlidir. Aktif pompa fonksiyonu normal kornea kalınlığı için gerekli olan stromal su seviyesini % 78 düzeyinde tutar. Klinikte endotel pompa fonksiyonu için pakimetri, in vivo bir yöntem olarak fikir verebilir.

Pompa fonksiyonunu etkileyen bazı klinik ve farmakolojik etkenler mevcuttur **(18)**.

- Na⁺-K⁺ ATPaz fonksiyonunun ouabain ile farmakolojik engellenmesi
- Düşük sıcaklık
- Bikarbonat eksikliği ya da karbonik anhidraz inhibitörleri
- Mekanik ya da kimyasal hasar

Ekstraselüler matriks üretimi

Endotelin ikincil bir görevi de ekstraselüler matriks sekresyonudur. Salgılanıp endotelin bazal yüzeyinde depolanan ekstraselüler matriks descemet membranını oluşturur.

Endotelin, apikal yüzeyi kaplayan, 0.72 ± 0.02 µm kalınlığında bir glikokaliks tabakası salgılama yeteneği de vardır. Bu tabakanın özellikle ön segment cerrahisinde anlamlı olabilecek endoteli koruma görevi olduğu düşünülmektedir **(33)**.

Korneal saydamlık

Kornea saydamlığı, epitel tabakasının sağladığı gözyaşına karşı bariyer fonksiyonu, kornea yüzeyinden buharlaşma ile endotel tabakasının kornea – aköz bariyeri ve pompa fonksiyonu ile sağlanır.

Hem epitel hem de endotel tabakası, su iyonlarının stromaya geçişine karşı bir bariyer oluştururlar. Epitelyal tabakanın direnci endotele göre çok daha yüksektir.

Endotel – aköz bariyeri tam sızdırmaz olmayıp suyun ve küçük moleküllerin korneanın derinlerine ilerlemesini, dolayısıyla korneanın metabolik ihtiyaçlarının karşılanmasını sağlamaktadır. Yani endotelyal bariyerin sıvı sızdırması bir gerekliliktir **(44, 49)**.

Endotelial bariyer ve pompa fonksiyonu normal olan bir korneada stromanın toplam Na^+ konsantrasyonu 179 mEq/L (134.4 mEq/L serbest form, 44.6 mEq/L stromal proteoglikanlara bağlı) iken hümör aközün toplam Na^+ konsantrasyonu 142.9 mEq/L (tamamı serbest) dir **(49)**. Ek olarak klor aktivitesi ve stromal imbibisyon basıncı ile + 30,4 mmHg osmotik gradient oluşur ve stromadan hümör aköze su geçişi sağlanır. Bu faktörlerin yanı sıra, kornea endotel hücrelerinde yoğun olarak bulunan karbonik anhidraz enzimi tarafından üretilen HCO_3^- , ekstraselüler matrikse difüze olur ya da $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ değiştiricisi ve iyon kanalları ile hümör aköze geçiş yapar **(50 – 52)**. Tüm bu faktörler stromanın su içeriğini % 78 oranında, santral korneal kalınlığının ise 540 - 550 μm düzeyinde tutulmasını sağlar **(43)**.

Endotel hücre sayısı ve fonksiyonlarında, yaşı bağlı görülen azalmanın yanı sıra, travma, intraoküler cerrahi, intraoküler implantasyonlar, kronik üveit ya da infeksiyon gibi intraoküler inflamasyon durumları, akut açı kapanması, lazer uygulamaları, ultraviyole maruziyeti gibi durumlarda da etkilenme görülebilir. Bu faktörler endotel hücre yoğunluğunu yaşı göre normal sınırların altına çekebilir **(35, 53)**. Ortalama 800 hücre/ mm^2 hücre yoğunluğunda endotelial dekompanzasyon gelişmektedir ve korneal saydamlık bozulmaktadır **(54)**.

Kornea ödemi

Korneal stromanın şişme basıncı iyonik dengesizliğin bir sonucu olarak görülmektedir. İyon dengesinde sabit negatif yüklü ya da anyonik yan zincirleri olan proteoglikanlar temel bir role sahiptir. Proteoglikanlara bağlı osmotik basınç ve bu basınca karşı hümör aközü stromaya iten göz içi basıncı arasındaki fark stromal şişme basıncını oluşturur ve bu değer sağlıklı bir korneada 55 mmHg civarındadır **(55, 56)**. Bu değere ulaşılan bir GİB durumunda sağlıklı gözde korneal ödem gelişirken, endotel işlevlerinin azaldığı durumlarda daha düşük GİB artış değerlerinde de ödem gelişebilir **(44)**.

Kornea ödemi klinisyenler tarafından nonspesifik bir tanım olarak kullanılsa da doğru tanımı korneanın normalden (> % 78) daha hidrate

olması durumudur. Korneal epitel ve stromada yapısal bozukluklara neden olabildiği için, kornea ödemi klinisyenler için önemli bir konudur. Yapılan çalışmalar stromal ödemin kollajen fibrilleri arasında mesafe artışı **(57)**, ekstraselüler matriksin refraktif indeksinde azalma **(58)**, keratositlerde hidrofik dejeneratif değişiklikler ve lizis **(59)** ile proteoglikan kaybına **(60)** sebep olduğunu göstermektedir.

2.SPEKÜLER MİKROSKOPI

Speküler mikroskop, korneaya düşürülen yarı ışığın, endotel tabakası ve hümmör aköz arasındaki optik ara yüzeyden yansıması ile görüntü elde etmeyi mümkün kılan bir cihazdır. İlk olarak 1968 yılında enükle edilmiş tavşan gözünde posterior korneal yüzeyi fotoğraflayan David Maurice tarafından bu şekilde adlandırılmıştır **(61)**.

Tarihçe

İlk endotelyal görüntüleme 1919'da Vogt tarafından speküler aydınlatma prensibinin biyomikroskopide uygulanması ile elde edilmiştir ve kendi el çizimleri ile yayınlanmıştır **(62)**. 1968'de Maurice aynı temel prensiple tavşan gözü kornealarının laboratuarda incelenebildiği speküler mikroskobu geliştirmiştir. İlk in vivo görüntüleme 1975'te Laing ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Mevcut cihaz Holm, Brown ve McCCorey tarafından geliştirilerek non-kontakt speküler mikroskop üretilmiştir **(63, 64)**.

Günümüzde speküler mikroskopi alanındaki gelişmelerle kontakt ya da non-kontakt yüksek çözünürlüklü görüntüleme, otomatik, yarı-otomatik ölçüm ve endotel tabakasına ait farklı birçok parametreye ulaşabilmek mümkün olmaktadır.

Çalışma prensibi

Kornea üzerine düşürülen ışık, farklı oranlarda yansıtılır, saçılım gösterir ya da absorbe olur. Farklı optik ara yüzlerden geçerken ışığın bir kısmı yansır, bir kısmı ise korneanın daha derin tabakalarına ve hümmör aköz ile arasındaki ara yüze ulaşır. Speküler mikroskop ile kornea arka yüzeyine

yarık ışık düşürülür. Kornea saydamlığı ve aköz – kornea kırıcılık indeksleri farkının çok az olması nedeniyle düşürülen ışığın çok az bir kısmı aköz - kornea bileşkesinden geri yansımaktadır ve bu yansıyan ışıkla görüntü elde edilmektedir **(65)**. Işık kaynağının açısı artırılarak incelenen alan genişletilebilir. Her bir mikrofotoğrafta yaklaşık 0,08 mm² lik bir alan incelenir **(66)**. Endotel hücrelerine düşüp yansıyan ışık aydınlık bir görüntü oluştururken, hücreler arası sınırlara düşen ışık aletin kolektör optiklerine geri yansımadiğundan karanlık görünmektedir **(61, 67)**. Stromal veya epitelyal ödem gibi patolojiler olduğunda ise bu tabakalardan yansıyan ışınlar saçılım göstererek görüntülerin birbirine karışmalarına ve kontrastın azalmasına neden olup görüntü kalitesini bozarlar **(67, 68)**.

Hücre yüzeylerinde birikim ya da hasar nedeniyle oluşan düzensizlikler ışığın farklı açılarla yansımaya sebep olarak hücre içinde koyu noktacıklar ya da çizgilenmeler şeklinde görüntülenir. Fuchs distrofisinde bulunan endotel hücre yükseltilerinde ışık ışınları dağıldığı için bu alanlar koyu renkte görülür ve biyomikroskopik muayeneden çok daha erken distrofik bulgular saptanmış olur. Hücre içinde görülen parlak noktalar genellikle stres altındaki endotel tabakasında izlenir ve hücre nükleusunu yansıttığı düşünülmektedir. Hücre içlerinde görülen küçük, sınırları keskin koyu noktaların endotelyal siliayı yansıttığı, daha geniş, silik sınırlı intraselüler karanlık alanların ise intraselüler vakuoller ya da blebler nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. Geçirilmiş üveit öyküsü olan hastalarda izlenen birbirine benzeyen boyutlarda intraselüler yerleşimli koyu noktaların beyaz kan hücresi birikimlerinden kaynaklandığı önerilmektedir **(65)**.

Speküler mikroskop cihazının kontakt ve hastalarca daha iyi tolere edilebilen non-kontakt olmak üzere iki tipi bulunmaktadır. Kontakt tipte ölçüm öncesi topikal anestezi gereksinimi vardır ve ölçüme bağlı yüzeyel epitel hasarı oluşabilir. Non-kontakt tipte ise ölçüm sırasında gözün kurumamasına dikkat edilmelidir. Speküler mikroskop ile kalitatif ve kantitatif analiz yapmak mümkündür.

Kalitatif analiz

Hücre morfolojisi, hücre sınır ve kavşakları, arka kornea yüzeyi değerlendirilir.

Normal endotel hücreleri altıgen şekilli, birbirleriyle bitişik, bal peteği şeklinde dizilim gösterirler. Birbirleriyle kesişen kenarları eşit uzunluktadır ve hücre kavşak açıları yaklaşık 120° dir **(69)**. Hücre sınırları net bir şekilde görülebilir. Artan yaş ya da endotelyal stres yaratan durumlarla beraber bu özellikler değişime uğrar. Hücre boyutlarında değişkenlik ve anormal hücre sınırları saptanabilir. Hücre sınır ve kesişim noktalarındaki varyasyon, termodinamik instabilite göstergesidir **(70)**.

Arka kornea yüzeyi silüetinin düzgün olup olmadığı speküler mikroskop ile değerlendirilebilir. Düzensiz yüzey kornea guttata gibi patolojilerde izlenebilmektedir **(69)**.

Kantitatif analiz:

Alınan görüntülerin kantitatif analizi ile hücre yoğunluğu, hücre şekil ve boyut varyasyonu yüzdesi gibi sayısal değerler elde edilir. Kantitatif analiz otomatik ya da manuel olarak yapılabilmektedir.

Kantitatif analiz yapılarak endotel hücre tabakası ile ilgili birçok bilgiye ulaşılabilmektedir **(67, 68)**:

- Hücre yoğunluğu (CD): 1 mm²' ye düşen hücre sayısıdır.
- Değerlendirme alanındaki sayılan endotel hücre sayısı.
- Değerlendirme alanının genişliği.
- Değerlendirme alanının sayılan hücre sayısına bölünerek elde edildiği ortalama hücre alanı. Normal erişkin değeri 150–350 mm² aralığındadır.
- En küçük hücre alanı (MIN).
- En büyük hücre alanı (MAX).
- Standart sapma (SD): Hücre alanı ortalamasının standart sapmasıdır.

- Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (CV): Hücre alanları arasındaki değişkenliği gösteren polimegatizm ölçütüdür. Hücre alanlarının standart sapmasının, ortalama hücre alanına olan oranıdır. Normal değeri 0.30 (%30) altında olmalıdır. (CV : $(SD/AVE \times 100)$).
- Hekzagonalite (HEX): Altıgen hücrelerin diğer farklı şekillerdeki hücrelere oranıdır. İdeali % 100 olmakla birlikte, sağlıklı endotel tabakasında oran % 50 civarındadır. Düşük değerler pleomorfizm göstergesidir.

Ölçüm modları

Speküler mikroskopi ile otomatik ya da manuel ölçüm yapmak mümkündür **(67)**.

Otomatik ölçüm

Bilgisayar programı görüntüdeki hücre sınırı ve hücre yüzeyleri arasındaki renk kontrast farkından yararlanarak endotel katmanının bir haritasını çizer. Endotel tabakasına ait parametreleri bu harita ile hesaplayarak sonuçları verir.

Yarı-otomatik ölçüm

Bilgisayar programı tarafından otomatik analizdeki gibi oluşturulan haritada, eksik veya fazla hücre sınırları uygulayıcı tarafından düzeltilerek yeni bir endotel haritası oluşturulur ve bu harita kullanılarak analiz yapılır.

Merkez tekniği

1990'ların sonlarında (Konan Medikal, Kaliforniya, ABD) tanıtılan bir yöntemdir. Birbirine komşu endotel hücre merkezleri işaretlenir ve morfometrik analiz için bu hücreler kullanılır. Güvenilir sonuçlar için en az 100 hücre işaretlenmiş olmalıdır **(65)**.

Sabit alan tekniği

Alanı bilinen bir dörtgen içindeki hücreler uygulayıcı tarafından tek tek işaretlenir ve analiz sayılan bu hücreler üzerinden yapılır.

Değişken alan tekniği

Konan tarafından en son geliştirilen merkez tekniği ile sabit alan tekniğinin avantajlarını birleştiren bir ölçüm tekniğidir. Hücre sayımı yapılmak istenen alanın sınırlarını belirlemek için, hücre köşelerine işaretleme yapılır ve belirlenen alandaki hücreler tek tek sayılarak analiz yapılır.

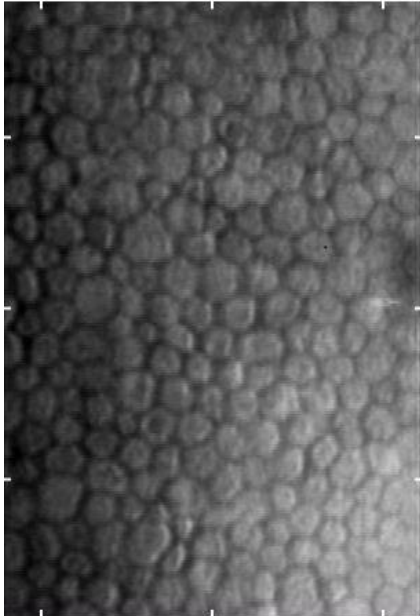
Speküler mikroskopi oküler cerrahi öncesi ve sonrası (71, 72), travma, keratoplasti (73), Fuchs distrofisi (74), Lattice korneal distrofisi (75), posterior polimorföz korneal distrofi (76), iridokorneal endotel sendromu (77), üveit (78), topikal ilaç kullanımı (79), kontakt lens kullanımı (80), diyabetes mellitus (81), glokom (82) ve yaşa bağlı değişiklikler gibi klinik birçok durumun endotele etkilerini dökümente etmek için kullanılabilir.

2. KONAN CELLCHEK XL

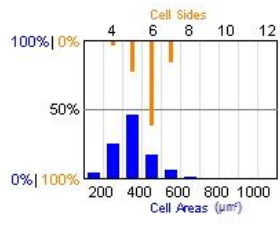
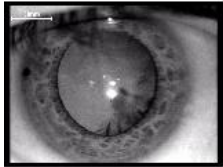
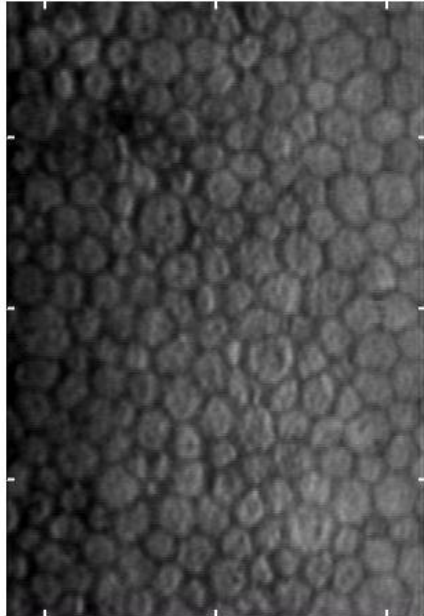
Konan CellChek XL 8 (Konan Medical ABD, Inc.), Konan Medikal tarafından en son geliştirilen non-kontakt speküler mikroskopi cihazıdır. Cihaz otomatik olarak görüntü alanını yakalar, odaklanır ve yüksek kaliteli mikrofotoğraflar kaydeder. Kontakt lens üzerinden ölçüm yapılabilir. 5 fiksasyon noktasından (santral bölge ve 4 periferik bölge) görüntüleme yapılabilir. Aynı zamanda 5 farklı hedef bölgeden nonkontakt pakimetri özelliği mevcuttur. Speküler mikroskopi bilgisayar sistemi ve analiz yazılımına entegredir. Otomatik, yarı-otomatik, merkez tekniği ve değişken merkez tekniği ile analiz yapılabilir. Merkez metodu speküler parametreleri için "altın standart" yöntem olarak tanımlanmaktadır. Her bir mikrofotoğrafta 0.24 mm x 0.4 mm alan incelenir. Speküler parametrelerin elde edilmesinin yanı sıra endotel hücre yoğunluğu için trend analizi de mümkündür. Resim 2'de cihaz ile elde edilen sonuç sayfası görülmektedir.

38476849694 Patient ID Male 1/1/1949 DOB
 First Name Operator
 Last Name Doctor

OD 11/5/2014 1:31:26 AM OS

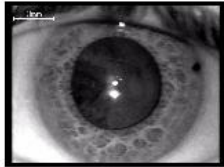
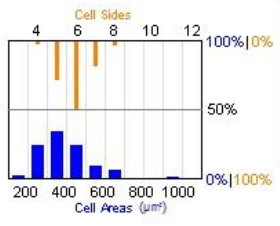


2865	CD	2591
28	CV	32
60	% HEX %	48
157	NUM cells	137
545	PACH μm	561
349	μm AVE μm	386
674	μm MAX μm	921
140	μm MIN μm	138
97	SD	122



AUTO Photo

Comment



AUTO Photo

Comment

KONANTM
MEDICAL

Resim 2: 66 yaşında erkek hastaya ait CellChek XL (Konan Medikal, Kaliforniya, ABD) ile yapılan bilateral endotel hücre tabakası analizi

3. PEX SENDROMU

3.1. Terminoloji ve tarihçe

PEX sendromu, görülme sıklığı yaş ile birlikte artan, gözde ve diğer dokularda ekstrasellüler matriks birikimi ile karakterize bir hastalıktır. İlk kez 1917 yılında, glokom hastalarının % 50'sinde, biyomikroskopik muayene ile pupilla kenarında grimsi birikimler izleyen Lindberg tarafından tanımlanmıştır (3). 1923 yılında Vogt, birikimin lensin kapsülünden kaynaklandığını düşünerek PEX sendromunu "lens kapsülü senil eksfoliasyonu"; PEX glokomunu ise "kapsüler glokom" olarak adlandırmıştır (83). Daha sonra Busacca bu durumun gözde başka bir dokudan köken alan bir birikim olduğunu savunmuştur (84). Ashton ve Bertelsen yaptıkları elektron mikroskopik çalışmalarda lens ön kapsülünün doğrudan etkilendiğini göstermiş ve Bertelsen, fibriller materyalin ekvator önü lens epitelyum hücreleri tarafından yapıldığını öne sürerek "fibrillopathia epitheliocapsularis" terimini kullanmıştır (85, 86). Bu birikimin anormal bazal membran sekresyonundan kaynaklandığı Eagle ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (87). 1956'da Sunde, histopatolojik bulguları daha iyi yansıtan "senil eksfoliyatif sendrom" terimini getirmiştir (88). Layden ise kızıl ötesi ışık maruziyetine bağlı gerçek lens eksfoliasyon hastalığının nadir görülmesi nedeniyle 1982'de en basit ve uygun adın 'eksfoliasyon sendromu' olacağını belirtmiştir (89). Psödoeksfoliasyon sendromu terimi ise Layden' dan yıllar önce Dvorak-Theobald tarafından üretilmiştir (90). Gerçek bir soyulma durumu olmadığından günümüzde literatürde psödoeksfoliasyon sendromu çok daha sık kullanılmakla birlikte eksfoliasyon sendromu da aynı anlamı taşımaktadır.

Göz dışında okülomotor kaslar, vorteks venleri ve orbita bağ dokusu düzeyinde psödoeksfoliyatif materyal ilk kez 1991' de Ursula Schlötzer-Schrehardt tarafından gösterilmiştir (7).

3.2.Epidemiyoloji

PEX sendromu sıklığı yaşla birlikte artar ve İskandinav halklarında daha sık görülmektedir. Finlandiya'da 70 yaş üzerinde %22.1, İzlanda'da 80 yaş üzerinde %45, Norveç'te 65 yaş üzerinde %16.9 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir **(91-93)**. Literatüre göre dünya genelinde ortalama sıklık % 2.3 ile % 13 arasındadır **(13, 94)**. Türkiye'de ise % 11.2 ile % 20.5 arasında farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur **(95 – 97)**.

3.3. Genetik

PEX'li olgularla yapılan genetik çalışmalarda, PEX ile güçlü birliktelik gösteren lizil oksidaz-like 1 (LOXL1) geninde 3 tek nükleotid polimorfizmi tanımlanmıştır. LOXL1 geni PEX sendromunda izlenen elastin liflerinin yapımından sorumlu enzim ailesinin bir üyesidir. Bu sebeple LOX1 geninin PEX sendromundaki anormal ekstraselüler matriks oluşumunda rol alıyor olması muhtemeldir **(4, 98)**. İzlanda ve Kanada'da PEX sendromu görülen ailelerde yapılan genetik çalışmalar X'e bağlı kalıtım, mitokondriyal kalıtım gibi maternal geçişin olabileceğini desteklemektedir **(99)**.

3.4 Patogenez

PEX materyali homojen, eozinofilik yapıda görünmektedir ve ışık mikroskobu altında incelendiğinde periyodik asit-schiff ile boyanmaktadır. Bu durum zengin polisakkarid içeriğini göstermektedir **(100)**. Elektron mikroskopisinde amorf maddeye gömülü ve rastgele dağılım gösteren çapları değişken fibril ve filamanlar görülmektedir **(101)**. PEX materyalinin fibroblastlar ve bazal membran salgılayan hücreler tarafından elastik mikrofibrillere benzer bir şekilde üretildiği düşünülmektedir **(102)**.

Psödoeksfoliatif birikim ile ilişkili olarak bazal membranlarda dejenerasyon oluştuğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu değişiklikler özellikle lens kapsülünde olmak üzere iris, silier cisim ve konjonktivada da görülebilmektedir **(103 – 105)**. Eksfoliatif materyal; heparan sülfat, kondroitin sülfat, proteoglikan, laminin, entaktin, fibronektin, amiloid P ve elastin gibi

bazal membran komponentlerine karşı gelişen antikorlarla birleşme eğilimindedir **(106 – 108)**.

3.5 Klinik Bulgular

PEX materyali birikimi genel olarak 60 yaş üzerinde görülen bir patolojidir. 50 yaş ve sonrasındaki her on yılda görülme riski neredeyse iki katına çıkmaktadır **(109, 110)**. Unilateral görülebilse de, özellikle artan yaş ile birlikte bilateral tutulum oranı artmaktadır **(111, 112)**. Bilateral tutulumda metabolik ve dejeneratif süreçlerin patogeneizde rol oynaması muhtemeldir ve genellikle gözler arasında klinik bulgular açısından asimetri mevcuttur. Klinik muayenede tek taraflı PEX materyal birikimi görülen olguların diğer gözünde silier cisimde PEX materyali birikimi izlenebilmektedir **(113)**.

Lens

Anterior lens yüzeyinde biriken beyaz-grimsi materyal PEX sendromunun en belirgin ve önemli özelliğidir. Birikimin erken safhalarında, normal bir gözle karşılaştırıldığında, lens yüzeyinde diffüz birikim nedeniyle mat bir görünüm oluşmaktadır. Bu dönem “prekapsüler evre” olarak tanımlanmıştır **(114, 115)**. Birikim 5 zonda gerçekleşmektedir; bu zonlardan anterior ve posterior ekvatoryal zon klinikte muayene edilememektedir **(100)**. Birikimin belirginleşmesiyle, pupil dilate edildiğinde görünür hale gelen klasik paternde üç zon izlenmektedir **(1)** : santral zon, lens kapsülünün ön kutbunda 1.5-3.0 mm çapta homojen birikim alanıdır. Santral zon olguların % 20 ile % 60'ında bulunmamaktadır **(89, 116)**. Periferik zon ise hemen tüm olgularda bulunmaktadır. Granüler yapıda, radyal uzantılar şeklinde birikim görülür. Ekvatoryal olarak zonül lifleri başlangıcına kadar uzanabilir. Saydam zon, santral ve periferik zonu ayıran, pupilla hareketi ile irisin lens ön yüzeyine sürtünme gösterdiği, birikim izlenmeyen alandır **(1)**. Santral ve periferik zondaki bu birikim altında kalan kapsülün intakt olması ve PEX materyali ürettiğine dair kanıt bulunmaması, bu birikimin hümör aköz kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir **(101)**. Bu düşünce katarakt cerrahisi sonrası

implante edilen arka kamara göz içi lensi anterior yüzeyinde kristalin lensle benzer paternde birikimlerin görülmesi ile de desteklenmektedir **(117)**.

İris

PEX sendromunda iris bulguları erken evrelerde görünür hale gelir. En belirgin olarak pupilla kenarında izlenir. İris sfinkteri ve pupil sınırında birikim olguların % 32-94'ünde görülmektedir **(95)**. Pupil kenarında birkaç noktasal birikim şeklinde de olabileceğinden, dikkatli bir muayene gerektirir.

Sfinkter alanından pigment kaybı ve ön kamara yapılarında pigment birikimi PEX sendromunun belirgin bir özelliğidir. Dağılan pigmentler trabeküler ağ ve iris yüzeyinde birikir. Pupil kenarında ise pigment kaybına bağlı olarak transluminasyon defektleri oluşmaktadır **(118)**. Pupil dilatasyonu sıklıkla zayıftır. Elektron ve ışık mikroskobu ile yapılan çalışmalarda, PEX sendromlu olgularda, iris sfinkter ve dilatör kaslarında fibrozis, disorganizasyon ve dejenerasyon saptanmıştır **(119, 120)**. Bununla birlikte PEX'li gözlerde iris damarlarında anomali ve hipoperfüzyon gösterilmiştir **(121)**.

Trabekulum ve iridokorneal açığı

PEX sendromunda pupilla hareketleri ile iristen normal gözlere göre daha fazla pigment dağılımı olur. Bu durumun iris hipoksisi sonucu gelişen atrofi ve irisin pupilla hareketleri ile lens ön yüzeyine sürtünmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Dağılan pigmentin trabeküler ağda tuzaklanarak dışa akımı azalttığı ve dilatasyon sonrası göz içi basıncında artışa sebep olduğu düşünülmektedir. Açığı pigmentasyonu PEX glokomlu gözlerde, PEX'li fakat glokom olmayan gözlere göre daha yoğundur **(122)**. Aynı zamanda aközde non-spesifik serum protein yoğunluğunun artışı ve PEX materyalinin trabeküler ağda birikimi, dışa akıma karşı oluşan dirence katkı sağlamaktadır **(1)**. İleri evrelerde PEX glokomlu olgularda jukstakanaliküler bölgede disorganizasyon ve Schlemm kanalında daralma olabildiği bildirilmiştir **(123, 124)**.

PEX glokomlu olguların ön kamara açısı genellikle açık olmakla birlikte çeşitli çalışmalarda akut, kronik açı kapanması ve dar açılı glokom birlikteliği bildirilmiştir (125, 126). PEX'li olgularda açı kapanmasına yatkınlık oluşturan durumlar; posterior sineşi, artmış iris kalınlığı ve rijiditesi, zonüler zayıflık veya zayıflığına bağlı lens iris diyaframının öne doğru yer değiştirmesi olarak özetlenebilir (1).

PEX glokomu

PEX glokomu riski, zamanla kümülatif olarak artmaktadır ve glokom gelişme riski psödoeksfolyatif birikim görülmeyen olgulara göre 5 ila 10 kat daha fazladır. PEX sendromlu olguların yaklaşık %25'inde yüksek GİB mevcuttur; bu hastaların 2/3'ünde ise glokom gelişmektedir. PEX glokomlu olgularda primer açık açılı glokom ile karşılaştırıldığında diurnal ölçümlerde daha fazla fluktuasyon mevcuttur ve medikasyona direnç daha yüksek orandadır. Daha yüksek oranda optik disk hasarı, görme alanı defekti ve cerrahi müdahale gereksinimi bulunmaktadır (127).

Zonüller

Eksfolyatif materyal zonüler fibrillere yapısal ve histokimyasal açıdan benzerlik göstermesine rağmen (85) zonüllerin silier cisme tutundukları alanda birikerek bağların zayıflamasına neden olmaktadır (128).

Kornea

PEX materyali parçaları korneal endotel yüzeyinde görülebilmektedir. Endotel tabakasının santralinde, genellikle diffüz ve nonspesifik pigmentasyon izlenir (118). Elektron mikroskopi ile yapılan bir çalışmada kornea endotelinde büyük kümeler halinde tipik PEX materyali birikimi ve arka descemet membranına penetre olmuş PEX materyali kitleleri izlenmiştir. Tutulan bölgelerde endotel tabakasının irregüler görünümlü ve devamlılığını kaybetmiş olduğu bildirilmiştir (15).

Speküler mikroskopi ile incelemelerde, endotel hücre yoğunluğunda azalma, şekil ve boyutta morfolojik değişikliklerin saptanmış olduğu

çalışmalar mevcuttur **(129 – 131)**. Endotelial değişiklikler, klinik muayenede diğer gözde PEX olsun ya da olmasın, sıklıkla bilateral ve asimetrik izlenmektedir. Yavaş progresyon gösteren endotelyopati, endotelial hücre dekompanzasyonu ve büllöz keratopati ile sonuçlanabilmektedir **(11)**.

PEX sendromunda endotelyopatiye sebep olduğu düşünölen değişiklikler bildirilmiştir. İris damarlarındaki anomali ve tıkanıklar nedeniyle gelişen hipoperfüzyonun, ön kamara parsiyel oksijen basıncında anlamlı bir azalmaya sebep olduğu **(121)** ve oluşun hipoksinin endotel hücrelerine hasar verdiği öne sürölmüştür. Vasköler anomaliler kan – aköz bariyer disfonksiyonuna da neden olarak aközde TGF β gibi inflamatuvar sitokinlerin artmasına yol açmaktadır **(10, 132)** Vasköler sebeplerin yanında, iris epitelinden ayrılan pigmentlerin endotel tarafından fagosite edilmesi ve etkilenmiş endotel hücrelerinin ekstraselöler madde sentezinin bir sonucu olarak kalınlığı artmış, düzensiz bir descement membranı ve fibroblastik değişiklikler nedeniyle zayıf bir endotel tabakası oluşmaktadır **(1, 11)**.

Endotel tabakasına etkilerinin yanı sıra, PEX'li gözlerde subepitelyal sinir lifi yoğunluğunda azalma, azalmış korneal duyarlılık, gözyaşı film tabakası stabilitesinde değişiklikler de saptanmıştır **(133)**. Yapılan bazı çalışmalarda PEX materyalinin goblet hücre morfolojisini bozarak gözyaşı stabilitesini azalttığı bildirilmiş ve schirmer testi ile ölçömlerde düşük sonuçlar saptanmıştır **(134)**. Tek taraflı PEX sendromunda gözyaşı osmolaritesinin değerlendirildiği bir çalışmada PEX olan gözlerde olmayanlara göre gözyaşı osmolaritesi daha yüksek saptanmıştır **(135)**. Bu bulgular PEX sendromlu olgularda kuru göze yatkınlığın olduğunu düşöndürmektedir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 17.12.2014 ile 09.10.2015 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Göz Hastalıkları Polikliniği ve Glokom Polikliniğine başvuran uygun kriterlere sahip hastalar dahil edilmiştir. PEX sendromlu ve PEX glokomlu hasta grupları ile başka sebeplerden dolayı polikliniğe başvuran ve dışlama kriterlerine uygun hastaların dahil edildiği kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma öncesinde Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'na başvurularak onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- ≥ 50 yaş
- Medikal tedavi ile takip edilen PEX glokom hastaları
- Glokom olmaksızın biyomikroskopik muayenede pseudoeksfolyatif birikim izlenen hastalar
- Glokomu ve PEX sendromu olmayan kontrol olguları

Dışlama kriterleri

- < 50 yaş
- Geçirilmiş intraoküler cerrahi
- Lazer tedavisi öyküsü (trabeküloplastisi, iridotomi, iridoplastisi)
- Geçirilmiş oküler travma
- Oküler infeksiyon ya da inflamasyon öyküsü
- Bilinen kornea patolojisi
- Diyabetik retinopati varlığı
- Kontakt lens kullanımı
- Kornea yapısını bozabilecek sistemik hastalık ya da sistemik medikasyon varlığı

Hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK), GİB, biyomikroskopik ve fundoskopik değerlendirmeyi içeren oftalmolojik muayene yapılmıştır. PEX sendromu grubu 77 hastanın 94 gözü, PEX glokomu grubu 63 hastanın 71 gözü ve kontrol grubu 53 hastanın 84 gözü dahil edilerek oluşturulmuştur.

PEX sendromu, ön segment muayenesinde pupil kenarında ya da midriazis sonrası lens ön kapsülü üzerinde psödoeksfoliatif materyal birikiminin görülmesiyle saptanmıştır. PEX glokomlu olgulara ise GİB, optik sinir başı muayenesi, retina sinir lifi tabakası analizi ve/veya görme alanı tetkikleri dikkate alınarak tanı konulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm PEX glokomlu hastaların topikal antiglokomatöz tedavi aldığı saptanmış ve tedavi süresi ile etken madde sayısı kaydedilmiştir. Çalışmanın kontrol grubu, yapılan oftalmolojik muayenede GİB değeri 22 mmHg'nın altında, optik disk muayenesinde glokomatöz değişiklik izlenmeyen ve belirtilen dışlama kriterlerini göstermeyen hastalardan oluşturulmuştur.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda non-kontakt speküler mikroskopi (Konan CellChek XL, Konan Medikal, ABD) ile ölçüm yapılmıştır. Ölçümler tek bir klinisyen tarafından otomatik mod kullanılarak; otomatik ölçümün güvenilir görülmediği (geniş guttat görünümü, hücre sınırlarında silikleşme izlenen alanlar) hastalarda ise "flex center" metodu ile yapılmıştır. Cihazın karşısına oturtulan hastanın çene ve alnını uygun bir şekilde yerleştirmesi sağlanarak ve gözün açık kalmasına bağlı gözyaşı filminin bozulmaması gözetilerek, santral korneaya ait net görüntüler elde edilmeye çalışılmıştır. Resim 2 ve 3'te speküler mikroskopi cihazı ve muayene görüntüleri mevcuttur. Tüm gözlerden 3 ölçüm (aynı mod kullanılarak) alınıp, ortalama değer kaydedilmiştir. Alınan mikrofotograflar yalnızca korneal görüntü net ve tüm parametreler elde edilmiş ise çalışmaya dahil edilmiştir. Şüpheli sonuçların elde edildiği gözlerde ölçüm tekrarlanmıştır. Güvenilir sonuçlar alabilmek için tüm hastalarda en az 100 endotel hücresi işaretlenmiştir. Yeterli endotel hücre sayısı elde edilemeyen gözler çalışma dışı bırakılmıştır. Speküler mikroskopik inceleme ile ortalama endotel hücre yoğunluğu,

varyasyon katsayısı, hegzagonalite oranı ve santral kornea kalınlığı (SKK) değerleri kaydedilmiştir.



Resim 2: Konan CellChek XL non-kontakt speküler mikroskopi cihazı



Resim 3: Non-kontakt speküler mikroskopi muayenesi

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar bağımsız iki örnek t testi ve post-hoc (çoklu karşılaştırma) Tukey testi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Farklı değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Korelasyon (r) $r \leq 0.3$ ise yok, $r = 0.3-0.5$ ise ılımlı, $r = 0.5-0.7$ ise orta, $r > 0.7$ ise kuvvetli olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 77 PEX sendromu tanılı hastanın 94 gözü, 63 PEX glokomu tanılı hastanın 71 gözü, 53 kontrol hastasının 84 gözü dahil edildi. Ortalama yaş 68.91 ± 7.09 (52 – 85 yaş) olan olguların % 44.2 'si (110) kadın, % 55.8'i (249) erkek idi. Yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmazken ($p=0.586$, pearson ki-kare testi), PEX glokom grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.001$, ANOVA, post hoc tukey testi). Ortalama EİDGK 0.26 ± 0.24 (LogMAR), ortalama GİB 15.95 ± 2.32 mmHg bulundu. Gruplar arasında EİDGK açısından anlamlı fark bulunmadı (ANOVA). GİB karşılaştırmasında ise PEX glokom grubunda, PEX grubu ($p=0.003$) ve kontrol grubuna ($p=0.000$) göre anlamlı yüksek GİB gösterildi (ANOVA, post hoc tukey testi) Tablo 2'de gruplara ait demografik veriler, EİDGK ve GİB değerleri görülmektedir.

Tablo 2: Çalışma gruplarına ait demografik veriler, ortalama göz içi basıncı ve görme keskinliği değerleri

	Yaş	Cinsiyet (%)		Göz içi Basıncı (mmHg)	Görme Keskinliği (LogMAR)
		Kadın	Erkek		
PEX (n:94)	70.7 ± 6.4	42.6	57.4	15.8 ± 1.6	0.25 ± 0.22
PEX glokom (n: 71)	68.8 ± 7.7	49.3	50.7	17.0 ± 3.2	0.29 ± 0.25
Kontrol (n: 84)	66.9 ± 6.7	41.7	58.3	15.1 ± 1.5	0.24 ± 0.25
P değeri	0.001*	0.586**		0.000*	0.452*

PEX: Psödoeksfoliasyon sendromu

* : Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

** : Pearson ki-kare testi

Çalışma gruplarına ait speküler mikroskopi parametreleri Tablo 3’de gösterilmektedir. Tüm olgularda hücre yoğunluğu, varyasyon katsayısı, hekzagonalite ve SKK değerleri incelendi. Gruplar arasında endotel hücre yoğunluğu, hekzagonalite oranı ve SKK değerleri açısından anlamlı fark gösterildi (sırası ile $p=0.000$, $p=0.006$, $p=0.002$, ANOVA). Varyasyon katsayısı değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.113$, ANOVA).

Tablo 3: Çalışma gruplarında speküler mikroskopi parametreleri

	CD (hücre/mm²)	CV	HEX (%)	SKK (µm)
PEX (n: 94)	2577 ± 232	36.3 ± 14.5	43.9 ± 6.8	544.5 ± 38.3
PEX glokom (n: 71)	2498 ± 332	36.8 ± 18.2	41.9 ± 5.5	525.8 ± 37.4
Kontrol (n: 84)	2702 ± 146	32.7 ± 4.3	45.3 ± 6.7	545.4 ± 38.1
P değeri*	0.000	0.113	0.006	0.002

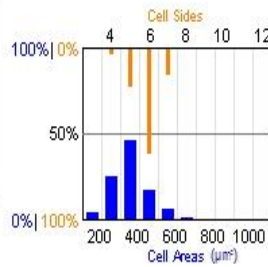
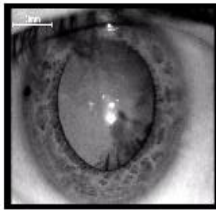
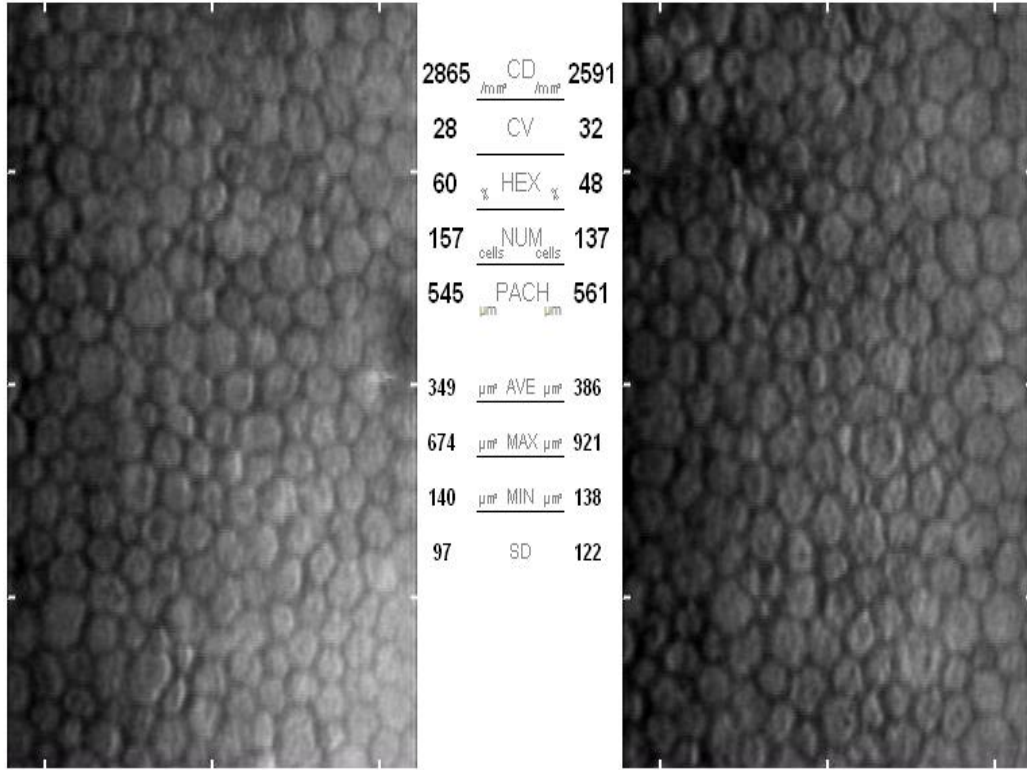
PEX: Pseudoeksfoliyasyon sendromu, CD: hücre yoğunluğu, CV: varyasyon katsayısı, HEX: hekzagonalite, SKK: santral kornea kalınlığı

* : Tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

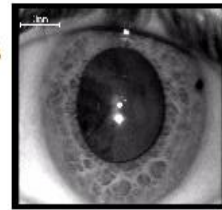
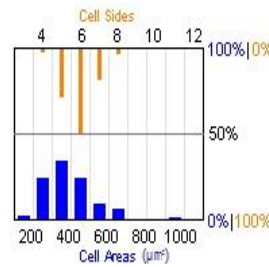
PEX sendromu, PEX glokumu ve kontrol grubuna ait olguların speküler mikroskopi analiz ekranı örnekleri Resim 4, Resim 5 ve Resim 6’da verilmektedir.

38476849694 Patient ID Male Gender 1/1/1949 DOB
 First Name Operator
 Last Name Doctor

OD 11/5/2014 1:31:26 AM OS
 Auto Trace S Auto Trace S



AUTO Photo



AUTO Photo

Resim 4: 66 yaşında sol göz PEX sendromlu olguya ait speküler mikroskopi analiz ekranı

13859695006

Patient ID

Male

Gender

1/1/1940

DOB

First Name

emin kurt

Operator

Last Name

emin kurt

Doctor

OD

11/21/2014 1:37:27 AM

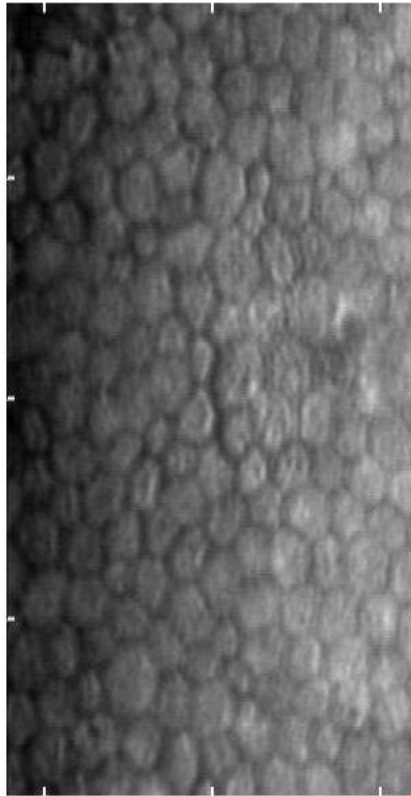
OS

Auto Trace

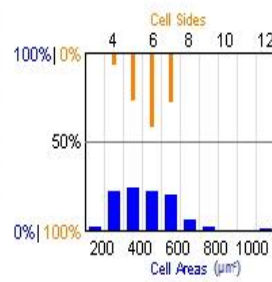
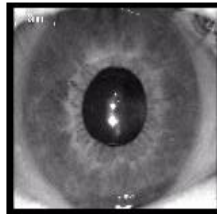
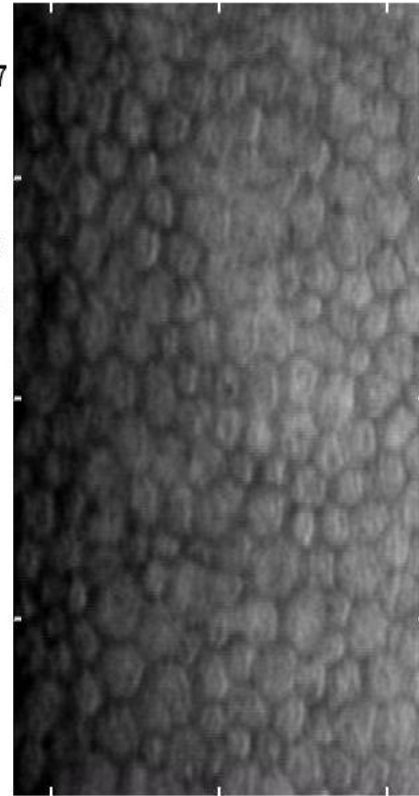
S

Auto Trace

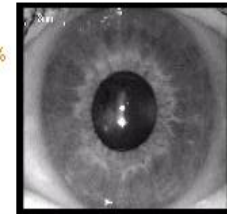
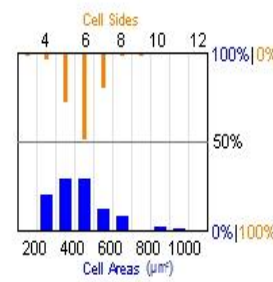
S



2392	CD	2387
34	CV	33
40	% HEX	48
125	NUM	128
545	PACH	540
418	AVE	419
1003	MAX	938
166	MIN	204
142	SD	137



AUTO Photo



AUTO Photo

Resim 5: 75 yaşında bilateral PEX glokom tanılı hastaya ait speküler mikroskopi analiz ekranı

51670436316

Patient ID

Female

Gender

1/1/1958

DOB

ESIN B

First Name

ESIN BASER

Operator

ESIN B

Last Name

ESIN BASER

Doctor

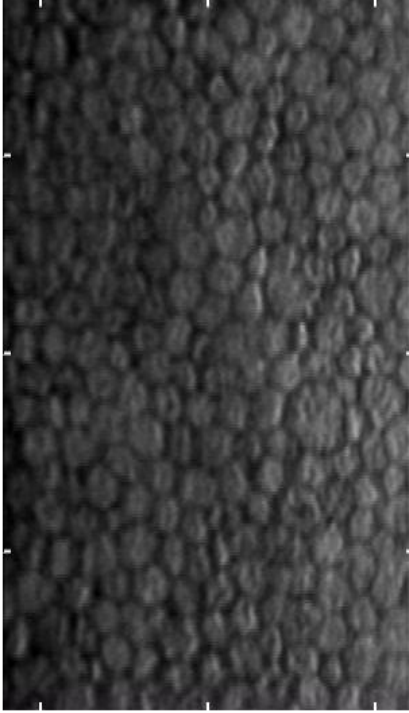
OD

11/18/2014 4:44:19 AM

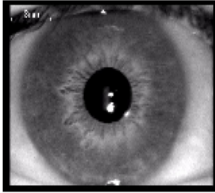
OS

Auto Trace

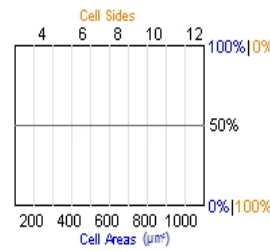
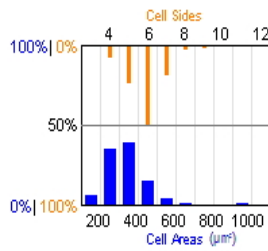
S



2994 $\frac{CD}{mm^2}$ $\frac{mm^2}{mm^2}$
30 CV
48 % HEX %
162 $\frac{NUM}{cells}$ $\frac{cells}{cells}$
571 PACH μm μm ---
334 μm AVE μm
912 μm MAX μm
164 μm MIN μm
101 SD



AUTO Photo



Resim 6: 57 yaşında kontrol hastasının sağ göze ait speküler mikroskopi analiz ekranı

Çalışma gruplarının birbirleri ile karşılaştırma sonuçları Tablo 4'te detaylı bir şekilde gösterilmiştir. PEX grubu ve PEX glokom grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama endotel hücre yoğunluğu değerleri anlamlı düşük bulundu ($p=0.002$, $p=0.000$, post hoc tukey testi). Hekzagonalite oranı ve SKK açısından gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında PEX glokom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük hekzagonalite oranı saptandı ($p=0.004$, post hoc tukey testi). SKK değerleri ise PEX glokom grubunda PEX grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0.005$, $p=0.004$, post hoc tukey testi).

Tablo 4: Speküler mikroskopi parametrelerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları

Parametre	Karşılaştırılan grup	P değeri*
CD (hücre/mm ²)	PEX – PEX glokom	0,099
	PEX – kontrol	0,002
	PEX glokom - kontrol	0,000
CV	PEX – PEX glokom	0,969
	PEX – kontrol	0,187
	PEX glokom - kontrol	0,151
HEX (%)	PEX – PEX glokom	0,130
	PEX – kontrol	0,323
	PEX glokom - kontrol	0,004
SKK (µm)	PEX – PEX glokom	0,005
	PEX – kontrol	0,988
	PEX glokom - kontrol	0,004

PEX: Pseudoeksfoliyasyon sendromu, CD: hücre yoğunluğu, CV: varyasyon katsayısı, HEX: hekzagonalite, SKK: santral kornea kalınlığı,

* : Post hoc Tukey Testi

PEX ve PEX glokom grubu (hasta grubu) birlikte değerlendirilerek endotel hücre yoğunluğu, varyasyon katsayısı, hegzagonalite oranı ve SKK değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (Tablo 5). Hasta grubunda kontrol grubuna göre endotel hücre yoğunluğu ve hegzagonalite oranı değerleri anlamlı düşük (sırası ile $p=0.000$ ve $p=0.011$, bağımsız iki örnek t testi); varyasyon katsayısı ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek ($p=0.038$, bağımsız iki örnek t testi) saptandı. Olgular hasta grubu ve kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde SKK'da anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.086$, bağımsız iki örnek t testi)

Tablo 5: PEX ve PEX glokomlu hastaların kontrol grubu ile karşılaştırma sonuçları

	CD (hücre/mm²)	CV	HEX (%)	SKK (μm)
Kontrol (n: 84)	2702 \pm 146	32.7 \pm 4.3	45.3 \pm 6.7	545.4 \pm 38.1
Hasta grubu (PEX + PEX glokom) (n: 165)	2543 \pm 281	36.5 \pm 16.2	43.6 \pm 6.3	536.5 \pm 38.9
P değeri*	0.000	0.038	0.011	0.086

PEX: Pseudoeksfoliyasyon sendromu, CD: hücre yoğunluğu, CV: varyasyon katsayısı, HEX: hegzagonalite, SKK: santral kornea kalınlığı, * : Bağımsız iki örnek t testi

Speküler mikroskopi parametrelerinin yaşla ilişkili değişim gösterip göstermediği Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Parametrelerin hiçbirisinde yaş ile anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($r \leq 0.3$). Hastalar 65 yaş ve üstü ile 65 yaş altı olarak gruplandırıldığında speküler mikroskopi parametrelerinde anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.005$, bağımsız iki örnek t testi). Gruplar kendi içlerinde 65 yaş ve üstü ile 65 yaş altı olarak alt gruplara bölünerek incelendiğinde ise yalnızca PEX glokom grubunda hekzagonalite oranı 65 yaş ve üstü grupta anlamlı düşük saptandı ($p = 0.031$, bağımsız iki örnek t testi). Tüm gruplar için yaşa göre sınıflandırma ile elde edilen sonuçlar Tablo 6’te gösterilmektedir.

Tablo 6: Yaş gruplarına göre speküler mikroskopi parametreleri

Gruplar ve yaş aralığı		CD (hücre/mm ²)	CV	HEX (%)	SKK (µm)
< 65 yaş	PEX	2647 ± 295	37.1 (± 25.2)	45.1 (± 7.4)	545.3 (± 41.4)
	PEX glokom	2506 ± 371	40.6 (± 23.6)	44.0* (± 5.7)	520.6 (± 38.7)
	Kontrol	2707 ± 133	32.0 (± 3.5)	45.4 (± 6.4)	543.5 (± 36.3)
65 yaş ve üstü	PEX	2565 ± 219	36.2 (± 12.0)	43.7 (± 6.7)	544.4 (± 38.0)
	PEX glokom	2495 ± 316	35 (± 15.0)	40.9* (± 5.3)	528.3 (± 36.9)
	Kontrol	2699 ± 155	33.2 (± 4.8)	45.2 (± 6.8)	546.5 (± 39.3)

PEX: Psödoeksfoliasyon sendromu, CD: hücre yoğunluğu, CV: varyasyon katsayısı, HEX: hekzagonalite oranı, SKK: santral kornea kalınlığı,

* : $p = 0.031$, bağımsız iki örnek t testi

PEX glokomu grubu olgularında glokom süresi, ilaç kullanım süresi ve kullanılan etken madde sayısının speküler mikroskopi parametreleri ile ilişkisi araştırıldı (Tablo 7). Pearson korelasyon testi ile yapılan analizde üç faktörün de speküler mikroskopi parametreleriyle ilişki göstermediği saptandı ($r \leq 0.3$).

Tablo 7: PEX glokomu grubunda speküler mikroskopi parametreleri ile glokom süresi, topikal antiglokomatöz ilaç kullanım süresi ve etken madde sayısı arasındaki ilişki

	CD (hücre/mm²)	CV	HEX (%)	SKK (µm)
Glokom süresi	r: -0.096 (p: 0.427)	r: -0.184 (p: 0.125)	r: -0.088 (p: 0.467)	r: 0.038 (p: 0.751)
İlaç kullanım süresi	r: -0.098 (p: 0.418)	r: -0.179 (p: 0.136)	r: -0.096 (p: 0.428)	r: 0.031 (p: 0.794)
Etken madde sayısı	r: -0.094 (p: 0.435)	r: 0.138 (p: 0.250)	r: -0.039 (p: 0.746)	r: -0.067 (p: 0.581)

CD: hücre yoğunluğu, CV: varyasyon katsayısı, HEX: hegzagonalite, SKK: santral kornea kalınlığı, r: korelasyon katsayısı (Pearson korelasyon testi)

TARTIŞMA

PEX sendromu yaş ile görülme sıklığı artan, gözde ve diğer dokularda ekstrasellüler matriks birikimi ile ilişkili bir patolojidir. Psödoeksfolyatif materyal elastik mikrofibriller ve bazal membran komponentlerine benzer filamanlar içermektedir **(101)**. Bu birikim lens kapsülü, zonüller, kornea endoteli, iris, silier cisim, trabeküler ağ, konjonktiva, ekstraoküler kaslarda görülebilir ve birikim gösterdiği dokularda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir **(8, 136)**. Sekonder kronik açık açılı glokom, zonüler birikim nedeniyle lens subluksasyonu ve fakodonezis, pigment dispersiyonu, zayıf pupilla dilatasyonu, posterior sineşi bu bozukluklar arasındadır **(10)**.

PEX sendromunun son yıllarda üzerinde daha çok yoğunlaşıl原因 bir etkisi de kornea üzerinedir. Eksfolyatif materyal kümeleri kornea endotel yüzeyinde pigment birikimleri ile birlikte görülebilmektedir **(137)**.

Endotel hücre hasarı ve PEX sendromuna bağlı endotelial dekompanzasyon literatürde bildirilmiştir. Histopatolojik olarak PEX endotelopatisi sitoplazmik vakuolizasyon, hücrelerde incelmeye, endotel hücre kaybı, fibroblastik transformasyon, melanin fagositozu, düzensiz birikimler nedeniyle kalınlaşmış descemet membranı ile karakterizedir **(15)**.

Bu patolojik değişikliklerin sebebi olarak eksfolyatif birikimin kendisi, hümeör aköz kompozisyonunda ve dinamiklerinde değişiklikler, iris hipoperfüzyonu öne sürülmüştür **(138)**. İris hipoperfüzyonuna bağlı ön kamarada parsiyel oksijen basıncının anlamlı olarak düştüğü bildirilmiştir **(121)**. Aynı zamanda PEX sendromunda kan – aköz bariyerinde etkilenme **(139, 140)** nedeniyle hümeör aközde TGF alfa1 **(7)** sitokin düzeylerinde değişikliklerin endotel hasarına sebep olduğu düşünülmektedir **(133)**.

Bu çalışmada PEX sendromunun endotel tabakası üzerine etkileri araştırılmıştır. Glokom eşlik etmeyen PEX sendromu ve PEX glokomlu hastalar, speküler mikroskopi parametreleri kullanılarak kontrol grubu ile

karşılaştırılmıştır. Günümüzdeki teknoloji sayesinde speküler mikroskopi, kornea endotelinin yüksek kalitede görüntülerini elde etmeye ve ayrıntılı bir incelemeye olanak sunmaktadır. Sürekli gelişim halinde olan speküler mikroskobik inceleme, son yıllarda geliştirilen yeni analiz yöntemleri ve artan görüntü kalitesi ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Speküler mikroskopi ile endotel hücre yoğunluğu, pleomorfizmi gösteren varyasyon katsayısı, hegzagonal hücre oranı ve kornea kalınlığı değerleri elde edilebilir. Biyomikroskopik muayene ile fark edilemeyen erken defekt ve endotel hücre değişikliklerinin speküler mikroskopi ile saptanması mümkündür.

Çalışmamızda olgular üç gruba ayrılarak incelenmiştir. Glokom gelişmemiş PEX sendromlu olgular (94 göz), PEX glokomlu olgular (71 göz) ve kontrol olguları (84 göz) speküler mikroskopi analiz sonuçlarına göre karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda ön ve arka segment muayenesi yapılmış ve olguların hiçbirinde belirgin bir korneal patoloji izlanmemiştir.

Ortalama endotel hücre yoğunluğu değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.000$). Grupların ikili karşılaştırmalarında hem PEX grubunda (2577 hücre/ mm^2), hem de PEX glokom grubunda (2498 hücre/ mm^2) kontrol olgularına (2702 hücre/ mm^2) göre ortalama endotel hücre yoğunluğu değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.002$; $p=0.000$). PEX glokomu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük endotel hücre yoğunluğu sonucu alınmasında, iki grup arasındaki anlamlı yaş farkının etkisi de söz konusu olabilir. PEX glokomu grubunda PEX grubundan hafif daha düşük endotel hücre yoğunluğu değeri alınsa da, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.969$).

Glokomu olmayan PEX olgularının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı endotel hücre yoğunluğu oranlarının PEX grubunda düşük bulunduğu çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu etki speküler mikroskopi ile ilk olarak Miyake ve arkadaşları **(141)** tarafından incelenmiş ve PEX sendromlu hastalarda hem birikimin görülebildiği gözde hem de diğer gözlerinde kontrol grubuna göre

anlamli düşük endotel hücre yoğunluğu saptanmıştır. Quiroga ve arkadaşları **(142)** tamamı katarakt tanısı almış 61 PEX sendromlu göz ile kontrol olgularını (356 göz) karşılaştırmış ve ortalama endotel hücre yoğunluğunun PEX grubunda anlamli düzeyde düşük olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada yaş gruplarına göre ortalama endotel hücre yoğunluğu incelendiğinde ileri yaş gruplarında elde edilen değerler anlamli düşük bulunmuştur. Benzer iki çalışmada Kovaliunas ve arkadaşları **(143)** 28 PEX olgusunda ortalama endotel hücre yoğunluğunu 2228 hücre/mm²; Zarnowski ve arkadaşları **(144)** ise 2255 hücre/mm² olarak saptamış ve her iki çalışmada da bu değerler kontrol grubuna göre anlamli düşük saptanmıştır. Wang ve arkadaşları **(145)** ise retrospektif incelemelerinde PEX sendromlu ve PEX glokomlu 16 hastanın 20 gözünde speküler mikroskopi ile elde edilen endotel hücre yoğunluğu değerleri kontrol grubuna göre anlamli düzeyde düşük bulunmuştur.

PEX glokom olgularının ayrı bir grup olarak incelendiği Tomaszewski ve arkadaşlarının **(16)** alışmasında kontrol grubuna göre PEX ve PEX glokom grubunun her ikisinde de endotel hücre yoğunluğu anlamli düzeyde düşük bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmada ortalama hücre yoğunluğu değerleri PEX grubunda (68 göz) 2297 hücre/mm²; PEX glokom grubunda (65 göz) ise 2241 hücre/mm² bulunmuştur. Bizim alışmamızda PEX sendromlu ve PEX glokomlu olgularda istatistiksel olarak anlamli düzeyde düşük endotel hücre yoğunluğu değerleri bulunmakla birlikte Tomaszewski ve arkadaşlarının **(16)** sonuçlarına göre olgularımız daha yüksek endotel hücre yoğunluğuna sahip görünmektedir. Bu durumun grupların yaş ortalamasından kaynaklanıyor olabileceği düşünölmektedir. Tomaszewski ve arkadaşları **(16)** PEX glokom grubunda ortalama yaşı 78.2; PEX grubunda ise 76.9 olarak bildirmiştir. Bizim alışmamızda ise PEX glokom grubu ortalama yaşı 68.8 iken, PEX grubunda 70.7'dir. Benzer bir farklılık Kovaliunas ve arkadaşlarının **(143)** alışmasında da görölmektedir ve bu çalışmada PEX grubu ortalama yaşı 77.1 olarak bildirilmiştir. Yaş dışında irksal farklılıkların da bu duruma yol açmış olması mümkündür.

PEX sendromu ve PEX glokomunun endotele etkilerini konfokal mikroskopi ile inceleyen yeni bir çalışmada, benzer bir şekilde endotel hücre yoğunluğunda kontrol grubuna göre belirgin azalma saptanmıştır **(146)**.

PEX sendromlu ve PEX glokomlu olgular endotel hücre yoğunluğu açısından normal gözlerin yanısıra primer açık açılı glokom (PAAG) olgularıyla da karşılaştırılmıştır. Juan-Marcos ve arkadaşları **(131)** PEX, PEX glokom ve PAAG gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük endotel hücre yoğunluğu saptamış, fakat PEX ve PEX glokom grupları arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Bir başka çalışmada ise yazarlar PEX sendromunda endotel hücre yoğunluğunun glokom olsun ya da olmasın eksfoliyatif birikimin ciddiyetine bağlı olarak değiştiğini belirtmişlerdir **(147)**. Bahsedilen çalışmada gruplar psödoeksfoliyatif birikime göre hafif ve ciddi olarak ayrılmıştır. Ciddi PEX ve ciddi PEX glokom gruplarının her ikisinde de PAAG grubuna göre endotel hücre yoğunluğu değerleri istatistiksel olarak anlamlı düşük tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda GİB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttur. PEX glokom grubunda PEX grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek GİB değerleri saptanmıştır. Endotel hücre yoğunlukları karşılaştırıldığında, PEX glokom ve PEX grubu arasında GİB değerleri arasındaki farklılıkla körele bir sonuç görülmemektedir. Bu sonuçlar psödoeksfoliyatif birikim görülen olgularda GİB'den bağımsız bir endotel hasarının belirteci olabilir.

Endotel hücre yoğunluğu dışında çalışmamızda gruplar arasında varyasyon katsayısı ve hegzagonalite oranı da karşılaştırılmıştır. Varyasyon katsayısı açısından üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuç speküler mikroskopi çalışmalarından Wang **(145)**, Kovaliunas **(143)** ve Quiroga'nın **(142)** bulgularıyla koreledir. Puska ve arkadaşları **(148)** normotansif unilateral PEX sendromlu hastalarda psödoeksfoliyatif birikimli göz ile diğer gözü karşılaştırmış ve varyasyon katsayısında anlamlı fark saptamamıştır. Bu sonuç muayene ile tespit edilememiş olsa bile psödoeksfoliyatif birikimin endotel hücrelerini etkileyebilme olasılığı nedeniyle güvenilir görünmemektedir. Yüksel ve arkadaşları **(146)** ise konfokal

mikroskopi incelemesinde, glokom eşlik edenlerde daha belirgin olmak üzere, PEX sendromlu olgularda daha yüksek polimegatizm ve pleomorfizm oranları bildirmiştir. Hekzagonalite oranlarının PEX ve PEX glokoma bağlı değişiklikler gösterebildiği önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Miyake ve arkadaşlarının **(141)** öncü çalışmasında ortalama endotel hücre yoğunluğu değerleri gibi hekzagonalite oranlarının da PEX sendromlu hastalarda hem görülebilir birikim olan gözde hem de diğer gözde istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir.

Wali ve arkadaşları **(149)** konfokal mikroskobik incelemelerinde PEX sendromlu hastalarda endotel hücre yoğunluğu normal olsa bile, kontrol grubuna göre anlamlı farklı pleomorfizm (çalışmaya göre normal hekzagonalite oranı > % 59) ve polimegatizm (çalışmaya göre normal varyasyon katsayısı oranı < % 30) düzeyleri tespit etmişlerdir. Yazarların bu çalışmasında glokom varlığının sonuçlarda anlamlı bir farka neden olmadığı belirtilmiştir. Zheng ve arkadaşları **(150)** da konfokal mikroskopi çalışmalarında benzer sonuçlar bildirmektedir. Inoue ve arkadaşları **(151)** ise PEX sendromu ile PEX glokoma olan hastaları karşılaştırdıkları bir çalışmada endotel hücre yoğunluğunda anlamlı fark saptamasına rağmen varyasyon katsayısı ve hekzagonalite değerlerinde anlamlı fark saptamamıştır.

Bizim çalışmamızda hekzagonalite oranları PEX grubunda %43.9; PEX glokom grubunda % 41.9 bulunmuştur. Kontrol grubuna (% 45.3) göre PEX glokom grubu hekzagonalite oranı değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.004). PEX grubu hekzagonalite oranında kontrol ya da PEX glokom grubuna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır. Glokoma olmayan PEX sendromlu olguları inceleyen Quiroga ve arkadaşları **(142)** da bizim sonuçlarımıza benzer bir şekilde hekzagonalite oranı ve varyasyon katsayısında, kontrol olgularına göre anlamlı bir farklılık bulmamıştır.

Çalışmamızda gruplar arası GİB ortalamaları karşılaştırıldığında PEX glokom grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek GİB değerleri saptanmıştır. Bu durum psödoeksfoliatif birikim dışında, kronik görece yüksek GİB değerlerinin de endotel hücre hasarına katkısı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde glokom hastalarında kornea endotel özellikleri

ile ilgili yapılan çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Cho ve arkadaşları **(152)** PAAG, normotansif glokom (NTG) ve kontrol gruplarında speküler mikroskopi parametrelerini karşılaştırmış ve hücre yoğunluğunu PAAG hastalarında NTG ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptamıştır. Galgauskas'ın çalışmasında ise hegzagonalite oranları karşılaştırıldığında glokom grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunamamıştır. Lee ve arkadaşları **(153)** NTG ve PAAG gruplarında karşılaştırma yapmış ve farklı olarak NTG grubunda daha düşük endotel hücre yoğunluğu oranları bildirmiştir **(154)**.

PEX glokom grubunda daha düşük hegzagonalite oranı bulunmasına neden olabilecek bir diğer durum da kronik topikal antiglokomatöz tedavi kullanımı olabilir. Literatürde topikal antiglokomatöz ilaçların özellikle endotel hücre yoğunluğu ve SKK'na etkileri araştırılmıştır. Weber'in çalışmasında **(155)** tedavi alan ve almayan glokom hastaları speküler mikroskopi ile değerlendirilmiştir. Tedavi alan olgular etken maddeye göre (beta-bloker, karbonik anhidraz inhibitörü ve prostaglandin analogu ve bu ilaçların kombinasyonu) ve kullanılan etken madde sayısına göre ayrı ayrı gruplandırılarak tedavi almayan grupla karşılaştırılmıştır. Endotel hücre yoğunluğu, varyasyon katsayısı ve SKK değerlerinde tedavi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Etken maddelerin içeriğine göre karşılaştırma yapıldığında prostaglandin analogu kullanan hastalarda SKK değeri istatistiksel olarak anlamlı ince bulunmuştur. Ortalama endotel hücre yoğunluğu ise timolol – brinzolamid kombinasyonu kullanan hastalarda tedavisiz gruba göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

İspanya'da yapılmış bir prospektif kohort çalışmasında glokom ve oküler hipertansiyon tanılı hastalarda, benzalkonyum klorürün (BAK) kornea endoteline etkisi araştırılmıştır **(156)**. Tedavi ncesi ve sonrasında BAK içeren ve içermeyen tedavi alan iki hasta grubu konfokal mikroskopi ile incelenmiştir. BAK içeren ilaç kullanan grupta epitel tabakasında anlamlı dansite artışı görülürken, endotel hücre tabakasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada ortalama tedavi süresinin 22 hafta olduğu göz önüne alındığında endotel tabakasında henüz değişiklik gelişmemiş olması

mümkündür. Ranno ve arkadaşları **(157)** en az iki yıldır beta-bloker ya da prostaglandin analogu tedavisi alan PAAG hastalarında konfokal mikroskopi ile endotel hücre yoğunluğunu değerlendirmiş, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük endotel hücre yoğunluğu bildirmiştir. Yazarlar etken madde ile endotel hücre yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır.

Özellikle topikal dorzolamid ile ilgili yapılan çalışmalarda kısa dönemde endotel hücre hasarı ve hatta endotel dekompanzasyonu gelişebileceği bildirilmektedir **(158)**.

Bizim çalışmamızda PEX glokom grubunda tüm hastalar topikal antiglokomatöz ilaç kullanmaktaydı. Ortalama ilaç kullanım süresi 70.2 ay (8 – 156 ay); ortalama etken madde sayısı ise 2.2 (1 – 4) idi. Hastalar beta bloker, karbonik anhidraz inhibitörü, prostaglandin analogu ve alfa 2 agonistlerden biri ya da kombinasyonu ile tedavi edilmekteydi. Çalışmamızda etken maddeye göre bir karşılaştırma yapılmamakla birlikte, etken madde sayısı ve ilaç kullanım süresinin speküler parametrelerle korelasyonu incelendiğinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (tüm parametreler için $r \leq 0.3$, pearson korelasyon testi). Bu bulgular ile mevcut speküler mikroskopi parametreleri üzerinde topikal antiglokomatöz tedavinin etkisi olup olmadığını net olarak söyleyememekteyiz.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer parametre ise SKK idi. Tüm olgularda speküler mikroskopi ile aldığımız üç ölçümün ortalamasına göre PEX grubunda ortalama SKK 544.5 μm ; PEX glokom grubunda 525.8 μm ; kontrol grubunda ise 545.4 μm idi. PEX grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamamış, fakat PEX glokom grubunda SKK değerleri PEX ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (sırası ile $p=0.005$ ve $p=0.004$). Literatürde PEX sendromuna bağlı SKK değişiklikleri açısından çelişkili sonuçlar mevcuttur. Shah ve arkadaşları **(159)** PEX glokom ve glokom eşlik etmeyen PEX sendromu hastalarında SKK değerlerini karşılaştırmış ve PEX glokom grubunda daha ince tespit etmiştir ($p<0.001$). Yağcı ve arkadaşları **(160)** da PEX glokom hastalarında kontrol grubuna göre korneanın daha ince olduğunu bildirmiştir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunamamıştır. Tomaszewski ve

arkadaşlarının **(16)** çalışmasında da PEX glokom grubunda PEX ve kontrol grubuna göre SKK değerleri anlamlı olarak daha ince bulunmuştur(sırası ile $p=0.00017$ ve $p=0.00036$). Juan-Marcos ve arkadaşları **(131)** ise PEX, PEX glokom ve PAAG grupları arasında SKK açısından anlamlı bir fark saptamamıştır. Aynı çalışmada SKK değerinin hekzagonalite oranını ile pozitif, varyasyon katsayısı ile ise negatif bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda PEX glokom grubunda anlamlı düzeyde daha ince kornea bulunmasında, diğer speküler parametrelerde olduğu gibi topikal antiglokomatöz kullanımı ve yüksek GİB'nin da katkısı olabilir. Weber, çalışmasında topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda anlamlı olarak daha ince kornea saptadığını, etken maddeleri incelediğinde ise özellikle prostaglandin analoglarının daha ince kornea ile ilişkili olduğunu belirtmiştir **(155)**. Kitsos ve arkadaşlarının **(161)** ultrasonografik pakimetri ile yaptığı çalışmada PEX glokomlularda PAAG, normotansif PEX grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı ince kornea saptamıştır. PAAG grubunun diğer gruplarla arasında anlamlı bir fark görülmemektedir. Bu sonuçlar ise medikal tedavi ya da yüksek GİB etkisini gözetmeksizin, psödoeksfoliatif birikime bağlı gelişen glokomun daha ince bir kornea ile ilişkili olabileceğine dikkat çekmektedir.

PEX sendromlu hastalarda SKK değerleri için net bir görüş mevcut değildir. Hepşen ve arkadaşlarının **(162)** Scheimpflug kamera ile yaptıkları SKK ölçümlerinde PEX glokom grubunda PEX grubuna göre anlamlı düzeyde daha kalın kornea tespit edilmiştir. Arnarsson ve arkadaşları PEX grubunda (glokom eşlik eden ve etmeyen olgular) daha yüksek SKK değerleri saptasalar da, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(163)**.

Çalışmamızda SKK ölçümü nonkontakt speküler mikroskopi (CellChek XL, Konan Medikal, Kaliforniya, ABD) ile yapılmıştır. Literatürde farklı pakimetri teknikleri ile sonuçların değişebileceği bildirilmiştir **(164 – 166)**.

Tai ve arkadaşları **(164)** dört farklı pakimetri yöntemini karşılaştırmış ve optik düşük koherens reflektometri, Pentacam ve ultrasonografik pakimetri

değerlerinin birbiri ile korele olduğunu, speküler mikroskopi (Topcon SP-3000P) cihazının ise diğer yöntemlere göre daha ince SKK değerleri verdiğini bildirmiştir. Bir başka çalışmada, benzer şekilde nonkontakt speküler mikroskopinin ultrasonografik pakimetriye göre 28.17 – 32.81 µm daha düşük SKK değerleri verdiği belirtilmiştir **(165)**. Luft ve arkadaşları **(167)** dört farklı speküler mikroskopi ile yapılan ölçümlerde CellChek XL ile alınan değerlerin altın standart teknikle korele olduğunu belirtmiştir. Çalışmamızda tüm hastalarda pakimetri aynı cihazla yapıldığından dolayı, bildirilen ölçüm farklılıklarının istatistiksel analiz sonuçlarını etkilediği düşünülmemektedir.

PEX sendromuna bağlı endotel değişiklikleri sık olmasa da korneal dekompanzasyon gibi ciddi bozukluklara yol açabilmektedir. Naumann ve arkadaşları **(11)** klinik olarak PEX sendromu tanısı almış ve korneal endotelyal dekompanzasyon nedeniyle penetran keratoplasti yapılmış 22 hastanın kornea örneklerini incelediklerinde, kalınlaşmış ve posterior yüzünde protrüzyonlar olan bir descemet membranı, elektron mikroskopisi ile tipik psödoeksfoliatif materyal filamanları, fibroblast benzeri endotel hücrelerinde dejenerasyon ve migrasyon saptamışlardır. Bu hastalarda klinik olarak diffüz ödem ve büllöz keratopati bulguları kaydedilmiştir. Yazarlar PEX endotelyopatisinin klinikte özellikle Fuchs distrofisi gibi korneal patolojilerle karışabileceğini belirtmektedir. Klinik olarak PEX endotelyopatisinde diffüz bir kornea ödemi görülmesi (Fuchs distrofisinde genellikle santralden başlayan ödem mevcuttur), tipik kornea guttata görünümünün olmaması; histopatolojik olarak ise kalınlaşmış bazal membranın posterior yüzeyindeki protrüzyonlar ayırt edici özellikler olarak sunulmuştur. Aynı zamanda yaş eşleşmeli endotel hücre yoğunluğu kontrollerinde Fuchs distrofisinde %16 **(168)**, PEX sendromunda %21 ve PEX glokom grubunda ise %35 düzeyine kadar ulaşabilen endotel hücre kaybı bildirilmiştir **(17)**. Fuchs distrofisinde daha az endotel hücre yoğunluğu kaybı görülmesi, incelmış fakat intakt bir endotel tabakasının mevcut olması sebebiyle görünmektedir **(169)**.

Endotel tabakasında oluşan bu değişiklikler ve dekompanzasyon riski klinisyen için cerrahi girişime bağlı gelişebilecek travma açısından önemli görünmektedir. Hayashi ve arkadaşları katarakt cerrahisi sonrası endotel

hücre yoğunluğu ve SKK değerlendirmesinde PEX sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla endotel hücre kaybı ve SKK artışı saptamıştır (170). Demircan ve arkadaşları (171) ise torsiyonel modda fakoemülsifikasyon cerrahisinin endotelyal etkilerini incelemiş ve PEX sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla endotel hücre kaybı saptamıştır.

Çalışmamızda kornea endotel tabakasında, PEX sendromuna bağlı gelişen ve glokom eşlik eden olgularda daha ciddi seyredabilen değişiklikler gösterilmiştir. Bu değişikliklerin klinik muayenede görülebilir hale gelmeden, erken aşamalarda speküler mikroskop ile tespiti mümkündür. Bu hastalarda katarakt cerrahisi ihtiyacı varsa, speküler incelemelerinin kaydedilmesi ve progresyon saptanması durumunda, daha erken yaşlarda cerrahi müdahale uygulamasının endotel hücre hasarını azaltmada yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte cerrahi sırasında düşük ultrason gücü, özellikle kondroitin sülfat içerikli viskoelastiklerin yoğun kullanılması endotel tabakasını korumada katkısı olabilecek önlemlerdir. Patolojik bulguların farkına erken varılması, dikkatli planlanmış ve atravmatik cerrahi müdahaleler ve antiglokomatöz ilaç seçiminde gösterilecek özen sayesinde kornea endoteli hasar riskini azaltmada yardımcı olacaktır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Psödoeksfoliasyon sendromu ileri yaşla birlikte sıklığı artan bir patolojidir. Psödoeksfoliatif birikim lens kapsülü, zonüller, kornea endoteli, iris, silier cisim, trabeküler ağ, konjonktiva, ekstraoküler kaslarda görülebilir ve birikim gösterdiği dokularda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilmektedir. Katarakt cerrahisinde artan komplikasyon riski, glokom, kornea endotelinde dekompanzasyona kadar ilerleyebilen hasar bu birikimin sonuçlarındandır.

Psödoeksfoliasyon birikiminin endotelde etkilerini incelemek için çalışmamızda PEX sendromlu ve PEX glokomlu hastalarda speküler mikroskopi görüntülemesi yapılmış ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Endotel hücre yoğunluğu hem PEX grubunda, hem de PEX glokom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Hekzagonalite oranı PEX glokom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük; SKK ise PEX glokom grubunda diğer gruplara göre anlamlı ince saptanmıştır. PEX glokom grubunda endotel hücre tabakasının daha ciddi etkilenmiş olmasında görece yüksek seyreden GİB ve topikal antiglokomatöz ilaç kullanımının da payı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızın sonucunda kornea endotel tabakasında, psödoeksfoliatif birikime bağlı gelişen ve glokom eşlik eden olgularda daha ciddi değişiklikler gösterilmiştir. Bu bozuklukların klinik muayenede farkedilebilir hale gelmeden, erken aşamalarda speküler mikroskop ile tespiti mümkündür. Patolojik bulguların farkına erken varılması, dikkatli planlanmış ve atravmatik cerrahi müdahaleler ve ilaç seçiminde gösterilecek özen sayesinde kornea endotel hasar riskini azaltmada yardımcı olacaktır.

ÖZET

AMAÇ: Psödoeksfoliasyon (PEX) sendromlu ve psödoeksfoliatif glokomlu olgularda speküler mikroskopi ile endotel hücre tabakası parametrelerini değerlendirmek

YÖNTEM: Çalışmaya PEX sendromlu 77 hastanın 94 gözü, PEX glokomlu 63 hastanın 71 gözü ve 53 kontrol olgusunun 84 gözü olmak üzere toplam 193 göz dahil edilmiştir. PEX glokomu grubundaki tüm hastaların kullandıkları antiglokomatöz ilaçlar, etken madde sayısı ve kullanım süreleri kaydedildi. Tüm olgulara nonkontakt speküler mikroskopi (Konan CellChek XL) ile muayene yapıldı. Endotel hücre yoğunluğu (hücre/mm²), varyasyon katsayısı, hegzagonalite oranı (%) ve santral kornea kalınlığı (µm) değerleri kaydedildi. Tüm parametreler gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve p<0.05 değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Ortalama yaş 68.91 ± 7.09 (52 – 85 yaş) olan olguların % 44.2'si kadın, % 55.8'i erkek idi. PEX glokom grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptandı (p=0.001). Endotel hücre yoğunluğu PEX sendromu ve PEX glokom grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak belirlendi (sırasıyla p=0.002 ve p=0.000). Hegzagonalite oranı PEX glokom grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük idi (p=0.004). Santral kornea kalınlığı PEX glokom grubunda PEX sendromu grubu ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha ince bulundu (p=0.005 ve p=0.004). Varyasyon katsayısı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p>0.05). PEX glokom grubunda topikal antiglokomatöz ilaç etken madde sayısı ve ilaç kullanım süresi ile speküler mikroskopi bulguları arasında korelasyon bulunamadı (r≤0.3).

SONUÇ: PEX sendromlu ve PEX glokomlu olgularda, speküler mikroskopi ile endotel hücre yoğunluğu, hegzagonalite oranı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Endotel hücre tabakasındaki etkilenme glokom

eşlik eden PEX sendromlu hastalarda daha ciddi görünmektedir. Speküler mikroskopi incelemesi ile bu hastalarda erken hasarın tespiti mümkündür. Böylece intraoküler cerrahi planlanmasında ve cerrahi sırasında özel önlemler alınabilir ve bu hastalarda akılcı topikal antiglokomatöz tedavi seçimi ile kornea dekompanzasyonu riski azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Psödoeksfolyasyon, glokom, kornea endoteli, speküler mikroskopi

ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate specular microscopic parameters in patients with pseudoexfoliation (PEX) syndrome and pseudoexfoliative glaucoma.

METHODS: The study included 193 patients (249 eyes); 94 eyes with PEX syndrome, 71 eyes with PEX glaucoma and 84 normal eyes. Corneal endothelial cell density, coefficient of variation, percentage of hexagonal cells and central corneal thickness were recorded using a non-contact specular microscope (Konan CellChek XL). Results were compared statistically between groups, $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: The mean age of participants was 68.91 ± 7.09 (52 – 85) with % 44.2 woman and % 55.8 men. There was significant difference in mean age between PEX glaucoma and control group ($p = 0.001$). Endothelial cell density were significant lower in PEX group and PEX glaucoma group compared with normal eyes ($p = 0.002$ and $p = 0.000$). There was a significant decrease in percentage of hexagonal cells between PEX glaucoma and control group ($p = 0.004$). Central corneal thickness were significant lower in PEX glaucoma group compared with PEX group and control group ($p = 0.005$ and $p = 0.004$). There were no significant differences in mean coefficient of variation between three groups ($p > 0.05$). In PEX glaucoma group, there was no correlation between results and duration of anti – glaucomatous treatment, number of active substances ($r \leq 0.03$)

CONCLUSIONS: Endothelial cell density and percentage of hexagonal cells were significantly decreased in PEX eyes, particularly in eyes coexisting glaucoma. Early damage assessment is possible in these patients using specular microscope. Therefore the risk of corneal decompensation can be reduced by taking special precautions during preoperative planning and during intraocular surgery and wise selection of topical anti-glaucomatous drops.

KEYWORDS: Pseudoexfoliation, glaucoma, corneal endothelium, specular microscope

KAYNAKLAR

1. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt UM. Exfoliation Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265–315.
2. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO et al. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992;110:1752–6.
3. Lindberg JG. Clinical investigations on depigmentation of the pupillary border and translucency of the iris in cases of senile cataract and in normal eyes in elderly persons. *Acta Ophthalmol* 1989;190(Suppl):1–96.
4. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science* 2007;317:1397-1400.
5. Forsius H. Prevalence of pseudoexfoliation of the lens in Finns, Lapps, Icelanders, Eskimos, and Russians. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979;99:296–8.
6. Sveinsson K. The frequency of senile exfoliation in Iceland. Fibrillography or pseudoexfoliation. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1979;52:596–602.
7. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141:921-937.

8. Streeten BW. Aberrant synthesis and aggregation of elastic tissue components in pseudoexfoliative fibrilopathy: a unifying concept. *New Trends Ophthalmol* 1993;8:187–96.
9. Naumann GO, Kuchle M, Schonherr U. Pseudo-exfoliation syndrome as a risk factor for vitreous loss in extra-capsular cataract extraction. The Erlangen Eye Information Group. *Fortschr Ophthalmol* 1989;86:543–5.
10. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M: Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998;105:951–68.
11. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000;107:1111–24.
12. Sampaolesi R, Zarate J, Croxato O. The chamber angle in exfoliation syndrome. Clinical and pathological findings. *Acta Ophthalmol* 1988;184(Suppl):48–53.
13. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1319-24.
14. Sit AJ, Johnson DH. The Exfoliation Syndrome: A Continuing Challenge. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology* 2008;Chapter 203:2581-2593.
15. Schlötzer-Schrehardt UM, Dorfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993;111:666–74.

16. Tomaszewski BT, Zalewska R, Mariak Z. Evaluation of the endothelial cell density and the central corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *J Ophthalmol* 2014;Article ID: 123683.
17. Knorr HL, Junemann A, Handel A, et al. Morphometric and qualitative changes in corneal endothelium in pseudoexfoliation syndrome. *Fortschr Ophthalmol* 1991;88:786–9.
18. Dawson DG, Watsky MA, Olsen TW, et al. Physiology of the eye and visual system: cornea and sclera. *Duane's Foundation of Clinical Ophthalmology on CD-ROM* 2006;vol. 2c; 4: 1–76.
19. Daniel G, Dawson DG, Dayle H, et al. Corneal endothelium: structure and function in health and disease, *Corneal surgery: theory, technique and tissue* 2009;Chapter 7, 57-70.
20. Casebeer JC. A system of precise, predictable keratorefractive surgery. A system for success, *Chiron Ophthalmic Educational Series*. Irvine, CA: Chiron Corp. 1992.
21. Rapuano CJ, Fishbaugh JA, Strike DJ. Nine point corneal thickness measurements and keratometry readings in normal corneas using ultrasound pachymetry. *Insight* 1993;18:16–22.
22. Aghaian E, Choe JE, Lin S, et al. Central Corneal Thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2014;111:2211–2219.

23. Brugin E, Ghirlando A, Gambato C, et al. Central cornea thickness Z-ring corneal confocal microscopy versus ultrasound pachymetry. *Cornea* 2007;26:303–307.

24. Faulkner WJ, Varley GA. Corneal Diagnostic techniques. *Cornea* Chapter 10. 2011;131-137.

25. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15(2):85-89.

26. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44(5):367-408.

27. Farjo AA, Brumm MV, Soong HK. Corneal anatomy, physiology and wound healing. *Ophthalmology* 2014; 4.1, 163-167.e1.

28. Nishida T, Saika S. Cornea and sclera: anatomy and physiology. *Cornea* Volume 1. 2005;Chapter 1:3-22.

29. Yee RW, Matsuda M, Schultz RO, et al. Changes in the normal corneal endothelial cellular pattern as a function of age. *Curr Eye Res* 1985; 4: 671–678.

30. Waring III GO. Posterior collagenous layer of the cornea. Ultrastructural classification of abnormal collagenous tissue posterior to Descemet's membrane in 30 cases. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 122–134.

31. Committee on Ophthalmic Procedures Assessment. Corneal Endothelial Photography. *Ophthalmol* 1991 Sep;98(9):1464-68.

32. Hogan MJ, Alavarado JA, Weddell E. Cornea; The Limbus. In: Histology of the Human Eye. An Atlas and Textbook. Philadelphia, WB Saunders 1971;55–182.7.
33. Edelhauser HF. Castroviejo lecture: the resiliency of the corneal Endothelium to refractive and intraocular surgery. *Cornea* 2000; 19: 263–273.
34. Armitage WJ, Dick AD, Bourne WM. Predicting endothelial cell loss and long-term corneal graft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(3): 326–331.
35. Mc Dermott ML, Atluri HKS: Kornea Endoteli. Yanoff M, Duker JS (Eds.). Bavdek T (Ceviri editoru). *Oftalmoloji. İkinci baskı. İstanbul Hayat Yayıncılık* 2007;422-430.
36. Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2012; 95(1): 16–23.
37. Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Comparison of the corneal endothelium in an American and a Japanese population. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 68–70.
38. Padilla MDB, Sibayan SAB, Gonzales CSA. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Filipino eyes. *Cornea* 2004; 23: 129–135.
39. Yunliang S, Yuqiang H, Ying-peng L, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Chinese eyes. *Cornea* 2007; 26: 130–132.
40. Rao SK, Sen PR, Fogla R, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes. *Cornea* 2000; 19: 820–823.

41. Arıcı C, Aslan OS, Dikkaya F. Corneal endothelial cell density and morphology in healthy Turkish eyes. *J Ophthalmol* 2014;2014:852624.
42. Amann J, Holley GP, Lee SB, et al. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 2003;135:584–590.
43. Pepose JS, Ubels JL: Cornea and Sclera. *Adler's Physiology of the Eye*. 10th ed. St. Louis Mosby 2003; 59-92.
44. Arffa RC: Anatomy. *Grayson's Diseases of the Cornea*. Kist K, Penny R, Casey J (eds.). St Louis Mosby 1991; 1:1-24.
45. Maurice DM. The cornea and sclera. In: Daveson, H. ed. *The Eye*, Vol. 1b, Vegetative Physiology and Biochemistry. 3rd edition. Orlando: Academic Press;1984: 1–158.
46. Lim JJ. Na⁺ transport across the rabbit corneal epithelium. *Curr Eye Res* 1981; 1: 255–258.
47. Kaye GI, Tice LW. Studies on the cornea. V. Electron microscope localization of adenosine triphosphatase activity in the rabbit cornea in relation of transport. *Invest Ophthalmol* 1966; 5: 22–32.
48. Mishima S: Clinical investigations on the corneal endothelium. *Am J Ophthalmol* 1982; 93:1-29.
49. Stiemke MM, Roman RJ, Palmer M, et al. Na⁺ activity in the aqueous humor and corneal stroma of the rabbit. *Exp Eye Res* 1992; 55: 425–433.

50. Jentsch TJ, Korbmayer C, Janicke I, et al. Regulation of cytoplasmic pH of cultured bovine corneal endothelial cells in the absence and presence of bicarbonate. *J Membrane Biol* 1988; 103: 29–40.
51. Rae JL, Watsky MA. Ion channels in corneal endothelium. *Am J Physiol* 1996; 270: C975–C989.
52. Bonanno JA, Giasson C. Intracellular pH regulation in fresh and cultured bovine corneal endothelium. II. $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$ cotransport and $\text{Cl}^-:\text{HCO}_3^-$ exchange. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3068–3079.
53. Matsumura KS, Takise S, Horiguchi S, et al. Morphological change in the corneal endothelium due to ultraviolet radiation in welders. *Br J Ophthalmol* 1984;68(8):544-8.
54. Bourne WM, McLaren JW. Clinical responses of the corneal endothelium. *Exp Eye Res* 2004;78(3):561-72.
55. Hedbys BO, Dohlman CH. A new method for determination of the swelling pressure of the corneal stroma in vitro. *Exp Eye Res* 1963; 2: 122–129.
56. Klyce SD, Dohlman CH, Tolpin DW. In vivo determination of corneal swelling pressure. *Exp Eye Res* 1971; 11: 220–229.
57. Ytteborg J, Dohlman CH. Corneal edema and intraocular pressure. II. Clinical results. *Arch Ophthalmol* 1965; 74: 477–484.
58. Meek KM, Dennis S, Khan S. Changes in the refractive index of the stroma and its extrafibrillar matrix when the cornea swells. *Biophys J* 2003; 85: 2205–2212.

59. Muller LJ, Pels E, Vrensen GFJM. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 437–443.
60. Kangas TA, Edelhauser HF, Twining SS, et al. Loss of stromal glycosaminoglycans during corneal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 31: 1994–2002.
61. Jurkunas UV, Colby K. Corneal Examination, Specular and Confocal Microscopy, UBM, OCT. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology* 2008;chapter 42,485-496)
62. Vogt A, ed. *Textbook and Atlas of Slit Lamp Microscopy of the Living Eye. Vol 1.* 1981;Bonn,Germany,J.P. Wayenborgh.
63. Cosar B. Kornenin doku ozellikleri ve tanı yöntemleri. 27. Ulusal Oftalmoloji Kursu Kornea ve Kontakt Lens 2007; 247-58.
64. Bourne WM. Corneal Endothelium—Past, Present, and Future. *Eye & Contact Lens* 2010;5: 310-314.
65. Benetz BA, Yee R, Bidros M, et al. Specular Microscopy. *Cornea*, Chapter 14. 2008;177-203.
66. Gavet Y, Pinoli JC. Comparison and supervised learning of segmentation methods dedicated to specular microscope images of corneal endothelium. *Int J Biomed Imaging*. 2014;2014:704791.

67. Phillips C, Laing R, Yee Richard: Specular microscopy. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (Eds.). Cornea Volume 1, 2nd ed. Philadelphia Elsevier Inc. 2005; 261-81.

68. Johns KJ, Feder RS, Hamil MB, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE: Examination techniques for the external eye and cornea. The foundation of American Academy of Ophthalmology. Basic and clinical science course. Section 8 External Disease and Cornea. San Francisco: The foundation of AAO 2007; 2:15-51.

69. Laing RA, Oak SS, Leibowitz HA: Specialized microscopy of the cornea. In: Leibowitz HM, Waring GO, eds. Corneal disorders. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:83–122.

70. Yeh PC, Colby K: Corneal endothelial dystrophies. In: Foster CS, Azar DT, Dohlman CH, eds. Smolin and Thoft's the cornea. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2005:849–874.

71. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. J Cataract Refract Surg 1996; 22:1079-84.

72. Bourne RRA, Minassian DC, Dart JKG, et al. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium. Modern phacoemulsification compared to extracapsular cataract surgery. Ophthalmology 2004; 111:679-85.

73. Benetz BA, Gal RL, Rice C, et al. Dual grading methods by a central

reading center for corneal endothelial image quality assessment and cell density determination in the Specular Microscopy Ancillary Study of the Cornea Donor Study. *Current Eye Res.* 2006;31:1–9.

74. Laing RA, Leibowitz HM, Oak SS, et al. Endothelial mosaic in Fuchs' dystrophy. A qualitative evaluation with the specular microscope. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(1):80–83.

75. Takahashi N, Sasaki K, Nakaizumi H, Konishi F. Specular microscopic findings of lattice corneal dystrophy. *Int Ophthalmol.* 1987;10(1): 47–53.

76. Laganowski HC, Sherrard ES, Muir MG. The posterior corneal surface in posterior polymorphous dystrophy: a specular microscopical study. *Cornea.* 1991;10(3):224–232.

77. Ullern M, Massin M, Pozzo JM, et al. Specular microscopy in the diagnosis of the iridocorneal endothelial syndrome. *J Fr Ophtalmol.* 1985;8(11):721–728.

78. Olsen T. Changes in the corneal endothelium after acute anterior uveitis as seen with the specular microscope. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1980;58(2):250–256.

79. Lass JH, Khosrof SA, Laurence JK, et al. A doublemasked, randomized, 1 year study comparing the corneal effects of dorzolamide, timolol, and betaxolol. Dorzolamide Corneal Effects Study Group. *Arch Ophthalmol* 1998;116(8):1003-10.

80. Bonanno JA. Effects of contact lens-induced hypoxia on the physiology of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci* 2001;78:783–90.

81. Lass JH, Spurney RV, Dutt RM, et al. A morphologic and fluorophotometric analysis of the corneal endothelium in type I diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Am J Ophthalmol* 1985;100(6):783–788.

82. Bigar F, Witmer R. Corneal endothelial changes in primary acute angleclosure glaucoma. *Ophthalmology*. 1982;89(6):596–599.

83. Vogt A: Ein neues Spaltlampenbild: Abschilferung der Linsenvorderkapsel als wahrscheinliche Ursache von senilem chronischem Glaukom. *Schweiz med Wschr* 1926;56:413–41.

84. Busacca A: Struktur und Bedeutung der Hautchennieder- Schlaze in der vorderen und hinteren Augenkammer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1927; 119:135–53.

85. Ashton N, Shakib M, Collyer R: Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. I. Lens capsule and zonular fibers. *Invest Ophthalmol* 1965; 4: 141–53.

86. Bertelsen TI, Drablos PA, Flood PR: The so-called senile exfoliation

(pseudoexfoliation) of the anterior lens capsule, a product of the lens epithelium. Fibrillogenesis epitheliocapsularis. Acta Ophthalmol (Copenh) 1964; 42:1096–113.

87. Eagle RC, Jr., Font RL, Fine BS. The basement membrane exfoliation syndrome. Arch Ophthalmol 1979;97:510-515.

88. Sunde OA: Senile exfoliation of the anterior lens capsule. Acta Ophthalmol 1956; 45(Suppl): 7–85.

89. Layden WE, Shaffer RN. Exfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 1974;78:835-841.

90. Dvorak-Theobald G: Pseudoexfoliation of the lens capsule: Relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulare. Am J Ophthalmol 37:1–12, 1954.

91. Hirvelä H, Luukinen H, Laatikainen L: Prevalence and risk factors of lens opacities in the elderly in Finland. A population- based study. Ophthalmology 2000; 102:108–17.

92. Allingham RR, Loftsdottir M, Gottfredsdottir MS, et al: Pseudoexfoliation syndrome in Icelandic families. Br J Ophthalmol. 2001; 85(6):702–7.

93. Ringvold A, Blika S, Elsas T: The Middle-Norway eyescreening study. I. Epidemiology of the pseudo- exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol (Copenh) 1988; 66:652–8.46.

94. Nouri-Mahdavi K, Nosrat N, Sahebghalam R, Jahanmard M:
Pseudoexfoliation syndrome in central Iran: A population- based survey. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:581–4.
95. Yalaz M, Othman I, Nas K: The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the eastern Mediterranean area of Turkey. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70:209–13.
96. Elibol O, Güler C, Alçelik T, Erdogan H: Eksfoliasyon sendromunun PEKKE ve arka kamara göziçi lens implantasyonuna etkisi. *MN Oftalmoloji* 1995;2:342–5.
97. İskeleli G, Sürel Z:Psödoeksfoliasyon. XIII. Türk Oftalmol Kong. Bül. 1978. Antalya.Örgen C, Emüler Ü, Turaçlı E. Karde_ Matbaası, Ankara, 1979;129-34.
98. Pasutto F, Krumbiegel M, Mardin CY, et al. Association of LOXL1 common sequence variants in German and Italian patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Apr;49(4):1459-63.
99. Damji KF, Bains HS, Stefansson E, et al: Is pseudoexfoliation syndrome inherited? A review of genetic and nongenetic factors and a new observation. *Ophthalmic Genet* 1998; 19:175–185.

100. Morrison JC, Green WR: Light microscopy of the light exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenhagen)* 1988; 66(Suppl 184):5.
101. Seland JH: The ultrastructural changes in the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenhagen)* 1988; 66(Suppl 184):28.
102. Ringvold A: A preliminary report on the amino acid composition of the pseudo exfoliative material (PE material). *Exp Eye Res* 1973; 15:37.
103. Streeten BW, Dark AJ, Wallace RN, et al: Pseudoexfoliative fibrilopathy in the skin of patients with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 1990; 110:490.
104. Ringvold A: The distribution of the exfoliation material in the iris from eyes with exfoliation syndrome (pseudoexfoliation of the lens capsule). *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol (Berlin)* 1971; 351:168.
105. Ghosh M, Speakman JS: The ciliary body in senile exfoliation of the lens. *Can J Ophthalmol* 1973; 8:394.
106. Amari F, Umihira J, Nohara M, et al: Electron microscopic immunohistochemistry of ocular and extraocular pseudoexfoliative material. *Exp Eye Res* 1997; 65:51

107. Schlötzer Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GOH: Increased extracellular deposition of fibrillin containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:970.
108. Tawara A, Fujisawa K, Kiyosawa R, Inomata H: Distribution and characterization of proteoglycans associated with exfoliation material. *Curr Eye Res* 1996; 15:1101.
109. Forsius H: Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol (Copenhagen)* 1988; 66(Suppl 184):71.
110. Ekstöm C: Prevalence of pseudoexfoliation in a population of 65–74 years of age. *Acta Ophthalmol (Copenhagen)* 1987; 65(Suppl 182):9.
111. Tarkkanen A, Kivela T. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2004;13: 181–184.
112. Puska P. Unilateral exfoliation syndrome. Conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma. A prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma* 2002;11: 517–524.
113. Mizuno K, Muroi SAJO: Cycloscopy of pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol* 1979; 87:513.
114. Dark AJ, Streeten BW: Precapsular film on the aging human lens: precursor of pseudoexfoliation? *Br J Ophthalmol* 1990;74:717–22.
115. Tetsumoto K, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M: Precapsular layer of the anterior lens capsule in early pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:252–7.

116. Ruprecht KW, Hoh G, Guggenmoos-Holzmann T, et al. Pseudoexfoliation syndrome. Clinical and statistical studies. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1985;187:913
117. FitzSimon JS, Johnson DH: Exfoliation material on intraocular lens implants. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:355.
118. Prince AM, Ritch R: Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1986;93:803–7.
119. Asano N, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO. A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995;102:1279–90.
120. Repo LP, Naukkarinen A, Paljarvi L, et al. Pseudoexfoliation syndrome with poorly dilating pupil: A light and electron microscopic study of the sphincter area. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1996;234:171–6.
121. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W: Anterior chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome. *Ger J Ophthalmol* 1994;3:148–53.
122. Puska P. The amount of lens exfoliation and chamber angle pigmentation in exfoliation syndrome with or without glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73: 226–32.
123. Gottanka J, Flügel Koch C, Martus P, et al. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2435.

124. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:1750.
125. Kunishi Y, Kunishi M, Yoshino H: Gonioscopic features of pseudoexfoliation. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1998; 52:1683–9.
126. Gross FJ, Tingey D, Epstein DL: Increased prevalence of occludable angles and angle closure glaucoma in patients with pseudoexfoliation [see comments]. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:333–6.
127. Konstas AGP, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:182–5.
128. Bartholomew RS: Lens displacement associated with pseudocapsular exfoliation. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:744.
129. Hattori Y. Corneal endothelial examination of pseudoexfoliation syndrome. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990;94:957–63.
130. Wang L, Yamasita R, Hommura S: Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* 1999;213:387–91.
131. De Juan-Marcos L, Cabrillo-Estévez L, Escudero-Domínguez FA, et al. Morphometric changes of corneal endothelial cells in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013;88(11):439-44.

132. Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, Hofmann-Rummelt C, et al. Latent TGF- β 1 binding protein (LTBP-1): A new marker for intra-and extraocular PEX deposits. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2000;216:412–9.
133. Zheng X. New findings for an old disease: Morphological studies on PEX. *Cornea* 2013;32 Suppl 1:S84-90.
134. Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Naoumidi II, Siganos CS, Detorakis ET, Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:478–483.
135. Öncel BA, Pinarci E, Akova YA. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Optom*. 2012 Sep;95(5):506-9.
136. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141(5):921-937.
137. Chern KC, Meisler DM, Rockwood EJ, et al. Pseudoexfoliation syndrome masquerading as uveitis. *Am J Ophthalmol* 1994;118:392–3.
138. Brooks AM, Grant G, Robertson IF, Gillies WE: Progressive. Corneal endothelial cell changes in anterior segment disease. *Aust NZ J Ophthalmol* 1987;15:71–8.

139. Kuchle M, Ho TS, Nguyen NX. Protein quantification and electrophoresis in aqueous humor of pseudoexfoliation eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:748–52.
140. Kuchle M, Nguyen N, Hannappel E. The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmic Res* 1995;27(Suppl 1):136–42.
141. Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989;108:49-52.
142. Quiroga L, Lansingh VC, Samudio M, et al. Characteristics of the corneal endothelium and pseudoexfoliation syndrome in patients with senile cataract. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(5):449-55.
143. Kovaliunas E, Stech S, Jurkute N. Characteristics of the corneal endothelium and pseudoexfoliation syndrome in patients with senile cataract. *Acta Ophthalmologica* 2012;vol. 90, supplement 249.
144. Zarnowski T, Łęka A, Dyduch A. Gęstość i morfologia śródbłona rogówki u chorych z jaskrą. *Klinika Oczna* vol. 107, no. 7–9 2005;pp.448–451
145. Wang M, Sun W, Ying L, et al. Corneal endothelial cell density and morphology in Chinese patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol* 2012;5(2):186-9.
146. Yüksel N, Emre E, Pirhan D. Evaluation of corneal microstructure in pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: In Vivo scanning laser confocal microscopic study. *Curr Eye Res* 2015;19:1-7.

147. Zimmermann N, Wünscher M, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Corneal endothelial cell density and its correlation with the severity of pseudoexfoliation, *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231(2):158-63.
148. Puska P, Vasara K, Harju M, et al. Corneal thickness and corneal endothelium in normotensive subjects with unilateral exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000;238(8):659-63.
149. Wali UK, Al-Mujaini AS, Al-Kharusi NS, et al. Quantitative and qualitative corneal endothelial morphology of omani patients with pseudoexfoliation syndrome. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2008;8:300–5.
150. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, et al. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:755–61.
151. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, et al. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47(3):235-9.
152. Cho SW, Kim JM, Choi CY, et al. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2009;53(6):569-73.
153. Galgauskas S, Krasauskaite D, Pajaujis M, et al. Central corneal thickness and corneal endothelial characteristics in healthy, cataract, and glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2012;6:1195-9.

154. Lee JW, Wong RL, Chan JC, et al. Differences in corneal parameters between normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol* 2014;Nov 25.

155. Weber U. Central corneal thickness and corneal endothelial morphology with and without therapy using commercially available antiglaucomatous drugs, *Klin Monbl Augenheilkd* 2012;229(7):716-23.

156. Fernández Jiménez-Ortiz H, Toledano Fernández N, Fernández Escamez CS, et al. The effects of ocular hypotensive drugs on the cornea: an in vivo analysis with confocal microscopy. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013;88(11):423-32.

157. Ranno S, Fogagnolo P, Rossetti L, et al. Changes in corneal parameters at confocal microscopy in treated glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1037-42.

158. Epstein RJ, Brown SV, Konowal A. Endothelial changes associated with topical dorzolamide do appear to be significant. *Arch Ophthalmol* 2004;122(7):1089.

159. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology* 1999;106(11):2154-60.

160. Yagci R, Eksioglu U, Midillioglu I, et al. Central corneal thickness in primary open angle glaucoma, pseudoexfoliative glaucoma, ocular hypertension, and normal population. *Eur J Ophthalmol* 2005;15(3):324-8.

161. Kitsos G, Gartzios C, Asproudis I, et al. Central corneal thickness in subjects with glaucoma and in normal individuals (with or without pseudoexfoliation syndrome). *Clin Ophthalmol*. 2009;3:537-42.
162. Hepsen IF, Yağci R, Keskin U. Corneal curvature and central corneal thickness in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2007 Oct;42(5):677-80.
163. Arnarsson A, Damji KF, Sverrisson T, et al. Pseudoexfoliation in the Reykjavik eye study: prevalence and related ophthalmological variables. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Dec;85(8):822-7.
164. Tai LY, Khaw KW, Ng CM, et al. Central corneal thickness measurements with different imaging devices and ultrasound pachymetry. *Cornea*. 2013 Jun;32(6):766-71.
165. Almubrad TM, Osuagwu UL, Alabbadi I, et al. Comparison of the precision of the Topcon SP-3000P specular microscope and an ultrasound pachymeter. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:871-6.
166. Ogbuehi KC, Osuagwu UL. Repeatability and interobserver reproducibility of Artemis-2 high-frequency ultrasound in determination of human corneal thickness. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:761-9.
167. Luft N, Hirschall N, Schuschitz S, et al. Comparison of 4 specular microscopes in healthy eyes and eyes with cornea guttata or corneal grafts. *Cornea*. 2015 Apr;34(4):381-6.
168. Bigar F. Specular microscopy of the corneal endothelium. *Optical solutions and clinical results*. *Dev Ophthalmol* 1982; 6:1–94.

169. Schnitzer JI, Krachmer JH. A specular microscopic study of families with endothelial dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1981; 65:396–400.

170. Hayashi K, Manabe S, Yoshimura K, et al. Corneal endothelial damage after cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome., *J Cataract Refract Surg*. 2013 Jun;39(6):881-7.

171. Demircan S, Atas M, Yurtsever Y. Effect of torsional mode phacoemulsification on cornea in eyes with/without pseudoexfoliation. *Int J Ophthalmol*. 2015 Apr 18;8(2):281-7.

