

# Pseudoexfoliasyon ve Kornea

## Pseudoeksfoliation and Cornea

Nurşen YÜKSEL<sup>1</sup>

### ÖZ

Psödoexfoliasyon sendromu, intraoküler ve ekstraoküler dokularda ekstrasellüler mikrofibriler materyalin yapımı ve depolanması ile karakterize yaşa bağlı kompleks bir hastalık olarak tanımlanabilir. Tüm dünyada açık açılı glomların en önemli nedenidir. Etkilediği dokulardan biride korneadır. Korneada kuru göz, kornea duyarlılık azalması, kornea incelməsi, korneal histereziste azalma, pseudoexfoliatif keratopati gibi klinik bulgularla birlikte. Kornea endotelde psödoeksfoliasyon materyali ve pigmentasyon birikir.

İnvivo konfokal mikroskopik çalışmalarda kornea subbazal sinir dansitesinde azalma, tortiosite artışı , stromal keratosit kaybı endotel hücre sayısında azalma, pleomorfizm ve polimegatizm saptanmıştır. Kornea biomekanik özellikleri değerlendirildiğinde hysteresis ve kornea resistans faktörde azalma saptanmıştır.

Tüm psödoeksfoliasyon'lu olgularda, özellikle glom ve katarakt varlığında korneal tutulum akılda tutulmalı ve korneal hücre dansitesi ve subbazal sinir pleksusu dikkatli değerlendirilmelidir. Gelecekteki çalışmalar korneal tutulumun ciddiye-ti ve pseudoexfoliasyonun sınıflandırmasının yapılması konusunda aydınlatıcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Psödoeksfoliasyon sendromu, psödoeksfoliasyon glomu, kornea,keratopati, konfokal mikroskopi.

### SUMMARY

Pseudoexfoliation syndrome (PES) is a common age-related systemic extracellular matrix disorder characterized by the production and accumulation of abnormal fibrillar material in ocular and nonocular tissues. It is the most common recognizable cause of open-angle glaucoma worldwide. Clinical signs of cornea with PES include decreased corneal sensitivity, thinning of the central corneal thickness, and impaired tear film stability and dry eye, decreased corneal hysteresis, pseudoexfoliative keratopathy. deposition of pseudoexfoliation material and pigment on the corneal endothelium.

In vivo confocal microscopy studies have demonstrated significant morphologic alterations in patients with PES. The eyes with PES is associated with reduced numbers of corneal epithelium, keratocytes, and endothelium as well as reduction in subbasal nerve density. The viscosity and elasticity of the cornea were lower in PES.

These corneal alterations may have important assessing the impact of surgical interventions of cataract and treatment of glaucoma patients with PES. Further studies are needed to devise a new PES grading scheme for determining the severity of corneal involvement.

**Key Words:** Cornea, pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, in vivo confocal microscopy, keratopathy.

1- M.D. Professor, Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Kocaeli/TURKEY  
YUKSEL N., nursencemre@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 03.03.2015  
Kabul Tarihi - Accepted: 05.03.2015  
Glo-Kat 2015;10:1-5

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D. Professor, Nursen YUKSEL  
Kocaeli University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Kocaeli/TURKEY

## GİRİŞ

Psödoexfoliasyon sendromu (PES), çeşitli intraoküler ve ekstraoküler dokularda elastic mikrofibriler materyalin yapımı ve progressif depolanması ile karakterize ekstrasellular matriks bozukluğu olarak değerlendirilen yaşa bağlı kompleks bir hastalık olarak tanımlanabilir. Tüm dünyada açık açılı glokomların en önemli nedenidir. Aynı zamanda katarakt gelişmesi, fakodonezis, lens subluksasyonu, kan-aköz bariyerinde bozulma, yetersiz midriyazis, posterior sineşi gibi introküler patolojiler oluşturabilir.<sup>1,2</sup>

Tanı pupil kenarında ve anterior lens üzerinde tipik beyaz eksfoliasyon materyalinin bulunması ile yapılır. Klasik görünümü lens üzerinde santral disk çevresinde temiz ara zon, ve granüler yapıda periferik zon olarak üç ayrı zondan oluşmasına rağmen farklı formlarda da olabilir. Tanı koymak için tüm olgularda tam pupil dilatasyonu yapmak ve ayrıntılı olarak lens üzerini ve pupil kenarını değerlendirmek önemlidir.<sup>3</sup>

Psödoeksfoliasyonda tüm anterior segment yapıları etkilenmektedir. Bu dokulardan biride korneadır. Korneanın tüm tabakalarında psödoeksfoliasyona bağlı patolojik değişiklikler oluşur.

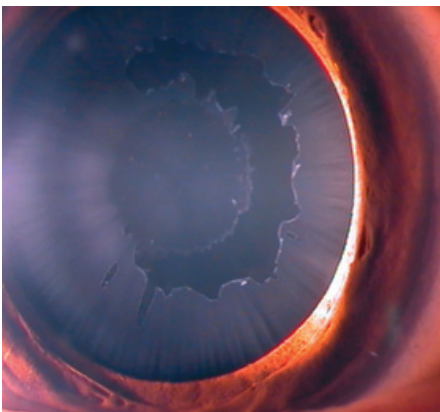
## PSÖDOEKSFOLİASYONDA KORNEA

Psödoeksfoliasyonun gözde etkilediği dokulardan biri de korneadır. Korneada gözyaşı film tabakası bozukluğu, kornea duyarlılık azalması, santral kornea kalınlığı azalması, korneal histereziste azalma ve pseudoexfoliatif keratopati gibi görmeyi azaltan klinik bulgularla birlikte olabilir. Kornea endotelde psödoeksfoliasyon materyali ve pigmentasyon birikir.<sup>4,6</sup> Bazı olgularda biomikroskopik muayenede küçük beyaz psödoeksfoliasyon depozitleri kornea endotelinde görülebilir (Resim 2). Aynı zamanda kornea endotelinde pigmentasyonda eşlik eden bulgulardan biridir, lokalize veya tüm korneada yaygın olabilir. (Resim 3).

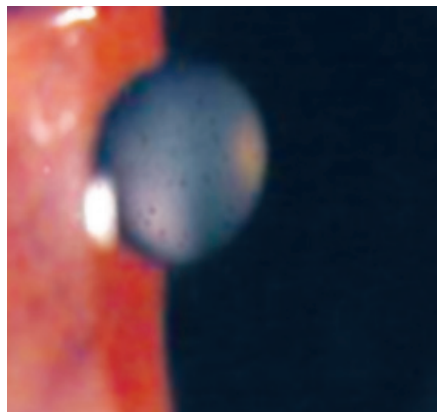
Psödoeksfoliasyonda kornea endotel değişikliği ilk kez Miyake ve ark.,<sup>6</sup> spekül mikroskopi ile yapılan çalışmalarında tanımlamıştır. Naumann and Schlötzer-Schrehardt<sup>7</sup> elektron mikroskopi ile destekledikleri çalışmalarında, stromada psödoeksfoliasyon materyali olduğunu göstermişler, psödoeksfoliasyona bağlı endotelyopatiyi görmeyi tehdit eden komplikasyonlardan biri olarak tanımlamışlardır. Fuchs keratopatisine göre tipik guttata görünümü olmaması, daha fazla fibroblastik transformasyon, ve melanin fagositozu, daha fazla endotel kaybı olması histolojik bulgularıdır.<sup>8</sup> Günümüzde yapılan araştırmalar PES'da sadece endotelin değil tüm kornea katlarının etkilendiğini, korneada pek çok patoloji ortaya çıktığını ve klinik bulgulara yansıdığını göstermiştir.

PES'da göz yaşı fonksiyonlarında azalma, göz yaşı film stabilizasyonunda bozulma oluşur. Göz yaşı kırılma zamanı ve Shirmer testi değerlerinde azalma, konjonktival goblet hücre sayısında azalma ve konjonktival impresyon sitolojisinde değişiklikler bildirilmiştir.<sup>9-11</sup> Gözyaşı film ozmolaritesi artmıştır.<sup>12</sup> Oküler yüzeyde gözyaşı film bozukluğuna eşlik eden non-spesifik inflamatuvar aktiviteyi gösteren MMP-9 upregülasyonu psödoeksfoliasyonda gösterilmiştir.<sup>13</sup> Gözyaşı filmi bozukluğu oküler yüzeyde sorunlar oluşmasına yol açabilir, aynı zamanda psödoeksfoliasyon glokomlu hastalarda topikal ilaç kullanımını da oküler yüzey bozukluğunu olumsuz etkilemektedir.

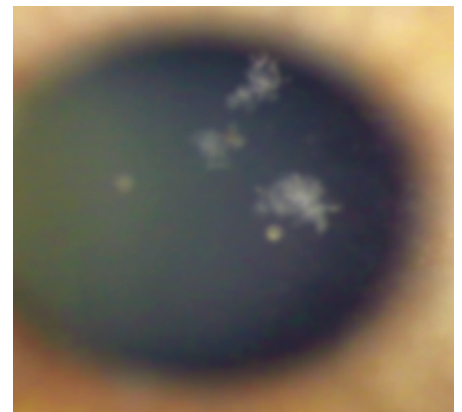
PES'da korneada oluşan klinik bulgulardan biride korneal duyarlılık azalmasıdır.<sup>14</sup> İn vivo konfokal mikroskopi (İVKM) ile yapılan çalışmalarda subbazal sinir tabakası değerlendirildiğinde, subbazal sinirlerin dansitesinde azalma, tortiosite de artış saptanmıştır.<sup>15-17</sup> (Resim 4). Bu bulgular psödoexfoliasyon glokomunda (PEG) daha da belirgindir.<sup>18</sup> Subbazal sinirlerin dansitesinde azalma ve tortiosite artışı korneal duyarlılık azalması ile korelasyon göstermektedir.



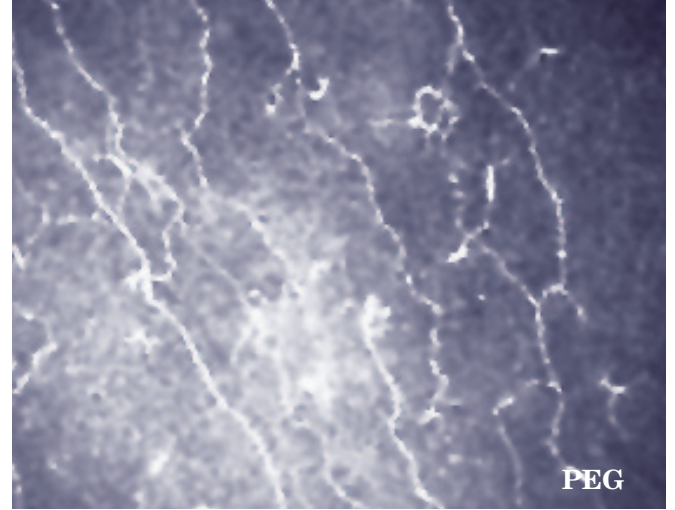
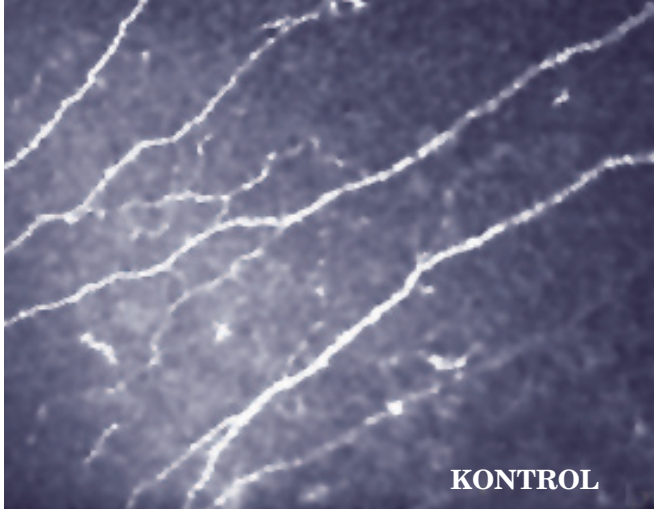
**Resim 1:** Lens üzerinde pseudoeksfoliasyon görünümü.



**Resim 2:** Psödoeksfoliasyon sendromunun kornea endotelinde pigmentasyon.



**Resim 3:** Kornea endotelinde psödoeksfoliasyon depozitleri.



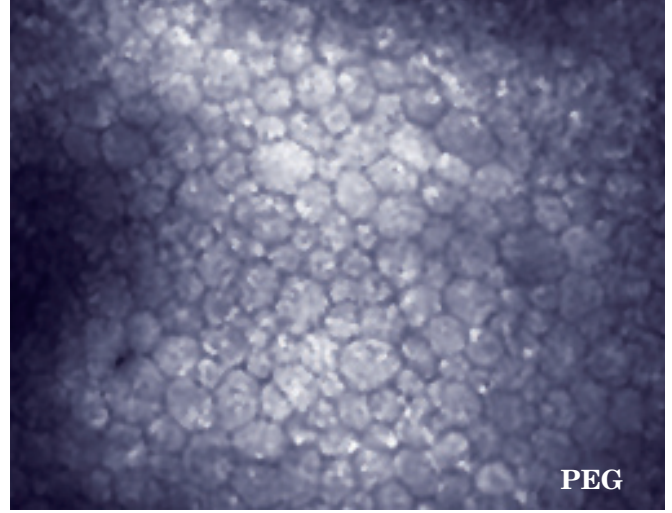
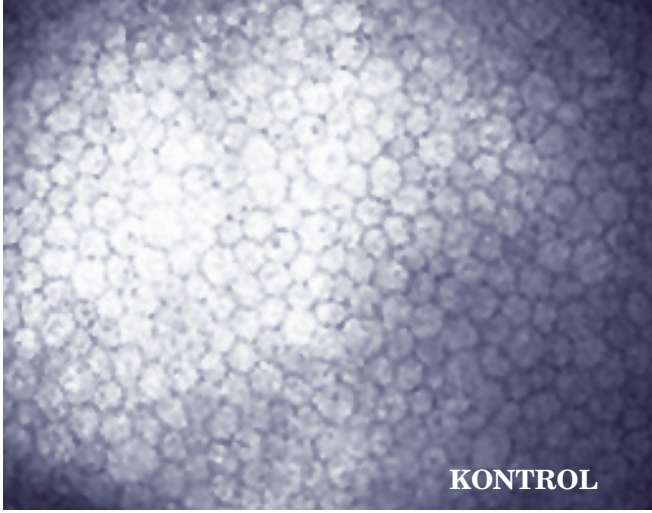
**Resim 4:** *İn vivo konfokal mikroskopik görüntü: normal ve pseudoeksfolyasyon glokomu. Psödoeksfolyasyonda subbazal sinir dansitesinde azalma ve tortiosite artışı.*

Korneal duyarlılık saptanması psödoeksfoliatif keratopati tanısında basit bir muayene yöntemi olabilir. Korneal subbazal sinir tabakasında değişiklikler kuru göz oluşmasına da katkıda bulunabilir. Zheng X ve ark.,<sup>15</sup> unilateral psödoeksfolyasyonlu olguların diğer göz kornealarında subbazal sinirlerde değişiklikler saptamışlar ve psödoeksfolyasyonun preklirik stage bulguları olabileceğini varsaymışlardır.<sup>15</sup> İVKM ile kornea değerlendirmesi, preklirik psödoeksfolyasyon tanınmasında yararlı olabilir.

PES'da ve PEG'da santral kornea kalınlığı literatürde pek çok yayında araştırılmıştır. Hem PES hemde PEG'da literatürde farklı sonuçlar olmakla birlikte PES'li olgularda normal olgulardan daha ince santral kornea kalınlığı bildirilmiştir.<sup>19-23</sup> Çalışmalarda olgu sayısı ve değerlendirme yöntem farklılıkları ve en önemlisi olgularda kendi içinde bir sınıflandırma yapılamaması farklı santral kornea kalınlığı değerleri alınmasına yol açabilir. İVKM değerlendirmeleri PES da sadece endotel tabakasının değil, tüm kornea katlarının etkilendiğini göstermiştir.<sup>15-18,24,25</sup> Bazal epitel hücreleri ve stromal keratosit sayısında azalma saptanmıştır.<sup>15-18</sup> Bu bulgular PXG'de daha belirgindir. Korneal kalınlığın stabilizasyonu sağlıklı endotel fonksiyonuna bağlıdır. PES'lu gözlerde stromal keratositlerin azalması kornea kalınlığını etkileyebilir, PES'da normale göre daha ince, bununla birlikte PEG'lu hastalarda normalden veya PES'dan daha kalın değerlerde olması, korneal endotel sayısında azalma sonucu, kornea endotel barrier fonksiyonunun bozulması, stromal hidrasyon değişikliklerinin kornea kalınlığını etkilemesi ile açıklanabilir. Psödoeksfolyasyondaki santral korneal değişikliklerin gelecekteki longitudinal çalışmalarla araştırılması gereklidir.

Psödoeksfoliatif korneada subbazal sinirlerde ve keratositlerde ortaya çıkan değişikliklerin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ek olarak psödoeksfoliatif materyalin oluşmasını başlatan patogenetik faktörlerde tam olarak açık değildir. Oksidatif stress, sitokinlerin artışı sitoprotektif mekanizmaların azalması patolojik kaskatı başlatan faktörler olarak sorumlu tutulmaktadır.<sup>1</sup> İVKM ve elektron mikroskopik çalışmalarda sadece kornea endotelinde değil, subepitelial ve stroma tabakalarında da psödoeksfolyasyon materyalinin biriktiği saptanmıştır.<sup>8,15,16</sup> Bu faktörlerin aynı zamanda kornea hücre yapısını etkileyebileceği düşünülebilir. Zheng X ve ark.,<sup>15,26</sup> İVKM ile yaptıkları çalışmada, subbazal sinir tabakasında dendritik hücre akkümülyasyonunun psödoeksfolyasyon materyaline bağlı olabileceğini, aynı zamanda psödoeksfolyasyon materyali birikimi ve dendritik hücrelerin infiltrasyonu subbazal sinirlerin hasarına katkıda bulunabileceğini savunmuştur. Psödoeksfoliatif materyalin varlığı ve oluşmasına neden olan faktörler, PES'da aynı zamanda santral kornea kalınlığında inceltme ve stromal keratosit sayısında azalma ile ilişkili olabilir.

Kornea biomekanik özellikler değerlendirildiğinde, hysteresis ve korneal resistans faktör PES'lu korneada azalmıştır. PEG'lu olgularda primer açık açılı glokomdan daha düşük bulunmuştur.<sup>27-29</sup> Korneanın ultrastrüktürel yapı değişikliklikleri elastisite ve viskositesini etkileyebilir. İVKM çalışmalarında gösterilen keratosit azalması biomekanik değişikliklere katkıda bulunabilir. Göziçi basıncı değerlendirilmesinde, katarakt operasyonu ve göziçi lens implantasyonu sırasında bu özellik akılda tutulmalıdır.



**Resim 5:** *İn vivo konfokal mikroskopi: Normal ve pseudoexfoliasyonda endotel görünümü. Psödoeksfoliasyonda endotel hücrelerinde azalma, pleomorfizm ve polimegatizm.*

PES'da korneada en bilinen patoloji, kornea endotel sayısında azalma ve keratopati oluşmasıdır. PES'lu olgularda kornea endotel sayısında azalma pleomorfizm ve polimegatizm pek çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu azalma psödoeksfoliasyonun progresyonu ile paraleldir ve PEG'da daha da belirgindir. Sıklıkla bilateral asimetric ve yavaş progresyon gösteren nadiren görme azalması ile büllöz keratopati ile sonuçlanan bir tablodur. Endotel hasarı PEG'da primer açık açılı glokomdan daha belirgindir<sup>30-34</sup> (Resim 5). Zimmermann N ve ark.,<sup>33</sup> PES' da kornea endotel hücrelerinde azalmanın glokom varlığına bağlı olmadan PES' un progresyonuyla bağlantılı olduğunu bildirmiştir. Endotel hücre sayısı azalma miktarının pseudoexfoliasyonun progresyonunun değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

PES'lu olgularda kornea endotel sayısında azalma ve morfolojik değişiklikler bu olgularda sıklıkla görülen katarakt gelişmesi ve gelişen intraoperatif ve postoperative komplikasyonlar yönünden akılda tutulması gereken bir özelliktir. Fakoemülsifikasyon ve intraoküler lens implantasyonu sırasında modern teknikler kullanılsa bile, kornea endotel hasarı oluşması PES'lu gözlerde risk faktörüdür. Hayashi ve ark.,<sup>34</sup> katarakt cerrahisi sonrası PES'da kornea kalınlığında artış ve daha fazla korneal endothelial hasar saptamıştır.

Psödoeksfoliatif endoteliopati PES'da ortaya çıkan bazı değişikliklerle açıklanabilir. PES'nun patogenezinde düşük-dereceli kronik inflamasyon, hipoksi ve oksidatif stress gibi hücrel strese yol açan durumlar rol oynamaktadır. Aköz hümör'de artmış oksidatif stress antioksidan yapımında azalma oksidant ve antioksidant dengesinde bozulma bildirilmiştir.<sup>35-38</sup>

PES'da ön kamarada gelişen hipoksik değişiklikler, psödoeksfoliasyon materyali varlığı katkıda bulunabilir. Aynı zamanda ekstrasellüler dokularda biriken psödoeksfoliasyon materyali endotelde fibrotik değişikliklere sebep olabilir. Subbazal sinir tabakası korneal trofizim için gerekli olduğundan, subbazal sinirlerin azalması endotel hücrelerindeki azalmaya katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak PES'da tüm kornea katlarında histopatolojik değişiklikler oluşmakta ve klinik olarak kuru göz, korneal duyarlılık azalması, korneal kalınlık değişikliği, korneal histereziste azalma, kornea endotel bariyer fonksiyonunun bozulması ve psödoeksfoliatif keratopati oluşmasına yol açmaktadır. Preklinik stage bulgularından büllöz keratopati oluşumuna kadar uzanan bu sürecin PES'lu hastaların değerlendirilmesinde mutlaka akılda tutulması gereklidir. Gelecekteki çalışmalar, psödoeksfoliasyonda kornea tutulumunun daha ayrıntılı olarak belirlenmesine, sınıflandırma yapılmasına ve etiyopatogenezin aydınlatılmasına katkıda bulunabilir.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zenkel M, Schlötzer-Schrehardt U. The composition of exfoliation material and cells involved in its production. *J Glaucoma* 2014;23:8:12-4.
2. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. *Ophthalmology* 1998;105:951-68.
3. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 2006;141:921-37.
4. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;45:265-315.
5. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994;92:845-944.
6. Miyake K, Matsuda M, Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:49-52.
7. Schlötzer-Schrehardt UM, Dorfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1993;111:666-74.
8. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology* 2000;107:1111-24.

9. Kozobolis VP, Detorakis ET, Tsopakakis GM, et al. Evaluation of tear secretion and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 1999;77:406-9.
10. Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Naoumidi II, et al. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:478-83.
11. Erdoğan H, Arici DS, Toker MI, et al. Conjunctival impression cytology in pseudoexfoliative glaucoma and pseudoexfoliation syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:108-13.
12. Öncel BA, Pinarci E, Akova YA. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Optom*. 2012;95:506-9.
13. Zimmerman N, Erb C. Immunoassay for matrix metalloproteinase-9 in the tear film of patients with pseudoexfoliation syndrome - a pilot study]. *Klin Monbl Augenheilkd* 2013;230:804-7.
14. Detorakis ET, Koukoulas S, Chrisohou F, et al. Central corneal mechanical sensitivity in pseudoexfoliation syndrome. *Cornea* 2005;24:688-91.
15. 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;52:1755-61.
16. Zheng X, Inoue Y, Shiraishi A, et al. In vivo confocal microscopic and histological findings of unknown bullous keratopathy probably associated with pseudoexfoliation syndrome. *BMC Ophthalmol* 2012;12:17.
17. Kocabeyoglu S, Mocan MC, Irkeç M, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneas in patients with exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2014;8.
18. 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;22:1-7.
19. Ozcura F, Aydin S, Dayanir V. Central corneal thickness and corneal curvature in pseudoexfoliation syndrome with and without glaucoma. *J Glaucoma* 2011;20:410-3.
20. 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;238:659-63.
21. 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.
22. Arnarsson A, Damji KF, Jonasson F. Corneal curvature and central corneal thickness in a population-based sample of eyes with pseudoexfoliation syndrome-Reykjavik Eye Study. *Can J Ophthalmol* 2008;43:484-5.
23. Hepsen IF, Yağcı R, Keskin U. Corneal curvature and central corneal thickness in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *Can J Ophthalmol* 2007;42:677-80.
24. Martone G, Casprini F, Traversi C, et al. Pseudoexfoliation syndrome: in vivo confocal microscopy analysis. *Clin Exp Ophthalmol* 2001;35:582-5.
25. Sbeity Z, Palmiero PM, Tello C, et al. Non-contact in vivo confocal scanning laser microscopy in exfoliation syndrome, exfoliation syndrome suspect and normal eyes. *Acta Ophthalmol* 2011;89:241-7.
26. Zheng X. New findings for an old disease: morphological studies on pseudoexfoliation syndrome-related keratopathy and binocular asymmetry. *Cornea* 2013;32:84-90.
27. Yenerel MN, Gorgun E, Kucumen RB, et al. Corneal biomechanical properties of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Cornea* 2011;30:983-6.
28. Ayala M. Corneal hysteresis in normal subjects and in patients with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmic Res* 2011;46:187-91.
29. Özkök A, Tamcelik N, Özdamar A, et al. Corneal viscoelastic differences between pseudoexfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 2013;22:740-5.
30. Wang L, Yamasita R, Hommura S. Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica* 1999;213:387-91.
31. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, et al. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2003;47:235-9.
32. Wali UK, Bialasiewicz AA, Rizvi SG, et al. In vivo morphometry of corneal endothelial cells in pseudoexfoliation keratopathy with glaucoma and cataract. *Ophthalmic Res* 2009;41:175-9.
33. Zimmermann N, Wunscher M, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Corneal endothelial cell density and its correlation with the severity of pseudoexfoliation. *Klin Monbl Augenheilkd* 2014;231:158-63.
34. Hayashi K, Manabe S, Yoshimura K, et al. Corneal endothelial damage after cataract surgery in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:881-7.
35. Beyazyıldız E, Cankaya AB, Beyazyıldız O, et al. Disturbed oxidant/antioxidant balance in aqueous humour of patients with exfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol* 2014;58:353-8.
36. Doğu B, Yüksel N, Cekmen MB, et al. Aqueous humor and serum erythropoietin levels in patients with pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma. *Int Ophthalmol* 2010;30:669-74.
37. Erdurmuş M, Yağcı R, Atış Ö, et al. Antioxidant status and oxidative stress in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma. *Curr Eye Res* 2011;36:713-8.7.
38. Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:82-9.