



Psödoeksfoliasyon Glokomu: Klinik Görünüm ve Tedavi Seçenekleri

Pseudoexfoliation Glaucoma: Clinical Presentation and Therapeutic Options

© Nurşen Yüksel, © Büşra Yılmaz Tuğan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Öz

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES), daha yüksek körlük riski ve tanı anında daha yüksek bir maksimum ve ortalama göz içi basıncı (GİB) ile ilişkili olan, primer açık açılı glokom ile karşılaştırıldığında daha geniş bir GİB dalgalanma aralığı olan açık açılı glokomun en yaygın nedenlerinden biridir. Bu sendromu olan hastalarda glokom gelişme riski normal popülasyona göre on kat daha fazladır. Lens ön yüzeyi, siliyer uzantılar, zonüller ve iris üzerinde psödoeksfoliasyon materyalinin (PEM) görülmesi ile kesin tanı konulabilir. Zonüller üzerinde PEM birikintileri, klinik olarak gözlemlenen zonüler zayıflığı, lens sublüksiyonunu veya dislokasyonunu açıklayabilir. Artan katarakt gelişimi insidansı, PES ile ilişkilidir. PES'nin periferik, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem hastalıkları, Alzheimer hastalığı, işitme kaybı ve artmış plazma homosistein seviyeleri ile sistemik ilişkilerine dair artan kanıtlar vardır. Psödoeksfoliasyon glokomlu hastalarda cerrahi endikasyonlar, primer açık açılı glokomlu hastalardan belirgin şekilde daha yaygındır. Bu makalenin amacı, bu klinik ve biyolojik olarak zorlayıcı hastalığın klinik özellikleri, tedavisi ve sistemik ilişkileri hakkındaki son görüşleri gözden geçirmektir.

Anahtar Kelimeler: Psödoeksfoliasyon, psödoeksfoliasyon sendromu, psödoeksfoliasyon glokomu

Abstract

Pseudoexfoliation syndrome (PES) is one of the most common causes of open-angle glaucoma, with a higher risk of vision loss, a higher maximum and mean intraocular pressure (IOP) at diagnosis, and a wider range of IOP fluctuation compared to primary open-angle glaucoma. Patients with this syndrome have a ten-fold higher risk of developing glaucoma than the normal population. A definite diagnosis can be made by the observation of pseudoexfoliation material (PEM) on the anterior lens surface, ciliary processes, zonules, and iris. PEM deposits on the zonules may explain the clinically observed zonular weakness and lens subluxation or dislocation. An increased incidence of cataract development is also associated with PES. There is growing evidence for systemic associations of PES with peripheral, cardiovascular, and cerebrovascular system diseases, Alzheimer's disease, hearing loss, and increased plasma homocysteine levels. Indications for surgery are markedly more common in patients with pseudoexfoliation glaucoma than primary open-angle glaucoma. The goal of this article is to review the latest perspectives on the clinical features, therapy, and systemic associations of this clinically and biologically challenging disease.

Keywords: Pseudoexfoliation, pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma

Giriş

Psödoeksfoliasyon sendromu (PES) açık açılı glokomun en sık saptanan nedenidir. Psödoeksfoliasyon, dünyada her ülkede açık açılı glokom için bağımsız bir risk faktörüdür. Psödoeksfoliasyon glokomunu (PEG) primer açık açılı glokomdan (PAAG) ayırt etmek önemlidir. PEG, PAAG'ye kıyasla görme kaybı riski daha fazla, tanıda maksimum ve ortalama göz içi basıncı (GİB) daha yüksek ve GİB dalgalanması daha büyük olan ciddi bir glokom türüdür.¹

PEG, retrobulber kan akımı ve optik sinir mikrovasküler kan akımını etkileyen trabeküler ağda progresif psödoeksfoliasyon materyali (PEM) birikiminin yanı sıra lamina kribrosa'da elastoza bağlı olarak dışı akım direncinin artmasına neden olabilir.

Ön lens yüzeyinde PEM görülerek kesin tanı konabilir. Bu birikimler başlangıçta siliyer uzantılar, zonüller ve iris üzerinde bulunabilir. Zonüller üzerinde psödoeksfoliasyon birikintileri, klinik olarak gözlenen zonüler zayıflığı ve lens sublüksiyonu veya dislokasyonu açıklayabilir. Ayrıca PES ile ilişkili olarak katarakt gelişimi insidansı da artar.¹

PES, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir belirteç olabilir.² PES'in periferik, kardiyovasküler ve serebrovasküler sistem hastalıkları, Alzheimer hastalığı,

Cite this article as: Yüksel N, Yılmaz Tuğan B. Pseudoexfoliation Glaucoma: Clinical Presentation and Therapeutic Options. Turk J Ophthalmol 2023;53:247-256

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Büşra Yılmaz Tuğan, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
E-posta: busrayilmaz87@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-6660-1608
Geliş Tarihi/Received: 25.12.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 06.05.2023

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2023.76300



işitme kaybı ve artmış plazma homosistein seviyeleri ile ilişkili olduğuna işaret eden kanıtlar giderek artmaktadır.^{3,4}

Klinik deneyimler, PEG'de GİB kontrolünün PAAG'den daha zor olduğunu göstermektedir. GİB'i yüksek ve ileri evre PEG hastaları, ilk tedavi olarak anti-glokom ilaçlarının bir kombinasyonundan fayda görebilir. PEG hastalarında cerrahi endikasyonu, PAAG'den belirgin olarak daha yaygındır.

Bu derlemenin amacı, klinik ve biyolojik açıdan zorlayıcı olan bu hastalığın klinik özellikleri, tedavisi ve sistemik ilişkileri hakkındaki mevcut bakış açılarını gözden geçirmektir.

Genel Bilgiler

Psödoeksfoliyasyon, oküler dokularda anormal hücre dışı fibriller matriks materyalinin birikmesine neden olan geç başlangıçlı, stres ile indüklenen bir elastotik bozukluktur. PEG, PES ile ilişkili glokomatöz optik nöropati ve GİB'de yükselmez.

Psödoeksfoliyasyon ilk olarak 1917'de Lindberg tarafından kronik glokomun eşlik ettiği pupiller sınırdaki grimsi lekeler olarak tanımlanmıştır.⁵ Vogt⁶ bu materyalin kaynağının lens olduğunu ileri sürmüş ve bunu "senil ekfoliyasyon" olarak adlandırmıştır. 1954 yılında Dvorak-Theobald⁷ tarafından hastalığı cam üfleycilerde görülen ekfoliyasyondan ayırt etmek için "psödoeksfoliyasyon" terimi önerilmiştir.

Epidemiyoloji

PES odaklı epidemiyolojik çalışmalara ilgi artmaktadır. Bu çalışmalara göre 60 yaşın üzerindeki genel popülasyonda bu hastalık %10 ile %20 arasında görülebilmektedir.¹ Dünya çapında tahminen 70 milyon insan PES hastası olabilir. Bu sendrom Finlandiya, İskandinavya, Yunanistan ve Türkiye'de diğer ülkelere göre daha sık görülmektedir. Görülme oranlardaki farklılıklar genetik, çevresel veya bilinmeyen faktörlere bağlı olabilir. Dünya genelinde PES prevalansı giderek artmaktadır. PES'li birçok hasta tanı almamış olabilir.

PES yaşla bağlıdır ve prevalansı yaşla birlikte artar. Psödoeksfoliyasyon her iki cinsiyeti de etkiler, ancak cinsiyet dağılımı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü bulunmuştur.⁸ Diğer çalışmalarda kadınlarda prevalansı daha yüksek bulurken, bazı araştırmacılar erkeklerde prevalansın daha yüksek olduğunu bildirmiştir.^{9,10,11}

PES, açık açılı glokomun en yaygın nedenlerinden biridir ve bu sendromun görüldüğü hastalarda glokom gelişme riski normal popülasyona göre on kat daha yüksektir. Psödoeksfoliyasyon, bildirilen prevalans oranları farklı olsa da, her ülkede açık açılı glokom için bağımsız bir risk faktörüdür. Popülasyon çalışmalarında insidansının tüm açık açılı glokom olgularının %20 ila %60'ına karşılık geldiği öne sürülmüştür. Bu sendrom sadece glokomun bir nedeni değil, aynı zamanda glokomun ilerlemesi için bir risk faktörüdür.

PES sıklıkla bilateral ve asimetrik bir hastalıktır. Histopatolojik olarak her iki göz tutulmuşken klinik tablo sadece bir gözde izlenebilir.^{12,13,14}

Sonuç olarak, PES ve glokom ileri yaşlarda halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.

Genetik

PEG kompleks bir genetik hastalıktır. Etiyopatogenezde hem genetik hem de genetik olmayan değişkenler rol oynar.^{15,16,17} *Lizil oksidaz benzeri 1 (LOXLI)* geninin PES ve PEG için önemli bir genetik risk faktörü olduğu keşfedilmiştir.¹⁸ Lizil oksidazlar, elastik liflerin sentezi ve stabilitesi için gereklidir. Fibrozis evresi ile ilişkili olarak *LOXLI* regülasyonunda bozukluk olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Psödoeksfoliyasyonun erken evrelerinde *LOXLI*, psödoeksfoliyasyon birikintilerinin sentezi ve agregasyonunda rol oynarken ileri evrelerde elastin metabolizmasını etkileyebilir. Sonuç olarak psödoeksfoliyasyonun fibrilin gibi yüksek miktarda elastik mikrofibriller materyalin neden olduğu bir elastoz tipi olduğu öne sürülmüştür.¹⁹ Başka genlerin de ilişkili olabileceği bildirilmiştir. *CACNA1A*, *POMP* ve *SEMA6A* varyantlarının psödoeksfoliyasyon patogenezinde ekstraselüler matriks metabolizması, ubiquitin-proteazom sistemi, kalsiyum sinyalizasyonu ve lipid biyosentezi üzerinden hastalık riskini artırdığı saptanmıştır.²⁰

Oksidatif stres ve düşük dereceli enflamasyon gibi psödoeksfoliyasyon ile ilişkili genetik olmayan diğer faktörler, *LOXLI* ekspresyonunu etkileyebilir.^{16,17} Bu komplike hastalığın gen haritalarının yanı sıra bu lokusların fonksiyonel etkileri ve moleküler mekanizmalarının ayrıntılı bir şekilde araştırılması hastalığın patofizyolojisine ışık tutacaktır.

Klinik bulgular

PES'in önemli bir oküler problem olduğunu vurgulamak gerekir. Psödoeksfoliyasyonu olan hastaların çoğu asemptomatiktir.

İleri yaştaki hastalar biyomikroskopi ile psödoeksfoliyasyon açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Lens yüzeyindeki birikintileri tespit etmek için pupil dilatasyonu gereklidir. PES'in klasik belirtileri arasında ön lens yüzeyinde ve pupiller kenarda kabarık ve beyaz birikintiler yer alır.

Psödoeksfoliyasyon afak gözlerde ön vitreus yüzünde, zonüler lifler, silier uzantılar, kornea endoteli, trabeküler ağ ve göz içi lenste de görülebilir.^{13,21,22}

Işık mikroskopunda çalı benzeri fibriller PEM izlenebilir. Schlötzer-Schrehardt tarafından elektron mikroskobu ile oküler ve ekstraoküler dokularda PEM gösterilmiştir.^{23,24}

PES saptanan gözlerde ön segmentin morfolojik değişikliklerini ultrason-biyomikroskopi ile değerlendiren çalışmalarda zonüler güçsüzlük, lenste kalınlaşma, dar ön kamara ve açının kapanabilir olduğu saptanmıştır.^{25,26} PES hastalarının tutulan ve tutulmayan diğer gözlerini karşılaştıran başka bir çalışmada, etkilenen ve etkilenmeyen gözlerde benzer morfolojik değişiklikler gözlenmiştir.²⁷ Tek taraflı PES'li hastalarda ön segment optik koherens tomografi kullanılarak yapılan bir çalışmada, PES'li gözlerin ön kamara açısının daha dar olduğu, pupil hareketleri sırasında açının genişlemesinin azaldığı ve iridolentiküler temas ve iris eğrisinin sağlıklı bireylerin gözlerine kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur.²⁸ Ayrıca, etkilenmeyen diğer gözler de bir dereceye kadar benzer özellikler saptanmıştır.²⁷

Göz içi basıncı

GİB'in PES'li gözlerde, etkilenmeyen diğer gözlerle göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹¹ İki göz arasındaki bu

fark yaklaşık 2 mmHg'dir. Diüurnal GİB dalgalanması da PES hastalarında psödoeksfoliyasyon olmayan bireylere göre daha yüksektir.²⁹

Farmakolojik dilatasyondan sonra GİB yükselebilir. Psödoeksfoliyasyon görülen gözlerde GİB, özellikle yoğun pigment salınımı nedeniyle dilatasyondan sonra ölçülmelidir.³⁰ İlk ölçülen GİB, PEG gelişimi için en güçlü risk faktörüdür.^{31,32}

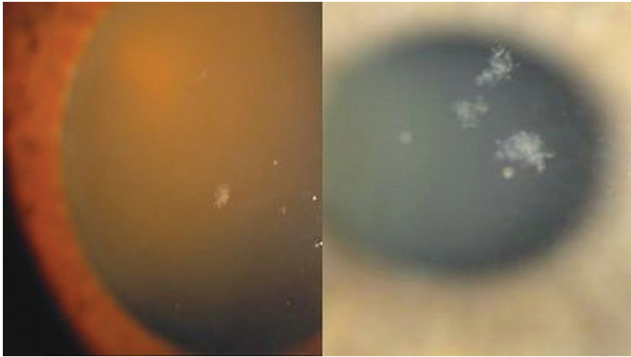
Gözyaşı filmi

PEM, gözyaşı sekresyonunda ve gözyaşı filmi stabilitesinde azalma ile ilişkilidir.^{33,34,35} Bir çalışmada, klinik olarak tek taraflı PES görülen hastalarının her iki gözündeki gözyaşı ozmolaritesinin normal bireylere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir.³⁶ Ayrıca, tek taraflı psödoeksfoliyasyon, her iki gözde anlamlı meibom bezi alanı kaybı ve yüksek meiboskorlar ile ilişkili bulunmuştur.³⁷

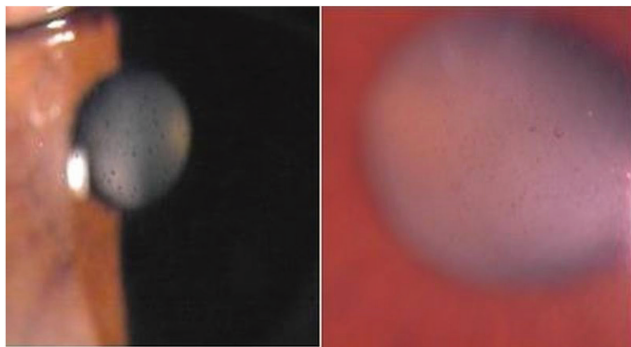
Kornea

Psödoeksfoliyasyonu olan hastalarda kornea endotelinde küçük, kabarık, beyaz psödoeksfoliyasyon birikintileri görülebilir (Şekil 1) ve merkezi kornea endotelinde bir miktar pigment birikimi olabilir (Şekil 2). Kornea endotel hücrelerinin sayısında ve morfolojilerinde değişiklikler izlenebilir. Psödoeksfoliyasyonu olan hastalarda bazal epitel ve endotelial hücre yoğunlukları azalmıştır.^{21,38}

Psödoeksfoliyasyonlu gözlerde kornea endotelinin hasar görmesi endotel dekompanzasyonuna neden olabilir.^{1,24,39}



Şekil 1. Psödoeksfoliyasyon sendromunda kornea endotel yüzeyinde psödoeksfoliyasyon materyali birikimi



Şekil 2. Psödoeksfoliyasyonda korneal endotel yüzeyinde pigmenter birikintiler

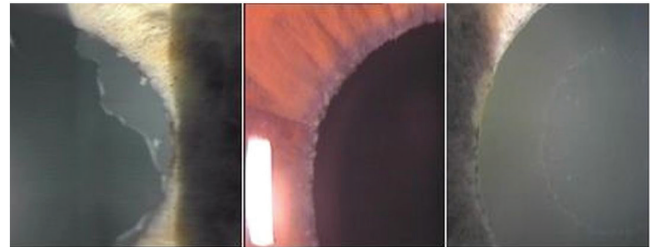
Glokomun eşlik ettiği psödoeksfoliyasyon keratopatisinde endotel hücre polimegatizmi ve pleomorfizmi kataraktan daha sık görülür.⁴⁰ Psödoeksfoliyasyonlu gözlerde kornea duyarlılığı belirgin olarak daha düşüktür ve bazal epitel hücresi ile subbazal sinir dansitelerinde azalma ile ilişkilidir.⁴¹ Kornea kalınlığı değişkenlik göstermektedir.

İris

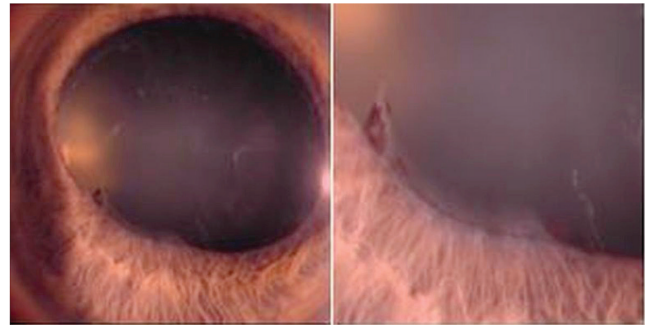
Pupil sınırında ve irisin stroma ve kas dokularında PEM birikintileri lens önündeki değişikliklerdendir (Şekil 3). Psödoeksfoliyasyon, iris sfinkteri üzerindeki pigment epitelinden pigment kaybı, pupilla kenarı kaybı ve pupiller kenarın transillüminasyon defekti ile ilişkilidir.²² İris daha rijit görünür ve genellikle dilatasyon zayıftır. İris kan damarları soluk ve hasarlı olabilir. Bu, irisin hipoperfüzyonuna yol açabilir. Psödoeksfoliyasyonun ileri evrelerinde damar duvarı hücreleri tamamen yıkılmış olabilir.¹ Ön kamarada oksijenin azalması, PES'te iris vaskülopatisinin ve kronik kan-aköz bariyeri yıkımının önemli bir sonucudur. Arka sineşi genişebilir ve bu yetersiz pupil dilatasyonuna katkıda bulunabilir (Şekil 4).²⁴

Lens

PES, ön lens yüzeyinde beyaz materyal birikiminin gözlenmesi ile teşhis edilebilir. Epikapsüler birikim, lens yüzeyinde homojen diffüz buzlu cam veya mat bir film olarak görünür. Epikapsüler tabaka kalınlaştıkça orta periferik zonda fokal defektler gelişir. Klasik görünüm santral disk, periferik zon ve saydam ara bölgeden oluşmaktadır. Lens ön yüzeyinde çeşitli görünümlemlerle psödoeksfoliyasyon birikimi sonunda görülebilir (Şekil 5). PEM ayrıca arka kamera göz içi lens ve hiyaloid yüzeyinde de bulunabilir.^{1,24,39}



Şekil 3. Pupil kenarında beyaz birikintiler veya pullar ve "güve yeniği" paterni

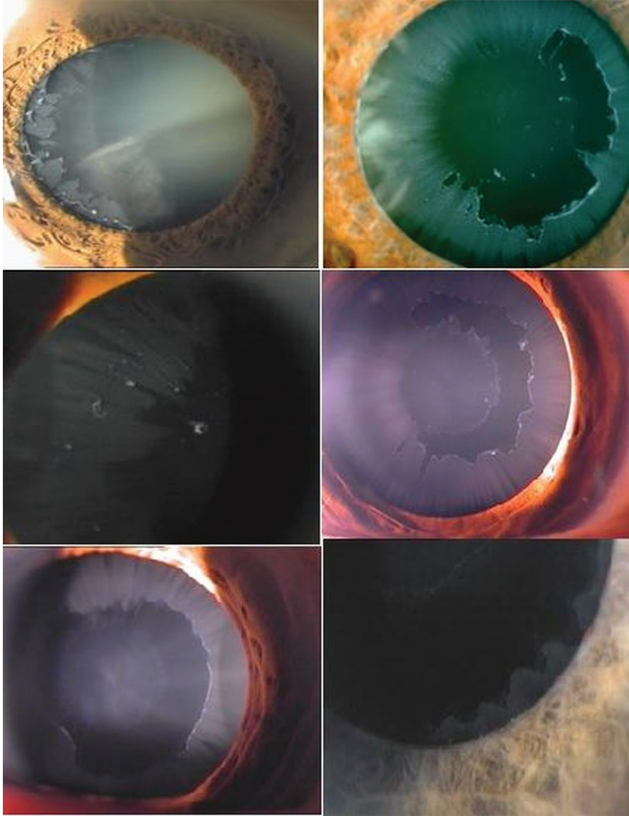


Şekil 4. İrisin peripupiller pigment epitelinden pigment kaybı ve irisin pupiller kenarı ile ön lens yüzeyi arasında sineşi

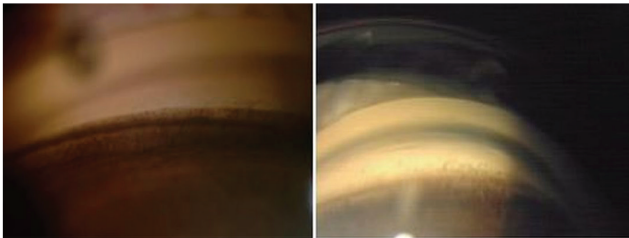
Ön kamara açısı

PES'in tanımlayıcı gonyoskopik özelliği, genellikle yamalı tutulum olarak kendini gösteren trabeküler ağ pigmentasyonunun artmasıdır.⁴² Pigmentasyon inferiorda daha belirgindir. Pigmenter glokomda görüldüğü kadar yoğun değildir (Şekil 6). Açıda küçük toz benzeri beyaz psödoeksfolyasyon birikintileri görülebilir.

Psödoeksfolyasyonu olan hastalarda, gonyoskopik olarak belirlenen açı pigmentasyonu, ön lens kapsülündeki PEM miktarına kıyasla ilk ölçülen GİB'in yüksek olması ile daha anlamlı şekilde ilişkilidir.⁴² Etkilenen göz, etkilenmeyen diğer göze göre daha dar açıya sahip olabilir.²⁸



Şekil 5. Ön lens yüzeyinde psödoeksfolyasyon birikimi farklı şekillerde görülebilir. Klasik görünüm, merkezi bir disk, periferik bölge ve iki alanı ayıran saydam aralardan oluşur.



Şekil 6. Gonyoskopide ön kamara açısında, genellikle Schwalbe hattında, trabeküler pigmentasyonun arttığı görülebilir

Zonüller

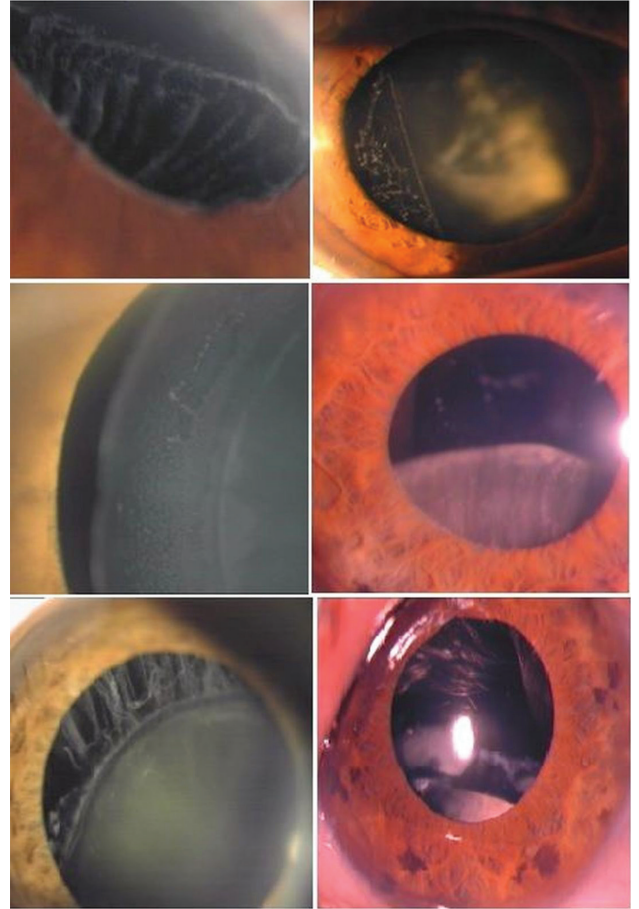
Küçük noktaları ve pul şeklinde psödoeksfolyasyon birikintileri en erken siliyer uzantılar ve zonüllerde görülebilir. Zonüller üzerindeki birikimler klinik olarak gözlenen zonüler güçsüzlük ve lens sublüksasyonu veya dislokasyonu açıklayabilir (Şekil 7).³⁹ PEM'in zonüller üzerine çökmesi yüksek çözünürlüklü ultrason biyomikroskopi ile saptanabilir.

Oküler Bağlantılar

Katarakt

Lensin progresif opasifikasyonu PES ile ilişkilidir (Şekil 8).⁴³ Nükleer skleroz, psödoeksfolyasyon ile en sık görülen katarakt tipidir. Katarakt gelişimi, oküler iskemi, büyüme faktörü seviyelerinde artış veya hüümör aközde askorbik asit seviyelerinde azalma ile açıklanabilir.^{24,44}

Bu hastalarda katarakt cerrahisi, arka kapsül rüptürü, zonüler rüptür, vitreus kaybı, postoperatif enflamasyonda artış, ön kapsül kontraksiyonu, sekonder intraoküler lens implantasyonu gereksiniminde artış arka kapsül opasifikasyonunda artış gibi intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlara zemin



Şekil 7. Psödoeksfolyasyonu olan hastalarda psödoeksfolyasyon materyalinin progresif birikiminin neden olduğu lens sublüksasyonu veya lüksasyonu ve zonüler zayıflık gelişebilir

hazırlamaktadır.^{45,46,47} Ancak, katarakt cerrahisi teknikleri ve kullanılan aletlerdeki son gelişmeler, psödoeksfolyasyonu olan hastaların cerrahi tedavi olanaklarını önemli ölçüde artırmıştır. Güncel preoperatif, intraoperatif ve postoperatif teknikler ile katarakt cerrahisi geçiren PES hastalarında elde edilen nihai başarı oranları PES olmayan hastalarla karşılaştırılabilir hale gelmiştir.^{48,49}

Operasyondan önce pupilla dilatasyonu ile klinik muayenenin yapılması önemlidir. Katarakt cerrahları zonüler zayıflık, yetersiz pupil dilatasyonu ve kan-aköz bariyerinin yıkımı nedeniyle daha karmaşık aletler kullanmak zorundadırlar.^{48,50}

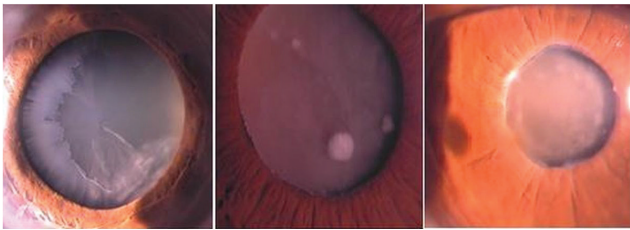
Fakoemülsifikasyon çeşitli avantajlar sağlar. İleri cerrahi teknikler PES'te katarakt cerrahisine bağlı erken komplikasyon oranlarını azaltabilir.^{51,52} Pupili genişletmek için pupil dilatasyon teknikleri ve cihazları kullanılabilir. İleri zonüler zayıflık görülen olgularda kapsüler germe halkasının kullanılması yararlı olabilir.⁴⁷ Göz içi lensin merkezden kayma olasılığını telafi etmek için büyük optik göz içi lens kullanılması önerilir. Postoperatif komplikasyonlar daha sık görülür ve erken postoperatif dönemde GİB yükselmesi, uzun süreli postoperatif enflamasyon, arka sineşi ve maküla ödemi görülebilir.⁵⁰ PEG hastalarında fovea kalınlığı, sorunsuz fakoemülsifikasyondan sonra artabilir.⁵²

Ameliyat esnasında psödoeksfolyasyon ve zonüler gevşeklik olması, geç göz içi lens dislokasyonu ve ön kapsül kontraksiyonu (fimozis) ile ilişkilidir (**Şekil 9**).^{55,56}

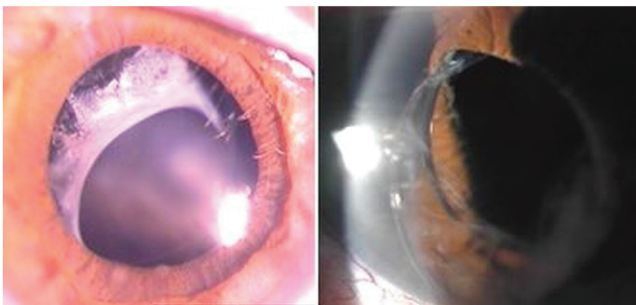
Katarakt ekstraksiyonundan yıllar sonra ön vitreus yüzeyi ve göz içi lensin ön yüzeyinde PEM görülebilir. Nadiren, göz içi lensin ön yüzeyindeki radyal çizgi paterni, göz lensinin üzerindeki klasik paterne benzeyebilir (**Şekil 10**).

Retina

PES, glokom olmasa da yaş uyumlu kontroller ve etkilenmeyen diğer gözlerle kıyasla retina sinir lifi tabakası



Şekil 8. Katarakt gelişimi psödoeksfolyasyon sendromu ile ilişkilidir



Şekil 9. Psödoeksfolyasyonu olan bir hastada kapsül kontraksiyon sendromu ve geç dönem ön intraoküler lens dislokasyonu

kalınlığında incelleme ile ilişkili olabilir.^{57,58} Santral retinal ven tıkanıklığı PEG hastalarında daha sık görülebilir.⁵⁹

Son zamanlarda optik koherens tomografi anjiyografi ile yapılan çalışmalarda psödoeksfolyasyon hastalarında kontrol grubuna göre peripapiller ve maküler vasküler dansitenin azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgu psödoeksfolyasyon etiopatogenezinde optik sinir hipoperfüzyonu gibi bir vasküler bileşenin yer alabileceğini düşündürmüştür.^{60,61,62}

Epiretinal membran prevalansı, PEG'li hastalarında (%19,0), yaşa uyumlu sağlıklı kontrollere (%2,4) ve PAAG'li hastalarına (%4,1) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.⁶³ Ayrıca, glokomatöz değişim olmayan gözlerle göre daha fazla sayıda PEG'li gözde epiretinal membran hasarı izlenmiştir.⁶⁴ Tam ve tam olmayan arka vitreus dekolmanı, psödoeksfolyasyonu olan gözlerde diğer gözlerle veya kontrol gözlerle göre daha sık görülmüştür.⁶⁵

İlişkili Sistemik Bulgular

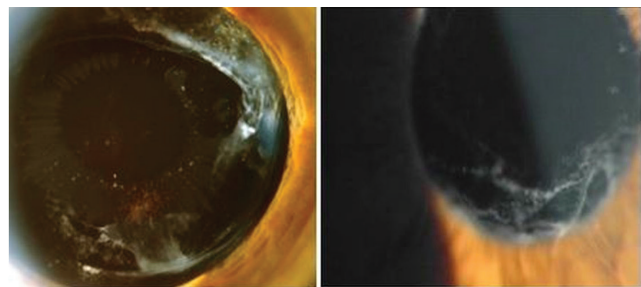
PES sistemik bir süreç gibi görünmektedir. İntraoküler dokuların yanı sıra otopsi doku örneklerinde deri, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve serebral meninklerde psödoeksfolyasyon lifleri saptanmıştır.^{23,66}

PES'te bildirilen kardiyovasküler ve serebrovasküler birliktelikler arasında anjina pektoris, sistemik hipertansiyon, inme, asemptomatik miyokardiyal disfonksiyon, sistemik endotel fonksiyonlarında bozukluk, geçici iskemik ataklar, Alzheimer hastalığı ve nörosensöriyel işitme kaybı yer almaktadır.^{2,4,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76}

PES, sistemik damar hastalığının klinik belirtisi olabilir. Orta serebral arter kan akım hızlarının azaldığı bildirilmiştir.⁷⁷ Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve difüzyon tensor MRG'de sessiz iskemik beyin lezyonları ve beyaz cevher anormallikleri daha yüksek oranda saptanmıştır.^{78,79}

Birkaç çalışmada, psödoeksfolyasyon ile hiperhomosisteinemi arasında, PES hastalarında görülen vasküler hastalık riski artışını açıklamaya yardımcı olabilecek bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür.^{80,81,82,83}

Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan serum antifosfolipid antikorlarında artış, psödoeksfolyasyon ve glokomlu hastalarda, sağlıklı kontrollere ve primer açık açılı glokomlu hastalara göre daha sık görülür.³ Ancak yapılan diğer çalışmalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla korelasyon saptanmamıştır.^{84,85}



Şekil 10. Katarakt cerrahisini takiben ön vitreus yüzü ve intraoküler lenste psödoeksfolyasyon materyali birikimi görülebilir

Psödoeksfoliyasyon Glokomu

PES, sekonder açık açılı glokom için en önemli risk faktörüdür. Psödoeksfoliyasyonu olan hastaların yaklaşık %30 ila %50'sinde glokom gelişir. GİB düzeyi ve pupil dilatasyonunun derecesi glokom gelişimi için önemli faktörler olabilir. Psödoeksfoliyasyonu olan hastaların tanı anında %10-25'inde glokom veya GİB'de artış vardır.^{13,86} PES hastalarına düzenli olarak ve kısa aralıklarla glokom tarama testleri yapılması veya gerektiğinde tedavi başlanmalıdır.

Psödoeksfoliyasyon ve primer açık açılı glokom arasındaki farklar

Geçmişte, genel olarak kabul edilen klinik PEG belirtileri, PAAG ile aynıydı. Günümüzde, PEG ile PAAG'in ayrımını yapmak önemli hale gelmiştir. Glokomlu tüm hastalar, pupiller dilatasyondan sonra psödoeksfoliyasyonun klinik belirtileri açısından dikkatle değerlendirilmelidir. PEG, PAAG'den klinik olarak aşağıdaki özelliklerle ayrılır:

1. Tanı anında GİB, PEG'de PAAG'den daha yüksektir.
2. Akut açı kapanması glokomu olmadan PEG'de GİB 50 mmHg'nin üzerine çıkabilir.
3. GİB dalgalanmaları PEG'de PAAG'ye göre daha geniştir. GİB düzeylerini değerlendirmek için tek bir GİB ölçümü yeterli değildir.
4. PEG hastalarında tek veya çift taraflı tutulum olabilir, ancak asimetrik tutulum tipik bir özelliktir.
5. PEG, PAAG'den daha geç ortaya çıkar.
6. PEG, PAAG'den daha ileri düzeyde ortalama görme alanı defektine ve optik sinir başı çukurlaşmasına neden olur.
7. PEG, PAAG'den daha ciddi progresyon gösterir.
8. PEG daha yüksek körlük riski taşır.
9. Psödoeksfoliyasyon hastalarında glokomatöz hasar PAAG'li hastalarına göre GİB ile daha yakından ilişkilidir.
10. PEG tedavisi PAAG'ye göre daha zordur.
11. PEG'de medikal tedavi ile GİB'de meydana gelen düşüş, PAAG'den daha yüksektir.
12. Psödoeksfoliyasyonu olan hastalarda katarakt oluşumu ve ortaya çıkan komplikasyonlar daha ciddidir.^{13,50,87}

Psödoeksfoliyasyon glokomunun patogenezi

Son yıllarda, birçok klinik bulgu, PEG'in altında yatan patolojik mekanizmaları anlamamıza katkıda bulunmuştur. Dışa akım direncinin artması, trabeküler ağ ve Schlemm kanalı hücrelerinde progresif PEM birikimi ile ilişkilidir. Schlemm kanalı ve jukstakanaliküler dokularda bu birikimi takiben ortaya çıkan dejeneratif değişiklikler, GİB artışının nedenleridir.²⁴

Basınç artışına katkıda bulunan bir patogenetik faktör de melanin dispersiyonudur.^{14,24}

GİB'den bağımsız faktörler de glokomatöz hasara katkıda bulunabilir. GİB'den bağımsız olduğu bildirilen faktörler arasında oküler ve retrobulber kan akım hızlarının bozulması ve lamina kribozada elastik liflerin birikiminin artması yer almaktadır.^{88,89,90}

Glokom türleri

Açının geniş ve açık olmasına rağmen GİB 50 mmHg'nin üzerine çıkabilir. Açı kapanması glokomu PES ile ilişkili olabilir (**Şekil 11**). Nispeten nadir görülür. Kronik veya akut açı kapanması glokomu görülebilir. Psödoeksfoliyasyonun zonüler güçsüzlüğe, ön lens sublüksasyonu veya dislokasyonuna, arka sineşi ve iris rijiditesinde artışa ve kapanabilir açığa neden olduğu bilinmektedir.^{13,91}

Ayrıca PEG'de santral retinal ven oklüzyonu sonrası neovasküler glokom gelişebilmektedir (**Şekil 12**).

Prognoz

PES'ten glokoma dönüşme süresi yıllar alabilir. Glokom gelişme riski kümülatiftir ve GİB önemli bir risk faktörüdür. PEG, PAAG'ye göre daha şiddetli klinik seyre ve daha kötü prognoza sahiptir. Hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir.

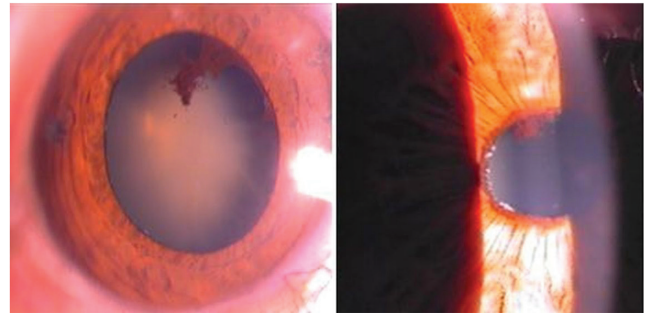
PEG'in tedavisi

PES olan ancak glokom bulgusu olmayan hastalar genellikle tedavi edilmez, fakat bu hastalar altı ayda bir takip edilmelidir. Diürnal dalgalanmayı değerlendirmek için günün farklı saatlerinde GİB ölçümleri yapılmalıdır.

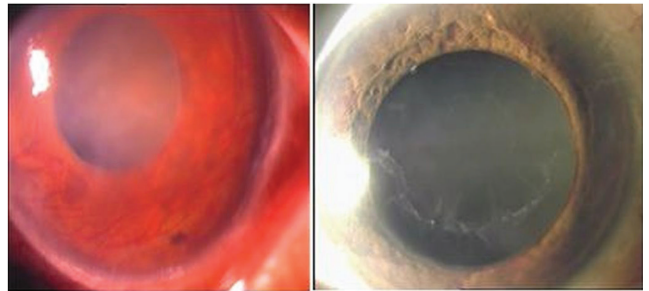
Tedavinin genel prensipleri PAAG'den farklı değildir ancak PEG'de medikal tedavi başarısızlığı PAAG'den daha sıktır. Genel yaklaşım olarak tedaviye önce tıbbi tedavi ile başlanır. İkinci olarak lazer tedavisi ve üçüncü olarak cerrahi tedavi yapılır.

İlaç tedavisi

PEG'li hastalar genellikle PAAG'li hastalara göre tıbbi tedaviye daha kötü yanıt verirler.⁹² İlerleyici hasarı önlemek veya yavaşlatmak için gerekli tedavinin GİB hedefi 17 mmHg veya altıdır.⁹³



Şekil 11. Psödoeksfoliyasyonlu hastalarda açı kapanması glokomu



Şekil 12. Neovasküler glokom ve psödoeksfoliyasyon

Prostaglandin analogları, günde bir kez uygulandıkları, GİB'i dışı akımı artırarak azalttıkları ve düşük oranda sistemik yan etkiye neden oldukları için ilk tercih olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Travoprost ve bimatoprost, latanoprost göre GİB'i daha çok düşürebilir.^{94,95}

Monoterapi ile hedef GİB'e ulaşmak genellikle zordur. Glokomatöz progresyonu önlemek için, ilk tedavi olarak sabit bir kombinasyon kullanmak gerekebilir. Travoprost, latanoprost ve dorzolamid/timolol sabit kombinasyonunun karşılaştırıldığı bir çalışmada GİB'de 8 ila 11 mmHg arasında düşüş sağlanmıştır.⁹⁶ Diürenal GİB dalgalanmaları birinci basamak tedavi olarak kullanılan dorzolamid/timolol sabit kombinasyonu ve brimonidin/timolol sabit kombinasyonunda benzerdir.⁹⁷ Travoprost/timolol sabit kombinasyonu, latanoprost/timolol sabit kombinasyonuna kıyasla daha fazla azalma sağlayabilir.⁹⁸ Bimatoprost/timolol sabit kombinasyonu, tek başına bimatoprost (8,1 mmHg) ile karşılaştırıldığında daha fazla azalma (10,2 mmHg) elde edilebilir.⁹⁹

Optimal tıbbi tedavinin başarısız olması açık açılı glokom hastalarına göre daha erken ortaya çıkar.

Lazer tedavisi

Selektif lazer trabeküloplasti etkili bir tedavi yöntemi olabilir.¹⁰⁰ Bununla birlikte, artan pigmentasyon nedeniyle enerji ayarının düşük olması gereklidir. Ayrıca, tedavinin etkinliğinin zamanla azaldığı ve 18 ay sonra hastaların sadece %64'ünde hala etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰¹

Cerrahi

İlaç tedavisi ve lazer tedavisi ile glokomun ilerlemesi kontrol edilemezse, cerrahi tedavi ile PAAG'ye benzer başarı oranları elde edilebilir. PEG hastalarında tanı anında GİB daha yüksek olduğundan, PAAG'li hastalarına göre glokom filtrasyon cerrahisi daha sık olarak yapılır.¹⁴

Mitomisin-C ile trabekülektomi, ileri evre hastalıkta maksimum tıbbi tedaviden daha iyi GİB kontrolü sağlar.^{94,102} Postoperatif enflamatuvar yanıt, fibrinöz reaksiyon ve arka sineşi gelişimi daha sıktır.

Görmeyi etkileyen katarakt ve PEG'li hastaların tedavisinde kombine katarakt ekstraksiyonu ve trabekülektomi yapılabilmektedir. Ayrıca, fakotrabekülektomi ile başarı oranının trabekülektomiye benzer olduğu ve PAAG ve PEG hastalarının uzun süreli takibinde trabekülektomi kadar güvenli ve etkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁰⁵ Penetran olmayan glokom cerrahisi ile trabekülektomi ilişkili bazı komplikasyonlar önlenir. GİB'de azalma perforan cerrahiye göre daha azdır.^{104,105,106}

Son zamanlarda, düşük risk profiline sahip minimal invaziv glokom cerrahisi, hafif ve orta şiddette glokomu olan hastalarda güvenle uygulanmaktadır.^{107,108} Yapılan çalışmalarda da gonyoskopi yardımıyla transluminal trabekülotominin PEG'de GİB'i düşürmede etkili olduğu gösterilmiştir.^{109,110}

Sonuç

Tüm dünyada PES ve glokom ileri yaşta halk sağlığı sorunlarıdır. Son yıllarda PES ve glokomun epidemiyolojisi, patogenezi ve genetiği hakkında artan bilgi birikimi bu

hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte yeni tedaviler geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

Psödoeksfolyasyon, oksidan-antioksidan dengenin bozulduğu, yaşa ve strese bağlı bir ekstrasellüler fibrotik matriks bozukluğudur. *LOXLI* patogenezi de rol oynamaktadır. PES hastalarında kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riski daha yüksektir.

Psödoeksfolyasyon varlığı, glokom ve katarakt için önemli bir risk faktörüdür. PEG'in PAAG'den ayırıcı tanısı önemlidir. Tıbbi tedavi daha zordur ve ameliyat gereksinimi daha fazladır. Erken tanı, uygun tedavi ve sık izlem ile görme alanı ve görme kaybı progresyonunun önlediği görülmektedir.

Gelecekte, yeni araştırmalar bu hastalığın epidemiyolojisi, patogenezi, genetiği ve sınıflandırması hakkındaki anlayışımızı geliştirebilir. Tedavide yeni yaklaşımlar ortaya çıkabilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., **Dizayn:** N.Y., **Veri Toplama veya İşleme:** N.Y., B.Y.T., **Analiz veya Yorumlama:** N.Y., B.Y.T., **Literatür Arama:** N.Y., B.Y.T., **Yazan:** N.Y., B.Y.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:265-315.
2. Mitchell P, Wang JJ, Smith W. Association of pseudoexfoliation syndrome with increased vascular risk. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:685-687.
3. Altintas O, Yüksel N, Sonmez GT, Ozkan B, Altintas L, Caliskan Ş, Çağlar Y. Serum antiphospholipid antibody levels in pseudoexfoliation. *J Glaucoma.* 2012;21:326-330.
4. Praveen MR, Shah SK, Vasavada AR, Diwan RP, Shah SM, Zunkhwalwa BR, Thomas R. Pseudoexfoliation as a risk factor for peripheral vascular disease: a case-control study. *Eye (Lond).* 2011;25:174-179.
5. 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 Suppl* (1985). 1989;190:1-96.
6. Vogt A. Ein neues Spaltlampenbild des Pupillargebietes: Hellblauer Pupillarsaumfilz mit Hautchenbildung aus der Linsenvorderkapsel. *Klin Monatsbl Arzneyheilkd.* 1925;75:1-12.
7. Dvorak-Theobald G. Pseudo-exfoliation of the lens capsule: relation to true exfoliation of the lens capsule as reported in the literature and role in the production of glaucoma capsulocuticulae. *Am J Ophthalmol.* 1954;37:1-12.
8. Cumurcu T, Kilic R, Yologlu S. The frequency of pseudoexfoliation syndrome in the middle Black Sea region of Turkey. *Eur J Ophthalmol.* 2020;20:1007-1011.
9. Forsius H. Exfoliation syndrome in various ethnic populations. *Acta Ophthalmol Suppl* (1985). 1988;184:71-85.
10. Ringvold A, Blika S, Elsäas T, Guldahl J, Brevik T, Hesstvedt P, Johnsen H, Hoff K, Høisen H, Kjorsvik S, et al. The Middle-Norway eye-screening study. I. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1988;66:652-658.
11. Anastasopoulos E, Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Pappas T, Yu F, Koskosas A, Founti P, Coleman AL. Characteristics of pseudoexfoliation in the Thessaloniki Eye Study. *J Glaucoma.* 2011;20:160-166.

12. Mitchell P, Wang JJ, Hourihan F. The relationship between glaucoma and pseudoexfoliation: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:1319-1324.
13. Ritch R. Exfoliation syndrome—the most common identifiable cause of open-angle glaucoma. *J Glaucoma*. 1994;3:176-177.
14. Vesti E, Kivelä T. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19:345-368.
15. Koliakos GG, Konstas AG, Schlötzer-Schrehardt U, Bufidis T, Georgiadis N, Ringvold A. Ascorbic acid concentration is reduced in the aqueous humor of patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:879-883.
16. Schlötzer-Schrehardt U. Molecular pathology of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma—new insights from LOXL1 gene associations. *Exp Eye Res*. 2009;88:776-785.
17. Schlötzer-Schrehardt U. Genetics and genomics of pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18:30-36.
18. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, Walters GB, Gudbjartsson DF, Stefansson H, Jonsson T, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Stefansson G, Masson G, Hardarson GA, Petursson H, Arnarsson A, Motallebipour M, Wallerman O, Wadelius C, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Jonasson F, Stefansson K. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317:1397-1400.
19. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation (pseudoexfoliation) syndrome: toward a new understanding. *Proceedings of the First International Think Tank*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:213-217.
20. Schlötzer-Schrehardt U, Khor CC. Pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: from genes to disease mechanisms. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021;32:118-128.
21. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: a clinicopathologic study. *Ophthalmology*. 2000;107:1111-1124.
22. Prince AM, Ritch R. Clinical signs of the pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology*. 1986;93:803-807.
23. Schlötzer-Schrehardt UM, Koca MR, Naumann GO, Volkholz H. Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder?. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1752-1756.
24. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:921-937.
25. Ritch R, Vessani RM, Tran HV, Ishikawa H, Tello C, Liebmann JM. Ultrasound biomicroscopic assessment of zonular appearance in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:495-499.
26. Guo S, Gewirtz M, Thaker R, Reed M. Characterizing pseudoexfoliation syndrome through the use of ultrasound biomicroscopy. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:614-617.
27. Sbeity Z, Dorairaj SK, Reddy S, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Ultrasound biomicroscopy of zonular anatomy in clinically unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:565-568.
28. Zheng X, Sakai H, Goto T, Namiguchi K, Mizoue S, Shiraishi A, Sawaguchi S, Ohashi Y. Anterior segment optical coherence tomography analysis of clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome: evidence of bilateral involvement and morphologic factors related to asymmetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5679-5684.
29. Altintas O, Yuksel N, Karabas VL, Caglar Y. Diurnal intraocular pressure variation in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14:495-500.
30. Shihadeh WA, Ritch R, Scharf B, Liebmann JM. Delayed intraocular pressure elevation after pupillary dilation in exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol*. 2011;89:560-562.
31. Jeng SM, Karger RA, Hodge DO, Burke JP, Johnson DH, Good MS. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2007;16:117-121.
32. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, Founti P, Yu F, Anastopoulos E, Pappas T, Koskosas A, Salonikiou A, Coleman AL. Risk factors for primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma in the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:219-228.e1.
33. Ritch R. Exfoliation syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:124-130.
34. Kozobolis VP, Christodoulakis EV, Naoumidi II, Siganos CS, Detorakis ET, Pallikaris LG. Study of conjunctival goblet cell morphology and tear film stability in pseudoexfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42:478-483.
35. Akdemir MO, Kirgiz A, Ayar O, Kaldirim H, Mert M, Cabuk KS, Taskapili M. The Effect of Pseudoexfoliation and Pseudoexfoliation Induced Dry Eye on Central Corneal Thickness. *Curr Eye Res*. 2016;41:305-310.
36. Öncel BA, Pinarci E, Akova YA. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Optom*. 2012;95:506-509.
37. Sahin Atik S, Altın Ekin M. The role of Meibomian glands on the development of dry eye disease in patients with unilateral pseudoexfoliation. *J Fr Ophthalmol*. 2022;45:915-920.
38. Inoue K, Okugawa K, Oshika T, Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47:235-239.
39. Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U, Kühle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. *Intraocular and systemic manifestations*. *Ophthalmology*. 1998;105:951-968.
40. Wali UK, Bialasiewicz AA, Rizvi SG, Al-Belushi H. In vivo morphometry of corneal endothelial cells in pseudoexfoliation keratopathy with glaucoma and cataract. *Ophthalmic Res*. 2009;41:175-179.
41. Zheng X, Shiraishi A, Okuma S, Mizoue S, Goto T, Kawasaki S, Uno T, Miyoshi T, Ruggeri A, Ohashi Y. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1755-1761.
42. Shuba L, Nicoleta MT, Rafuse PE. Correlation of capsular pseudoexfoliation material and iridocorneal angle pigment with the severity of pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma*. 2007;16:94-97.
43. Puska P, Tarkkanen A. Exfoliation syndrome as a risk factor for cataract development: five-year follow-up of lens opacities in exfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1992-1998.
44. Sekeroglu MA, Bozkurt B, Ircek M, Ustunel S, Orhan M, Saracbası O. Systemic associations and prevalence of exfoliation syndrome in patients scheduled for cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:551-555.
45. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaisen B. Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:810-821.
46. Subasi S, Yuksel N, Karabas VL, Yilmaz Tugan B. Late in-the-bag spontaneous IOL dislocation: risk factors and surgical outcomes. *Int J Ophthalmol*. 2019;12:954-960.
47. Kristianslund O, Råen M, Østern AE, Drolsum L. Late in-the-bag intraocular lens dislocation: a randomized clinical trial comparing lens repositioning and lens exchange. *Ophthalmology* 2017;124:151-159.
48. Shingleton BJ, Nguyen BK, Eagan EF, Nagao K, O'Donoghue MW. Outcomes of phacoemulsification in fellow eyes of patients with unilateral pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:274-279.
49. Akinci A, Batman C, Zilelioglu O. Phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmologica*. 2008;222:112-116.
50. Shingleton BJ, Crandall AS, Ahmed II. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1101-1120.
51. Hyams M, Mathalone N, Herskovitz M, Hod Y, Israeli D, Geyer O. Intraoperative complications of phacoemulsification in eyes with and without pseudoexfoliation. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:1002-1005.
52. Nagashima RJ. Decreased incidence of capsule complications and vitreous loss during phacoemulsification in eyes with pseudoexfoliation syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:127-131.
53. Bayraktar S, Altan T, Küçüksümer Y, Yilmaz OF. Capsular tension ring implantation after capsulorhexis in phacoemulsification of cataracts associated with pseudoexfoliation syndrome. Intraoperative complications and early postoperative findings. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1620-1628.
54. Yuksel N, Doğu B, Karabaş VL, Çağlar Y. Foveal thickness after phacoemulsification in patients with pseudoexfoliation syndrome,

- pseudoexfoliation glaucoma, or primary open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:1953-1957.
55. Gimbel HV, Condon GP, Kohnen T, Olson RJ, Halkiadakis I. Late in-the-bag intraocular lens dislocation: incidence, prevention, and management. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31:2193-2204.
 56. Pueringer SL, Hodge DO, Erie JC. Risk of late intraocular lens dislocation after cataract surgery, 1980-2009: a population-based study. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:618-623.
 57. Kozobolis VP, Glynatsis M, Labiris G, Katsanos A, Fanariotis M, Koukoulas S, Alvanos S, Toufexis G. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with exfoliation, exfoliative glaucoma, and primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:142-148.
 58. Yüksel N, Altıntaş O, Celik M, Ozkan B, Çağlar Y. Analysis of retinal nerve fiber layer thickness in patients with pseudoexfoliation syndrome using optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2007;221:299-304.
 59. Cursiefen C, Hammer T, Kuchle M, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation syndrome in eyes with ischemic central retinal vein occlusion. A histopathologic and electron microscopic study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:476-478.
 60. Köse HC, Tekeli O. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary region and macula in normal, primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma and ocular hypertension eyes. *Int J Ophthalmol.* 2020;13:744-754.
 61. Subasi S, Yüksel N, Basaran E, Pirhan D. Comparison of vessel density in macular and peripapillary regions between primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma using OCTA. *Int Ophthalmol.* 2021;41:173-184.
 62. Cornelius A, Pilger D, Riechardt A, Reitemeyer E, Rübsam A, Winterhalter S, Maier AB. Macular, papillary and peripapillary perfusion densities measured with optical coherence tomography angiography in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:957-965.
 63. Lee JY, Sung KR, Kim YJ. Comparison of the Prevalence and Clinical Characteristics of Epiretinal Membrane in Pseudoexfoliation and Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2021;30:859-865.
 64. Lee JY, Sung KR, Kim YJ. Association of Epiretinal Membrane With Pseudoexfoliation Glaucoma and Long-term Factors Affecting Visual Function. *J Glaucoma.* 2022;31:595-601.
 65. Adıyke SK, Kutlu N, Özen K, Doran MA, Demirbaş K, Ture G, Talay E. Is pseudoexfoliation syndrome associated with vitreoretinal interface abnormalities?. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:431-437.
 66. Streeten BW, Li ZY, Wallace RN, Eagle RC Jr, Keshgegian AA. Pseudoexfoliative fibrilloglycopathies in visceral organs of a patient with pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:1757-1762.
 67. Andrikopoulos GK, Mela EK, Georgakopoulos CD, Papadopoulos GE, Damelou AN, Alexopoulos DK, Gartaganis SP. Pseudoexfoliation syndrome prevalence in Greek patients with cataract and its association to glaucoma and coronary artery disease. *Eye (Lond).* 2009;23:442-447.
 68. Demir N, Ulus T, Yucel OE, Kumral ET, Singar E, Tanboga HI. Assessment of myocardial ischaemia using tissue Doppler imaging in pseudoexfoliation syndrome. *Eye (Lond).* 2011;25:1177-1180.
 69. Atalar PT, Atalar E, Kilic H, Abbasoglu OE, Ozer N, Aksöyek S, Ovünç K, Özmen F, Gürsel E. Impaired systemic endothelial function in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Int Heart J.* 2006;47:77-84.
 70. Bourouki E, Oikonomou E, Moschos M, Siasos G, Siasou G, Gouliopoulos N, Deftereos S, Miliou A, Zacharia E, Tousoulis D. Pseudoexfoliative Glaucoma, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffness: The Role of Circulating Apoptotic Endothelial Microparticles. *J Glaucoma.* 2019;28:749-755.
 71. Repo LP, Suhonen MT, Teräsvirta ME, Koivisto KJ. Color Doppler imaging of the ophthalmic artery blood flow spectra of patients who have had a transient ischemic attack. Correlations with generalized iris transillumination and pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology.* 1995;102:1199-1205.
 72. Linnér E, Popovic V, Gottfries CG, Jonsson M, Sjögren M, Wallin A. The exfoliation syndrome in cognitive impairment of cerebrovascular or Alzheimer's type. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:283-285.
 73. Cumurcu T, Dorak F, Cumurcu BE, Erbay LG, Ozsoy E. Is there any relation between pseudoexfoliation syndrome and Alzheimer's type dementia?. *Semin Ophthalmol.* 2013;28:224-229.
 74. Aydoğan Ozkan B, Yüksel N, Keskin G, Altıntaş O, Karabaş VL, Çağlar Y, Almaç A. Homocysteine levels in plasma and sensorineural hearing loss in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:542-547.
 75. Cahill M, Early A, Stack S, Blayney AW, Eustace P. Pseudoexfoliation and sensorineural hearing loss. *Eye (Lond).* 2002;16:261-266.
 76. Singham NV, Zahari M, Peyman M, Prepageran N, Subrayan V. Association between Ocular Pseudoexfoliation and Sensorineural Hearing Loss. *J Ophthalmol.* 2014;2014:825936.
 77. Yüksel N, Anik Y, Kiliç A, Karabaş V, Demirci A, Çağlar Y. Cerebrovascular blood flow velocities in pseudoexfoliation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:316-321.
 78. Yüksel N, Anik Y, Altıntaş O, Onur I, Çağlar Y, Demirci A. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma. *Ophthalmologica.* 2006;220:125-130.
 79. Zikou AK, Kitsos G, Astrakas LG, Xydis VG, Spiliopoulos K, Bagli E, Argyropoulou MI. Pseudoexfoliation syndrome without glaucoma: White matter abnormalities detected by conventional MRI and diffusion tensor imaging. *Eur J Radiol.* 2018;99:82-87.
 80. Altıntaş O, Maral H, Yüksel N, Karabaş VL, Dillioğlugil MO, Çağlar Y. Homocysteine and nitric oxide levels in plasma of patients with pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation glaucoma, and primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243:677-683.
 81. Bleich S, Roedl J, Von Ahsen N, Schlötzer-Schrehardt U, Reulbach U, Beck G, Kruse FE, Naumann GO, Kornhuber J, Jünemann AG. Elevated homocysteine levels in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:162-164.
 82. Roedl JB, Bleich S, Reulbach U, Rejdak R, Kornhuber J, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U, Jünemann AG. Homocysteine in tear fluid of patients with pseudoexfoliation glaucoma. *J Glaucoma.* 2007;16:234-239.
 83. Vessani RM, Ritch R, Liebmann JM, Jofe M. Plasma homocysteine is elevated in patients with exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:41-46.
 84. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004;82:401-404.
 85. Shrum KR, Hattenhauer MG, Hodge D. Cardiovascular and cerebrovascular mortality associated with ocular pseudoexfoliation. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:83-86.
 86. Kozart DM, Yanoff M. Intraocular pressure status in 100 consecutive patients with exfoliation syndrome. *Ophthalmology.* 1982;89:214-218.
 87. Konstas AG, Mantziris DA, Stewart WC. Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:182-185.
 88. Yüksel N, Karabaş VL, Arslan A, Demirci A, Çağlar Y. Ocular hemodynamics in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmology.* 2001;108:1043-1049.
 89. Yüksel N, Karabaş VL, Demirci A, Arslan A, Altıntaş O, Çağlar Y. Comparison of blood flow velocities of the extraocular vessels in patients with pseudoexfoliation or primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica.* 2001;215:424-429.
 90. Netland PA, Ye H, Streeten BW, Hernandez MR. Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma. *Ophthalmology.* 1995;102:878-886.
 91. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AG. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome?. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:253-275.
 92. Ritch R. Perspective on exfoliation syndrome. *J Glaucoma.* 2001;10(5 Suppl 1):S33-S35.
 93. Konstas AG, Hollo G, Astakhov YS, Teus MA, Akopov EL, Jenkins JN, Stewart WC. Factors associated with long-term progression or stability in exfoliation glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:29-33.

94. Konstas AG, Koliakos GG, Karabatsas CH, Liakos P, Schlötzer-Schrehardt U, Georgiadis N, Ritch R. Latanoprost therapy reduces the levels of TGF beta 1 and gelatinases in the aqueous humour of patients with exfoliative glaucoma. *Exp Eye Res.* 2006;82:319-322.
95. Konstas AG, Kozobolis VP, Katsimpris IE, Boboridis K, Koukoula S, Jenkins JN, Stewart WC. Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients. *Ophthalmology.* 2007;114:653-657.
96. Parmaksiz S, Yuksel N, Karabas VL, Ozkan B, Demirci G, Caglar Y. A comparison of travoprost, latanoprost, and the fixed combination of dorzolamide and timolol in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:73-80.
97. Yüksel N, Gök M, Altıntaş O, Çağlar Y. Diurnal intraocular pressure efficacy of the timolol-brimonidine fixed combination and the timolol-dorzolamide fixed combination as a first choice therapy in patients with pseudoexfoliation glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011;36:804-808.
98. Konstas AG, Mikropoulos DG, Embeslidis TA, Dimopoulos AT, Papanastasiou A, Haidich AB, Stewart WC. 24-h Intraocular pressure control with evening-dosed travoprost/timolol, compared with latanoprost/timolol, fixed combinations in exfoliative glaucoma. *Eye (Lond).* 2010;24:1606-1613.
99. Konstas AG, Holló G, Mikropoulos D, Tsironi S, Haidich AB, Embeslidis T, Georgiadou I, Irkeç M, Melamed S. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:209-213.
100. Goldenfeld M, Geyer O, Segev E, Kaplan-Messas A, Melamed S. Selective laser trabeculoplasty in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2011;42:390-393.
101. Gracner T. Intraocular pressure response of capsular glaucoma and primary open-angle glaucoma to selective Nd:YAG laser trabeculoplasty: a prospective, comparative clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2002;12:287-292.
102. Konstas AG, Topouzis F, Leliopoulou O, Pappas T, Georgiadis N, Jenkins JN, Stewart WC. 24-hour intraocular pressure control with maximum medical therapy compared with surgery in patients with advanced open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2006;113:761-5.e1.
103. Yılmaz Tugan B, Yuksel N, Kesim E, Subasi S. Comparison of long-term results of trabeculectomy and phacotrabeculectomy in patients with pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma: a single-center study. *Int Ophthalmol.* 2022;42:1737-1747.
104. Drolsum L. Deep sclerectomy in patients with capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:567-572.
105. Drolsum L. Longterm follow-up after deep sclerectomy in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:502-506.
106. Rekonen P, Kannisto T, Puustjärvi T, Teräsvirta M, Uusitalo H. Deep sclerectomy for the treatment of exfoliation and primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:507-511.
107. Subaşı S, Yüksel N, Özer F, Yılmaz Tugan B, Pirhan D. A Retrospective Analysis of Safety and Efficacy of XEN 45 Microstent Combined Cataract Surgery in Open-Angle Glaucoma over 24 Months. *Turk J Ophthalmol.* 2021;51:139-145.
108. Rauegger T, Angermann R, Willeit P, Schmid E, Teuchner B. Two-year outcomes of minimally invasive XEN Gel Stent implantation in primary open-angle and pseudoexfoliation glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2021;99:369-375.
109. Sharkawi E, Lindegger DJ, Artes PH, Lehmann-Clarke L, El Wardani M, Misteli M, Pasquier J, Guarnieri A. Outcomes of gonioscopy-assisted transluminal trabeculotomy in pseudoexfoliative glaucoma: 24-month follow-up. *Br J Ophthalmol.* 2021;105:977-982.
110. Aktas Z, Ozdemir Zeydanli E, Uysal BS, Yigitler A. Outcomes of Prolene Gonioscopy Assisted Transluminal Trabeculotomy in Primary Open Angle Glaucoma and Pseudoexfoliation Glaucoma: A Comparative Study. *J Glaucoma.* 2022;31:751-756.