

**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORNEA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE SÜRFAKTANIN**  
**ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Tuncay ARTUÇ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Muhammed BATUR**

**VAN-2019**



**T.C.**  
**VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KORNEA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE SÜRFAKTANIN**  
**ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Tuncay ARTUÇ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Muhammed BATUR**

**VAN-2019**

YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden destek alındı (Proje no: 7884)

## ÖZET

### KORNEA ÖDEMİ TEDAVİSİNDE SÜRFAKTANIN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Katarakt ameliyatından sonra gelişen kornea ödeminin tedavisinde sürfaktan ile %3'lük sodyum klorürün etkinliğini kıyaslamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif kontrollü olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya katarakt ameliyatı olup kornea ödemi gelişmeyen 35 hastanın 35 gözü (Grup 1) ile kornea ödemi gelişen 66 hastanın 66 gözü dahil edildi. Kornea ödemi olan hastalar iki gruba ayrıldı, tedavisinde %3 sodyum klorür tedavisi verilen hastalar (33 göz) grup 2'yi, sürfaktan damla tedavisi verilen hastalar (33 göz) grup 3'ü oluşturdu. Tüm hastalara ameliyattan 1 gün önce ve ameliyattan sonraki 1.gün, 1.hafta ve 2.hafta tam bir oftalmolojik muayene ile birlikte ultrasonik pakimetri (UP), speküler mikroskopi (SPM) ve optik koherens tomografi (OCT) ile santral kornea kalınlığı (SKK) ölçümü, SPM kullanılarak endotel hücre sayımı yapıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 68,67±9,69 olup 42 (%41,6)'si kadın, 59 (%58,4)'u ise erkek idi.

**Ameliyattan önce;** ortalama SKK ve endotel sayısı için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

**Ameliyattan sonra 1. günde;** ortalama SKK grup 1'de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha düşük iken ( $p<0,05$ ), grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Endotel hücre sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

**Ameliyattan sonra 7. ve 14. günde;** ortalama SKK ölçümü açısından tüm kornea kalınlık ölçüm yöntemleriyle grup 1 ve 2 arasında anlamlı fark var iken ( $p>0,05$ ), grup 1 ve 3 arasında anlamlı fark yoktu ( $p<0,05$ ). Grup 2 ve 3 arasında UP ve SPM'de anlamlı fark yok iken ( $p>0,05$ ), OCT'de anlamlı fark vardı ( $p:0,001$ ). Ortalama endotel hücre sayısı açısından grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark yok iken ( $p>0,05$ ), grup 1'de anlamlı olarak daha yüksek idi ( $p$ : grup 1-2; 0,002, grup 1-3; 0,005).

**Sonuç:** Katarakt ameliyatından sonra gelişen kornea ödeminin tedavisinde sürfaktan hipertonic sodyum klorür tedavisine göre daha etkili bir tedavi seçeneği olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Fakoemülsifikasyon, Kornea ödemi, Na-K-ATPaz, Sodyum klorür, Sürfaktan

## ABSTRACT

### EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF SURFACTANT IN THE TREATMENT OF CORNEAL EDEMA

**Aims:** We aimed to compare the efficacy of surfactant and 3% sodium chloride in the treatment of corneal edema after cataract surgery.

**Materials and Methods:** This study was carried out as a prospective controlled study in the Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Van Yüzüncü Yıl University. Thirty-five eyes of 35 patients (Group 1) with cataract surgery and no corneal edema and 66 eyes of 66 patients with corneal edema were included in the study. Patients with corneal edema were divided two groups, group 2 (33 eyes) were started 3% sodium chloride treatment and group 3 (33 eyes) were started surfactant drop treatment. Central corneal thickness (CCT) measurement by ultrasonic pachymetry (UP), specular microscopy (SPM) and optical coherence tomography (OCT) with a complete ophthalmologic examination 1 day before surgery and first day, first week and second week postoperatively. Endothelial cell counting was performed using SPM.

**Results:** The mean age of the patients was  $68.67 \pm 9.69$  and 42 (41.6%) were female and 59 (58.4%) were male.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of mean CCT and endothelial number before surgery ( $p>0,05$ ).

**On the first postoperative day;** mean CCT was significantly lower in group 1 than in the other two groups ( $p<0,05$ ). There was no significant difference between groups 2 and 3 ( $p>0,05$ ). There was no significant difference between the groups in terms of endothelial cell count ( $p>0,05$ ).

**On the 7th and 14th postoperative day;** there was a significant difference between the groups 1 and 2 with all CCT measurement methods ( $p$ : UP; 0.001, SPM; 0.007, OCT; 0,001), and there was no significant difference between the groups 1 and 3 ( $p>0,05$ ). While there was no significant difference between groups 2 and 3 in UP and SPM ( $p>0,05$ ), there was a significant difference in OCT ( $p$ : 0,001). The mean endothelial cell count was not significantly different between groups 2 and 3 ( $p>0,05$ ), but was significantly higher in group 1 ( $p$ : group 1-2; 0.002, group 1-3; 0,005).

**Conclusion:** Surfactant may be a more effective treatment option than hypertonic sodium chloride in the treatment of corneal edema after cataract surgery.

**Key words:** Corneal edema, Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase, Phacoemulsification, Sodium chloride, Surfactant

## TEŞEKKÜR

Göz Hastalıkları ihtisasım süresince iyi bir eğitim almam için çaba gösteren değerli hocalarım Doç. Dr. Muhammed BATUR, Dr. Öğr. Üyesi Erbil SEVEN, Dr. Öğr. Üyesi Serek TEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Muhammet Derda ÖZER ve Prof. Dr. Tekin YAŞAR'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışman hocam Doç. Dr. Muhammed BATUR'a bu çalışmaya değerli katkıları ve titiz incelemeleri için özellikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli yardımları ve sağladıkları aile ortamı için tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik personeline teşekkürü borç bilirim.

Her zaman olduğu gibi tezin hazırlanma aşamasında da bana destek olan sevgili eşim Rûveyda ve kızım Ronida'ya teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
Özet .....	II
Abstract .....	III
Teşekkür .....	IV
İçindekiler .....	V
Tablo Listesi .....	VII
Grafik Listesi .....	VIII
Resim Listesi .....	IX
Kısaltmalar .....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.A. Gözyaşı film tabakası (GYFT) .....	3
2.A.1. Mukus tabaka .....	3
2.A.2. Aköz tabaka .....	3
2.A.3. Lipit tabaka .....	4
2.B. Kornea .....	5
2.B.1.1. Epitelyum .....	5
2.B.1.1.1. Epitelyal bazal membran .....	6
2.B.1.2. Bowman membranı .....	6
2.B.1.3. Stroma .....	6
2.B.1.4. Descemet membranı .....	8
2.B.1.5. Endotelyum .....	9
2.B.2. Korneanın innervasyonu .....	13
2.B.3. Korneanın beslenmesi .....	14
2.B.4. Korneanın biyomekanik özellikleri .....	14
2.B.5. Kan-aköz bariyeri .....	15

2.C. Katarakt ve kornea ödemi .....	16
2.C.1. Katarakt .....	16
2.C.2. Kornea ödemi .....	19
2.D. Oksijen metabolizması ve kornea ödemi .....	25
2.E. Pakimetri .....	27
2.F. Pulmoner sürfaktan .....	30
2.G. Sürfaktan ve GYFT .....	33
2.H. Na,K-ATPaz ve lipit ilişkisi .....	37
3. YÖNTEM VE GEREÇLER .....	39
3.A. Hasta seçimi .....	39
3.B. Hastaların muayanesi .....	40
3.C. Tedavi planlaması .....	41
3.D. İstatistik .....	42
4. SONUÇLAR .....	43
5. TARTIŞMA .....	59
6. KAYNAKLAR .....	65



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
Tablo 1. Grupların yaş dağılımı .....	43
Tablo 2. Ameliyattan önce grupların ortalama SKK değerleri .....	47
Tablo 3. Ameliyattan sonra 1.günde grupların ortalama SKK değerleri .....	48
Tablo 4. Ameliyattan sonra 7.günde grupların ortalama SKK değerleri .....	49
Tablo 5. Ameliyattan sonra 14.günde grupların ortalama SKK değerleri .....	50
Tablo 6. Ameliyattan önce grupların ortalama endotel hücre sayıları .....	53
Tablo 7. Ameliyattan sonra 1.gün grupların ortalama endotel hücre sayıları .....	53
Tablo 8. Ameliyattan sonra 7.gün grupların ortalama endotel hücre sayıları .....	54
Tablo 9. Ameliyattan sonra 14.gün grupların ortalama endotel hücre sayıları .....	54
Tablo 10. Ameliyat öncesi cihazlar arasındaki korelasyon .....	56
Tablo 11. Ameliyat sonrası 1.gün cihazlar arasındaki korelasyon .....	56
Tablo 12. Ameliyat sonrası 7.gün cihazlar arasındaki korelasyon .....	57
Tablo 13. Ameliyat sonrası 14.gün cihazlar arasındaki korelasyon .....	57

## GRAFİK LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 1. Cinsiyetin gruplar arasında dağılımı .....	43
Grafik 2. Ameliyat edilen sağ-sol gözlerin gruplar arasında dağılımı .....	44
Grafik 3. Diyabetik hastaların gruplar arasında dağılımı .....	44
Grafik 4. Hipertansiyonu olan hastaların gruplar arasında dağılımı .....	45
Grafik 5. Glokomu olan hastaların gruplar arasında dağılımı .....	45
Grafik 6. Katarakt tiplerinin gruplar arasında dağılımı .....	46
Grafik 7. UP ile alınan SKK değerlerinin gruplarda zamanla değişimi .....	51
Grafik 8. SPM ile alınan SKK değerlerinin gruplarda zamanla değişimi .....	51
Grafik 9. OCT ile alınan SKK değerlerinin gruplarda zamanla değişimi .....	52
Grafik 10. Ortalama endotel hücre sayısının gruplarda zamanla değişimi .....	55

## RESİM LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 1. Katarakt cerrahisi sonrası kornea ödemi olan bir olgunun ÖS-OCT ile kornea kalınlığı ölçümü.....	52
Resim 2. Katarakt cerrahisi öncesi (A) ve sonrası (B) SPM ile endotel hücre sayımı .....	55



## KISALTMALAR

<b>AMT</b>	: Amniyon Membran Transplantasyonu
<b>ARDS</b>	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar Lavaj
<b>BUT</b>	: Break-Up Time (Gözyaşı Kırılma Zamanı)
<b>C3F8</b>	: Perfloropropan
<b>CXL</b>	: Kollajen Çapraz Bağlama
<b>DMD</b>	: Descemet Membran Dekolmanı
<b>DPCC</b>	: Dipalmitoil Fosfatidilkolin
<b>DSÖ</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>EBM</b>	: Epitelyal Bazal Membran
<b>ESM</b>	: Ekstraselüler Matriks
<b>GAG</b>	: Glikozaminoglikan
<b>GİL</b>	: Göz İçi Lens
<b>GYFT</b>	: Gözyaşı Film Tabakası
<b>HCO<sub>3</sub></b>	: Bikarbonat
<b>HPV</b>	: İnsan Papilloma Virüsü
<b>MBL</b>	: Mannoza Bağlayıcı Lektin
<b>Na,K-ATPaz</b>	: Sodyum Potasyum ATPaz
<b>OCT</b>	: Optik Koherens Tomografi
<b>ÖK</b>	: Ön Kamara
<b>ÖSOCT</b>	: Ön Segment OCT

<b>PBK</b>	: Psödofakik Büllöz Keratopati
<b>PC</b>	: Fosfatidilkolin
<b>PE</b>	: Fosfatidiletanolamin
<b>PL</b>	: Fosfolipit
<b>PRK</b>	: Fotorefraktif Keratektomi
<b>PXF</b>	: Psödoeksfolyasyon
<b>SF6</b>	: Sülfürhegzaflorid
<b>SKK</b>	: Santral Kornea Kalınlık
<b>SP</b>	: Sürfaktan Proteini
<b>SPM</b>	: Speküler Mikroskopi
<b>TASS</b>	: Toksik Ön Segment Sendromu
<b>UP</b>	: Ultrasonik Pakimetri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Katarakt tüm dünyada, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde, az görmenin önde gelen sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir (Liu ve ark., 2017). Araştırma aşamasında olan medikal tedavi yöntemleri olsa da kataraktın cerrahi olarak alınması hala en efektif tedavi olmaya devam etmektedir. Katarakt cerrahisi günümüzde özellikle gelişen teknolojinin yardımıyla hızlı ve güvenli bir prosedür olmakla beraber komplikasyonsuz değildir. Kornea ödemi cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyonlardandır (Yi ve Dana, 2002). Postoperatif kornea ödemi çoğu olguda spontan olarak geriler, bir kısmı ise devam eder ve kornea saydamlığının tam veya kısmi olarak kaybına sebep olur.

Katarakt cerrahisi sonrası saydamlığını yitiren kornealarda altta yatan sebep genellikle kornea endotel yetmezliğidir (Rao ve ark., 1984). Bu hastalarda görme beklentisi varsa endotel yetmezliğine bağlı kornea dekompanyasyonunun üstesinden gelebilmek için genellikle endotelyal veya penetroan keratoplasti uygulanmaktadır (Uchino, 2006; Dapena, 2011). Kornea ödeminin tedavisinde günümüzde en sık uygulanan tedavi rejimi hipertonic ajanlar ile kornea yüzeyinin ozmolaritesinin artırılarak kornea içerisindeki suyun dışı akımını arttırmak, böylece endotel hücrelerinin ön kamaraya pompalamak zorunda oldukları yükü azaltmaktır (Steinert, 2010; Feiz, 2011).

Tedavinin amacı kornea ödeminin gerilemesinin hızlandırılması, uzun süreli ödemin yol açacağı kronik kornea hasarının engellenmesi, endotel yetmezliğinin engellenmesi, görme rehabilitasyonun çabuk elde edilmesi ve bu şekilde hastanın kısa ve uzun vadede iş gücü kaybının en aza indirilmesi, memnuniyetinin ve hayat kalitesinin artırılmasıdır. Hipertonic ajanlar hafif-orta kornea ödemli olgularda genel olarak faydalı olabilmekle beraber özellikle stromal ve epitelyal komponentin beraber bulunduğu ileri kornea ödemli olgularda yetersiz kalmaktadırlar (Knezović ve ark., 2006).

Kornea endotel tabakasının sayı ve fonksiyonel açıdan yeterliliği özellikle ağır kornea ödemli durumlarda kritik öneme sahiptir (Fischbarg, 2006). İleri olgularda genellikle azalan endotel hücre sayısı kornea stromasına sızan fazla sıvının ön kamaraya atılmasında yetersiz kalmaktadır. Endotel hücre sayısındaki azalmanın yanı sıra kornea ödemi nedeniyle artan kornea kalınlığı oldukça aktif bir metabolizmaya sahip olan bu hücrelere atmosferik oksijenin ulaşmasındaki zorluk da ödemin gerilememesine veya yavaş gerilemesine neden olan sebeplerdendir (Sharifipour ve ark., 2015).

Sümfaktan bileşim ve görev olarak en iyi akciğerlerde tanımlanmasına rağmen yakın zamanda oküler yüzey dahil birçok dokuda tespit edilmiştir (Schob ve ark., 2013; Bráuer ve ark., 2012; Beileke ve ark., 2015; Ali ve ark., 2018). Temel olarak fosfolipitlerden ve SP-A, B, C, D adlı sümfaktan proteinlerinden oluşmaktadır. Esas görevi akciğer alveollerinde yüzey gerilimini azaltarak soluk alışverişinin kolaylaştırılmasıdır. (Goerke, 1998).

Sümfaktanın kornea ödemi tedavisinde etkili olabilecek bir ajan olarak düşünmemizin altında birkaç hipotez yatmaktadır: 1. Yüzey geriliminin akciğerlerdeki mekanizmaya benzer şekilde düşürülmesi ile kornea epitelinden dış ortama sıvı çıkışı kolaylaşabilir. 2. Sümfaktan yapısında bulunan fosfolipitler endotel hücrelerinde bulunan ve kornea stromasındaki sıvının ön kamaraya pompalanmasında önemli bir yeri olan Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPaz enziminin fonksiyonunu arttırarak cerrahi öncesi duruma göre iş yükü artmış olan endotel hücrelerine destek olabilir. 3. Sümfaktan kornea oksijenlenmesini arttırarak kornea ödeminde daha az ulaşabilen O<sub>2</sub> miktarını arttırarak bu hücrelerin daha da artmış olan aerobik solunum ihtiyacına katkı sunabilir. Katarakt cerrahisi sonrası gelişen kornea ödemi tedavisinde sümfaktan ile rutinde kullanılan tedavi rejimlerinden biri olan %3'lük sodyum klorürün etkinliğini kıyaslamayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.A. Gözyaşı Film Tabakası (GYFT)

GYFT gözün en önemli refraktif ara yüzeyidir ve esas olarak pürüzsüz bir optik yüzeyin devam ettirilmesinden sorumludur. Normal oküler florayı kontrol eden proteinler içerir. GYFT allerjenleri, toksinleri, patojenleri mikroorganizmaları dilüe edip uzaklaştıran koruyucu tabaka görevi üstlenir (Pflugfelder, 2011).

Gözyaşı üretimi ve salınımı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenir, ayrıca asiner hücrelerin etrafını saran miyoepitelyal hücrelerin kontraksiyonuna sebep olarak gözyaşı salınımını arttıran parasempatik sistem tarafından da indirekt olarak etkilenir (Forrester, 2016). Gözyaşı sekresyonu ile drenajı arasında hassas bir denge vardır. Büyük çoğunluğu nazolakrimal sistem tarafından drene edilen gözyaşı sıvısının bir kısmı da evaporasyon ile uzaklaşır (King-Smith ve ark., 2004). Günümüzde tartışmalı konulardan biri olsa da klasik olarak GYFT'nin 3 tabakadan oluştuğu kabul edilmektedir. Bu tabakalar dış ortama temas eden lipit tabaka, kornea yüzey ile temas halinde olan mukus tabaka ve bu iki tabakanın arasında kalan aköz tabakadır (Biber, 2013).

#### 2.A.1. Mukus tabaka

Mukus tabaka, kornea epitel hücrelerinin glikokaliksleri ile konjonktival goblet hücrelerinden salınan müsin tarafından meydana gelir. Bu tabaka GYFT'ye viskozite kazandırır. Göz kırpması ile film tabakasının %70 lik aköz tabakaya komşu olan kısmı yer değiştirirken kornea yüzeyi ile temas halindeki mukus tabakası yer değiştirmez. Bu tabaka her göz kırpmada incelerek yaklaşık 30 dakika içerisinde tamamen yenilenmiş olur (Forrester, 2016). Mukus tabaka aköz tabakaya hidrofilik bir dayanak noktası olarak stabilizasyon sağlar. Çözünbilir kısmı aracılığı ile de hem aköz hem de lipit tabakaya dağılıp stabilizasyonu güçlendirir. Örneğin kornea ülseri varlığında yer edinemeyen mukus tabaka nedeniyle ülser alanı GYFT ile örtülemez (Watanabe, 2002).

#### 2.A.2. Aköz tabaka

Aköz tabakayı oluşturan sıvı düşük ağırlıklı moleküller, protein ve elektrolit içerir. Bu tabaka nöral kontrol altında olarak klasik ekzokrin asiner bezler olan lakrimal ve aksesuar



bezlerden salınır (Dartt ve Willcox, 2013). Aköz tabaka içerisinde saptanmış olan proteinlerin sayısı çok fazla olsa da bunların en önemlileri gözyaşı spesifik prealbümin (lipokalin), lizozim, IgA, laktoferrin ve G-proteindir. GYFT'nin lipokalin sayesinde olduğu düşünülen anti-adheziv ve lubrikan özellikleri mevcuttur (Forrester, 2016). Son zamanlarda işlevleri tam olarak aydınlatılamamış olan sürfaktan proteinleri saptanmıştır. Bu proteinler GYFT'ye antibakteriyel ve immunolojik özellikler kazandırır (Bräuer ve ark, 2007b).

### **2.A.3. Lipit tabaka**

Lipit tabaka GYFT'nin hava ile temas eden yüzeyinde bulunan çok ince bir tabakadır (0.1  $\mu\text{m}$ ). Bu tabaka esas olarak meibomian bezlerinin salgılarıyla oluşur. Lipit tabaka hem polar hem de non-polar lipitler içermektedir ve sıvı halinin sürekliliği 35°C'lik erime noktası sayesinde. (Dartt ve Willcox, 2013; Forrester, 2016). Her göz kırpması ile sıkışan kapak kenarlarındaki meibomian bezlerinden çıkan lipit içeriği gözyaşı sıvısına dahil olur.

Lipit tabaka içeriğine göre kendi içinde iki katmana ayrılmıştır. Polar lipitler iç tarafta konumlanıp aköz tabaka ile temas halinde iken non-polar lipit kısmı dış ortam ile temas halindedir. Lipit tabaka suyun aköz tabaka içerisinde kalmasını sağlar ve aköz tabakasının stabilizasyonuna katkıda bulunur (Forrester, 2016).

## **2.B. Kornea**

İnsan korneası yetişkinlerde horizontal olarak 11-12 mm, vertikal olarak 10-11 mm olan saydam, avasküler bir dokudur. Kornea her ne kadar teorik olarak eğim yarıçapı sferosilindirik konveks ayna olan bir yapı olarak tariflense de asferik bir yapıya sahip olup yayvan şekillidir (santralde daha dik, periferde ise daha düz) (AAO, 2014-2015).

Santral korneanın ortalama eğim yarıçapı 7.8 mm'dir. Kornea normal insan gözünün toplam 58.60 diyoptri (D) olan ortalama kırıcılık gücünün %74'ünü (43.25 D) sağlar. Refraktif indeksi 1.376'dır. Kornea anatomik olarak 5 tabakadan meydana gelmektedir. Dıştan içe doğru epitel, bowman tabakası, stroma, descemet tabakası ve endotel tabakası olarak sıralanır. Bu katmanların ön ve arka sınırlarını sırasıyla GYFT ile ön kamara oluşturur.

### **2.B.1.1. Epitelyum**

Yüzey ektodermi kökenli olan epitel tabakası gestasyonun 5.-6. haftasında gelişmeye başlar. Kornea epiteli çok katlı skuamöz epitel hücrelerinden oluşur ve total kornea kalınlığının %5-10'unu oluşturur. Üzerinde yer alan yaklaşık 7 µm kalınlıktaki GYFT kornea yüzeyindeki mikro-düzensizlikleri maskeleyerek pürüzsüz bir optik ortam sağlar. Epitel hücreleri non-keratinize ve non-sekretuar hücrelerdir (Farjo ve ark, 2018).

Kornea ön yüzeyindeki hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions) gözyaşı sıvısının stromaya geçişini engeller. Epitelyal kök hücreler limbal bazal epitelyumda yer alır. Bu hücreler kornea santraline doğru ilerledikçe geçici amplifiye hücrelere ve bazal hücrelere dönüşürler. Kök hücrelerden köken alan ilk hücreler epitel katmanının en derininde yer alırken matürasyon ile birlikte yüzeyleşmeye başlar, en yüzeye gelindiğinde dış yüzeyinde mikrovillus ve mikropikalar barındıran hücreler sonunda deskuamasyon ile gözyaşı film tabakasına dökülür. Bu farklılaşma süreci 7-14 gün sürer.

Yüzeydeki birkaç sıra yassı hücre tabakasının altında daha az yassı olan suprabazal veya kanat hücreleri adı verilen 2-3 sıra hücre grubu bulunur. En alt tabakayı ise kolumnar tipte olan bazal hücreler oluşturur. Tek sıra hücre tabakası olan bazal hücreler yaklaşık 20 µm uzunlukta olup bölünebilme kapasitesine sahiptirler. Bazal hücreler birbirlerine lateral yüzeylerinde yer alan zonula adherens bağlantıları ile bağlıdırlar, ayrıca lateral yüzeylerinde gap junction barındırırlar. Bazal hücreler ile bowman tabakası arasında epitelyal bazal membran yer alır ve bazal hücreler bazal membrana yoğun hemidezmomlar ile bağlıdırlar.

Hemidezmozomlar epitel tabakasının stabilitesi açısından kritik role sahiptir, bu yapıdaki sorunlar rekürren kornea erozyonu sendromlarına, iyileşmeyen epitel defektlerine yol açabilir (Farjo ve ark, 2018).

#### **2.B.1.1.1. Epitelyal bazal membran (EBM)**

EBM epitelyal bazal hücrelerin salgıladığı ekstraselüler matriks maddeleriyle meydana gelir. Epitele komşu lamina lusida ve stromaya komşu lamina densa adlı iki tabakadan oluşur. Lamina lusida lamininlerden oluşmakta, lamina densa ise kollajen, proteoglikan, lamininden oluşmaktadır. Yapısında yer alan major proteoglikan heparan sülfattır (Eghrari ve ark, 2015).

EBM'nin epitelden salınan TGF- $\beta$ 1 ve PDGF gibi hücre farklılaşması ve apoptoziste rol alan sitokinlerin stromaya ulaşmaması için fiziksel bariyer fonksiyonu vardır. EBM'nin ortadan kaldırılması ile stromal yara iyileşmesinde hızlanma ile birlikte skar ve oluşumu gözlemlenmiştir (Singh ve ark, 2012).

EBM hasarı epitel tabakasının bowman tabakasına ve stromaya zayıf ve stabil olmayan bir şekilde bağlanmasına yol açar. EBM'nin bowman tabakasına bağlanmasının mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber fibril ve plakların rol aldığı gösterilmiştir (Ehlers ve ark., 2010).

#### **2.B.1.2. Bowman membranı**

Bowman membranı EBM'nin altında, stromanın ön yüzünde yer alıp, yoğunlaşmış kollajen fibrillerinden oluşur. Aselülerdir, zamanla incelik ve rejenerasyon kabiliyeti yoktur. Kollajen liflerinin kalınlığı stromal liflerin kalınlığının 1/2 ile 2/3'ü arası kalınlıktadır. Bowman membranının subepitelyal sinir pleksusunu koruduğu düşünülür. Bowman tabakasının ortadan kaldırılması (ör: fotorefraktif keratektomide olduğu gibi) korneada anlamlı bir yapısal fonksiyon bozukluğuna veya görme kaybına yol açmamaktadır (Eghrari ve ark, 2015).

#### **2.B.1.3. Stroma**

Gestasyonun 7. haftasında primitif endotelin oluşmasından sonra ikinci bir nöral krest hücre dalgası ilkel kornea stromasını oluşturur (Farjo ve ark, 2018). Saydam bir kornea için stromal hücrelerin ve makromoleküllerin düzenli sıralanması gereklidir. Kornea kalınlığının

yaklaşık olarak %90'ını oluşturan stroma diğer kollajenöz dokulardan saydamlığı ve biyomekanik özellikleri ile ayrılır.

Düşük bir elastisiteye sahip olan kornea normal göz içi basıncında sadece %0,25 oranında gerilir (AAO, 2014-2015). Korneanın bu özellikleri, doğru konumlanmış olan lifler, ekstraselüler matriks ve rölatif olarak dehidrate olan durumu sayesinde. Korneanın şekil ve kurvatürü korneanın iç biyomekanik özellikleri ve dış çevre ile kontrol edilir. Özellikle ön stromanın kornea sertliğinden ve dolayısıyla kurvatürden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Muller ve ark., 2001).

Esasen tip 4 kollajenin oluşturduğu stromal fibriller benzersiz heterodimerik kompleks yapısına ulaşmak için tip 1 ve tip 5 kollajene ihtiyaç duyar. Stromal fibriller keratan veya dermatan sülfat yan zincirlerine sahip, kornea hidrasyonunun regülasyonunda da rol alan özelleşmiş proteoglikanlarca çevrelenmişlerdir (Fini ve Stramer, 2005; Sun ve ark., 2011; Birk, 2001).

Stromada yer alan esas hücreler keratositlerdir ve ekstraselüler çevrenin devamlılığından sorumludurlar. Keratositler aslında kollajen tabakaları arasında yer alan yassılaştırmış fibroblastlardır, sürekli olarak stromal molekülleri üretilip artıkları sindirirler. Keratositler stroma kalınlığı boyunca değişken yoğunluk ve ebatlarda yer alırlar ve 3 boyutlu bir ağ örerler. Ön stromada arka stromaya göre daha yoğun olarak yer alırlar. Yaşam boyunca endotel hücrelerinden daha az olmakla beraber keratositler de sayı olarak gittikçe azalırlar, ayrıca kornea cerrahileri maruziyetinde de azalırlar. Stromal ekstraselüler matriks (ESM) ise kollajen ve proteoglikandan oluşur. Major stromal proteoglikanlar dermatan sülfat ile ilişkili olan dekorin ve keratan sülfat ile ilişkili olan lumikandır (AAO, 2014-2015).

Kornea saydamlığının devamlılığı birkaç durumun bir arada olabilmesine bağlıdır. Bunların en önemlileri stromal fibrillerin lattis paterni, uygun kornea hidrasyon derecesi, optimal glikozaminoglikanların (GAG) şişme basıncı ve endotelde yer alan pompa fonksiyonlarının yerine getirilebilmesidir (Maurice, 1957; Piatigorsky, 2000). Lattis paterni sayesinde stromal moleküllerin görünür ışığın dalga boyundan daha küçük olması korneanın saydam olmasına katkıda bulunur. Ayrıca kornea içerisindeki su oranı arttıkça saydamlıkta kayıp meydana gelir.

Normal kornea hidrasyonunun devam ettirilmesini sağlayan etmenler GAG'ların şişme basıncı, intakt epitel ve endotel bariyerleri ile endotelde yer alan Na,K-ATPaz vb. iyon transport sistemleri gibi pompa mekanizmalarıdır (AAO, 2014-2015).

Normal koşullarda korneanın yaklaşık %78'i su iken sklerada bu oran %70'tir. Bu yüksek su oranına rağmen kornea hipoozmotik bir sıvıya bırakıldığında su çeker, bunun nedeni negatif yüklü GAG'ların suyu çekim güçleridir. GAG'ların bu negatif yükleri şişme basıncı oluştururken aynı zamanda kornea fibrilleri arasında uygun düzenin devamlılığını sağlar (Forrester ve ark., 2016). Stromal kollajenlerin uniform çapları ve eşit aralıklı konumlanmaları stromal saydamlık için gereklidir (Bonanno, 2012).

Kornea hidrasyon basıncı göz içi basıncı ile şişme basıncı arasındaki fark ile belirlenir. Korneanın her yerinde bu hidrasyon miktarı eşit değildir, epitelden endotele doğru gidildikçe kornea içi su oranı artmaktadır. Işığın saçılması da korneanın ön yüzeyinden arka bölümlerine geçildikçe kırıcılık indeksinin azalmasına bağlı olarak azalır (AAO, 2014-2015). Ayrıca keratositlerde yer alan ve çözünür proteinlerin %25-30'unu oluşturan kornea kristalleri keratositlerden geri yansıyan ışığı azaltarak saydamlığın devamlılığını sağlarlar (Ren ve ark., 2010). Yine de keratositlerden dolayı ışığın saçılması epitel tabakasına göre stromada daha fazladır. Endotel tabakası ise çok yoğun mitokondri barındırmasına rağmen çok ince oluşu nedeniyle bu tabakada ışığın saçılması çok azdır (Bonanno, 2011).

Korneanın saydam oluşuna katkı sağlayan diğer etmenler '2.B.1.5. Endotelyum' başlığı altında anlatılmıştır.

#### **2.B.1.4. Descemet membranı (DM)**

DM endotelin bazal membranı olup iki tabakadan oluşmaktadır: ön ve arka band. Ön band gestasyonun 12. haftasında kollajen lamellalarından ve proteoglikandan gelişirken hemen endotelin altında yer eden arka band ise endotelin salgılarıyla zamanla kalınlaşan bölümdür (Murphy ve ark., 1984).

Endotel hücreleri yaşam boyunca sürekli olarak çoğunluğu kollajenden oluşan descemet tabakasını salgırlar. DM tip 4 ve 8 kollajenden oluşur. Tip 4 kollajenin baskın olduğu diğer bazal membranlardan farklı olarak merdiven benzeri bir yapı oluşturan tip 8 kollajen descemet membranı için daha spesifiktir (Eghrari ve ark., 2015). Stromaya benzer şekilde saydamlığın

sağlanması için laminin ve fibronektin ile keratan sülfat, heparan sülfat ve dermatan sülfat grupları barındırır. Ayrıca DM dehidrasyona yardımcı olur.

DM endotel tabakasını koruyan bir bariyer olarak görev yaparken aynı zamanda hücre adezyonu, migrasyonu, sinyal üretimi, diferansiyasyonu gibi rollerinin de olduğu düşünülmektedir (Whikehart, 2010).

### **2.B.1.5. Endotelyum**

Endotel tabakası gestasyonun 4.-5. haftalarında nöral ektodermdaki katlantılardan hücre göçü ile meydana gelir (Whikehart, 2010). Embriyogenezin erken safhalarında korneanın arka yüzeyi rastgele sıralanmış tek sıra küboidal hücreleriyle döşelidir. Zamanla yassılaştan bu hücreler trabeküler ağ hücreleri ile kaynaşarak devamlılık gösteren bir hal kazanıp tüm kornea arka yüzeyini örterek endotel tabakasını oluştururlar. Doğumda endotel tabakası yaklaşık olarak 10 µm kalınlıktadır. Yassılaşmaya devam etmeleri nedeniyle yetişkin çağda endotel tabakası yaklaşık olarak 4 µm kalınlıktadır. Yassılaşmanın bir nedeni de yaşla beraber gelişen endotelyal hücre kaybını kompanse etmek için hücrelerin genişlemeleridir. Periferik endotelyal kök hücrelerin varlığı ile ilgili bazı kanıtlar mevcut olsa da endotel hücreleri yaşam boyunca sayıca azalma eğilimindedir (AAO, 2014-2015). Sağlıklı insan kornea endoteli hegzagonal şekilli olan squamöz hücrelerin sıkıca birbirine bağlanıp mozaik bir patern meydana getirmesiyle oluşmuş tek katlı bir hücre tabakasıdır. Endotelyal hücre yoğunluğu normal bir korneada periferde en fazladır.

Yaşamın ilk 2 dekadında hızlı bir azalma göstererek 3000-4000/mm<sup>2</sup>'ye düşen endotel hücre sayısı daha sonra daha ılımlı bir azalma ile 8. dekatta ortalama 2600/ mm<sup>2</sup>'ye düşer (Yee ve ark., 1985). Normal bir korneada santral endotel hücre yoğunluğu her yıl ortalama %0,3 azalır (Møller-Pedersen, 1997).

Endotel tabakası hem bariyer fonksiyonu hem de içerdiği pompa mekanizmaları ile kornea saydamlığının devamlılığının sağlanmasında önemli bir yere sahiptir. Endotel hücrelerinde sentez ve aktif transport işlevi ön planda olduğundan aerobik ve anaerobik glikoliz ile elde ettikleri enerji epitel tabakası hücreleri ile keratositlerden 3 kat, lens hücrelerinden ise 6 kat daha fazladır (Whikehart, 2010). Oküler hücreler içerisinde endotel hücrelerinden daha fazla metabolik enerji ihtiyacı olan tek hücre grubu retinal hücrelerdir (Whikehart, 2010). Endotel hücreleri bu fazla enerji gerekliliği nedeniyle mitokondrice zengindir. Gerekli olan

glikozu taşıyan glikoz transport proteinleri transselüler glikoz akışını sağlayabilmek için endotel tabakasının hem apikal hem de bazolateral yüzünde konumlanmışlardır. Ayrıca bu hücreler sürekli olarak salgı salgılayarak descemet membranının devamlılığını sağladıklarından belirgin bir golgi aygıtına ve endoplazmik retikuluma sahiplerdir.

Descemet membranı endotel tabakasının aksine doğumda yaklaşık 3 µm kalınlıkta iken zamanla 10 µm kalınlığa ulaşır (Farjo ve ark, 2018). Endotel hücrelerinin descemet membranına bağlanması hemidezmozomlar sayesinde gerçekleşir.

Kornea endotel tabakasının isimlendirmesi boşluklu vücut duvarlarını örten ince endotel tabakasından gelmiş olsa da kornea endoteli aktif transport yeteneği sayesinde diğer endotellerden ayrılır ve aslında tipik olarak sızdıran, sıkı bağlantılara sahip, sıvı transportu yapan epitel karakterindedir (Fischbarg, 2006). Komşu endotelyal hücreler lateral duvarlarında yoğun gap ve tight junctionlara sahiplerdir. Endotelyal hücrelerin apekslerine yakın konumlanmış olan sıkı bağlantılar (zonula okludens) diğer zonula okludenslerin aksine hücreyi çepeçevre sarmaz, kesintili bir yapıya sahiptir. Bu durum aköz sıvısının stromaya geçişine izin verir. Patolojik bazı durumlarda endotel hücrelerinin epiteloid özellikler kazanması dışında endotel hücrelerinin ön kamaraya bakan yüzeylerinde mikrovilliler yoktur (Farjo ve ark, 2018).

Endotel tabakası diğer oküler epitel dokularla benzerlik gösterir. Bu benzerliklerden biri yüksek oranda suda çözünen proteinler içermesidir. Endotel tabakasındaki bu suda çözünen proteinler transketolaz ve aldehit dehidrojenaz-1 enzimleridir. Bu enzimlerin esas görevi kristallin lenste yer alan ve yüksek oranda suda çözünen kristallin proteinler eksprese eden lens lifleri gibi ışığın saçılmasını azaltmak gibi görünmektedir (Fischbarg, 2006). Stromanın rölatif olarak dehidrate durumunu koruyan mekanizmalardan biri endotelyal hücrelerin aktif pompa mekanizmasıdır. Endotel hücre tabakası çok ince olmasına rağmen korneanın doğru oranda hidrate olmasından ve dolayısıyla saydamlığından sorumludur. Aköz humörden stromaya sızan sıvıdan beslenen kornea, sıvının fazlasını endotel tabakasındaki pompa mekanizmaları sayesinde aköz humöre geri pompalar. Bu enzim pompalarından en önemli ikisi bazolateral membrana bağlı Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz ile intraselüler karbonik anhidraz yoludur (Riley, 1982).

Oldukça ince olan endotel tabakasında hücre sayısı oldukça değerlidir. Endotel hücreleri hücre siklusunun G1 fazında dururlar ve bölünmezler. Bunun nedeni hücreler arası kontakt inhibisyon veya TGF-β2 gibi sitokinler olabilir (Whikehart, 2010). Bu arrestin in vitro ortamda E2F2 transkripsiyon faktörü proteini ile veya retinoblastoma (Rb), p53 gibi tümör supresör genlerini inaktive ederek E2F2 proteinini indükleyen SV40 ile E6/E7 HPV virüsü tarafından

siklusun S fazına ilerletilebildiği gösterilmiştir (Whikehart, 2010). İn vivo çalışmalarda ise endotel hücrelerinin çoğaldığına dair kanıtlar mevcuttur (Laing ve ark., 1984; Konomi ve ark., 2005).

Yaşla beraber hücre sayısında meydana gelen azalma sonucu sayı kritik bir eşiğin altına inerse endotel yetmezliğine bağlı dekompanseasyon meydana gelir, stromaya sızan sıvı yeterince geri pompalanamaz ve nihayetinde kornea saydamlığını yitirir. Neyse ki genel olarak geriye kalan endotel hücre sayısı bir ömür boyu dekompanseasyona engel olacak kadar yeterli sayıdadır (Fischbarg, 2006).

Fuch's distrofisi gibi kornea endotelyal hastalıklarında hücre ölümü normalden daha fazladır ve bu hastalar -özellikle göz içi cerrahiler sonrası- artmış kornea dekompanseasyonu riskine sahiptirler. Endotel hücrelerinin sayıları kadar fonksiyonları da önemlidir ve bu hücrelerin şekil ve büyüklükleri ile pompa fonksiyonları arasında korelasyon var gibi görünmektedir (Polse ve ark., 1990; Odenthal ve ark., 2005).

Hücreler genişledikçe (polimegatizm) ve şekil farklılıkları meydana geldikçe (pleomorfizm) kornea saydamlığını devam ettirmek zor hale gelir. Endotel hücre tabakası intraoküler inflamasyon (üveit vb.), çok yüksek göziçi basıncı (akut glokom krizi vb.), intraoküler cerrahi gibi travmatik sebeplerle hasarlanabilir ve endotel hücre ölümünün hızlanarak saydamlığın yitilmesiyle sonuçlanabilir. Ciddi endotel hücre kaybı sonucunda artan kornea içi sıvı epitel tabakasında bül yapılarının oluşmasına ve bu bülün aralıklı patlamalarıyla şiddetli oküler ağrının görüldüğü büllöz keratopatiye neden olabilir (Fischbarg, 2006). Hafif endotelyal stres hücre şekil ve büyüklüğünde değişikliklere yol açarken, daha şiddetli stres kaynakları endotelyal iskelette değişimlere ve sonucunda hücre ölümüne yol açar (Kim ve ark., 1992).

Bu stres kaynakları metabolik bozukluklar (hipoksi, hiperglisemi), toksinler (ilaçlar veya prezervanları), yaralanma (travma veya cerrahi) ve pH ile osmolaritede meydana gelen değişiklikler olabilir (Farjo ve ark, 2018). Örneğin kontakt lense bağlı hipoksi endotel tabakasında morfoloji, mikroanatomi ve fonksiyon değişikliklerine yol açar (Patel ve ark., 2002). Benzer şekilde hiperglisemi de sık görülen bir stres faktörüdür. Diyabetik hastaların aynı yaş grubundaki normal bireylere göre daha düşük endotel hücre dansitesine ve daha fazla pleomorfizm ile polimegatizme sahip oldukları bulunmuştur (Sudhir ve ark, 2012; Hyndiuk ve Schultz, 1992). Glokom hastalarında da endotel hücre sayısı daha düşük bulunmuştur (Gagnon ve ark., 1997).



Endotel hücre analizi özellikle intraoküler cerrahiler öncesi cerrahi sonrası olası problemleri öngörmede önemlidir. Endotel hücreleri yarıklı lamba biyomikroskop, konfokal mikroskop veya speküler mikroskoplar ile analiz edilebilir (Fischbarg, 2006).

Korneanın fizyolojik olarak görece dehidrate halde tutulması aktif ve devamlı bir süreç olup ana iki kuvvet tarafından dengede tutulur. Bu kuvvetlerden ilki stroma içinde yer alan proteoglikanlara bağlı negatif yüklü GAG'ların dış ortamdaki katyonları çekme kuvvetidir. Aköz humörden katyon ile birlikte aköz sıvısı stroma içerisine, kollajen lamellerinin arasına girer. Buna karşı gelen kuvvet ise kornea içerisindeki sıvıyı aköz humöre geri gönderen endotel tabakasının pompa fonksiyonudur. Endotel tabakasındaki bu aktif sürecin ana elemanları Na,K-ATPaz ile HCO<sub>3</sub>-ATPaz enzimleridir. Hücre membranının bazolateral yüzeyinde yerleşmiş olan Na,K-ATPaz bu işlevi üstlenen ana enzimdir. Bazolateral membranlarda Na,K-ATPaz ile birlikte Ca<sup>+2</sup>Mg<sup>+2</sup> ATPaz mevcuttur. Kornea epitelinde ise bu süreçte daha çok su akışına engel teşkil ederek pasif bir rol üstlenir (Whikehart, 2010).

İki adet alfa ve iki adet beta zincirden oluşan Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz enzimi hücre membranı stabilizatörlerindedir. Enzim ATP'nin hidrolizi ile açığa çıkan enerji ile 2 adet potasyum (K<sup>+</sup>) iyonunun hücre içine alınmasını sağlarken, 3 adet sodyum (Na<sup>+</sup>) iyonu simültane aköz humöre geçer, böylece korneadan 1 adet katyon atılmış olur. Bu esnada kornea içerisindeki su osmotik gradyan ile direkt olarak veya hücreler arası yerleşmiş olan aquaporin-1 kanallarını kullanarak aköz humöre geçer (Huang ve ark., 2003). HCO<sub>3</sub>-ATPaz enziminin işlevi Na,K-ATPaz enzimine göre daha az aydınlatılabilmemiş olmakla beraber daha çok Na,K-ATPaz enzimine destek olduğu düşünülmektedir. Fonksiyonunun tam olarak aydınlatılması önündeki zorluklardan biri bu enzimin mitokondri içerisinde yer alıyor oluşudur (Whikehart, 2010). Na,K-ATPaz gibi ATP hidrolizi ile enerji kullanarak transport yapan bu enzimin bikarbonat azalması ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile inaktivasyonu 'deturgescence'te bozulma meydana getirdiği ise deneysel modellerde gösterilmiştir (Whikehart, 2010). Humör aköz ve GYFT stromadan daha hipertondiktir. Endotel ve epitel tabakasından hipertondik ortamlara doğru aktif sıvı çıkışı kornea dehidratasyonu açısından önemlidir (Çakıcı, 2014). HCO<sub>3</sub> ve Na<sup>+</sup> iyonlarının ÖK'ya taşınması ozmotik bir fark oluşturarak suyun ÖK'ya geçişine yol açar. Böylece kornea stromasında GAG'lar tarafından oluşturulmuş olan şişme basıncı dengelenir. Stroma kalınlığı epitel ve endotel tabakaları kaldırılırsa GAG'ların sıvı çekmesi sonucu yaklaşarak iki katına kadar çıkabilir (Dohlman ve ark., 1962).

Epitel tabakasına göre endotel tabakası elektrolitlere 200 kat daha fazla geçirgen olmasına rağmen stromaya göre 10 kat daha dirençlidir (Mishima ve Hedbys, 1967). Epitel

tabakasında da transport mekanizmaları mevcuttur. Bu transportlar ile net olarak klor GYFT'ye atılırken  $\text{Na}^+$  ve  $\text{HCO}_3^-$  iyonları stromaya alınmaktadır. Bu şekilde dış ortam ile kornea arasında  $\sim 25\text{--}40 \mu\text{V}$  potansiyel fark oluşmaktadır (dış ortam negatif, kornea içi pozitif yüklenir) (Forrester, 2016).

Sodyum iyonunun GYFT'den epitel tabakasına geçişi pasif difüzyon ile olurken epitel tabakasından stromaya geçişi aktif transport ile ( $\text{Na,K-ATPaz}$  vb.) ile gerçekleşmektedir. Fakat epitelin iyon taşınmasında rolü endotele göre daha azdır (Mauric, 1951). Son yıllarda azalma eğiliminde olsa da kornea transplantasyonu endikasyonlarının büyük bir kısmı kornea saydamlığının yitirilip, kalınlığının arttığı endotel yetmezliğiyle karakterize büllöz keratopatidir (Al-Yousuf ve ark., 2004; Dobbins ve ark., 2000; Kang ve ark., 2005). Son zamanlarda büllöz keratopati tedavisinde doku mühendisliği ile çoğalma kapasitesi olmayan/çok sınırlı olan endotel hücrelerinin kök hücrelerin indüklenmesi ile çoğaltılmasına ve kültürde ekimle çoğaltılmasına odaklanan çalışmalar yapılmaktadır. Bununla birlikte üretilen bu yeni hücrelerin pompa fonksiyonuna sahip olmaları gerekmektedir (Hatou ve ark, 2013).

## **2.B.2. Korneanın İnnervasyonu**

Kornea vücudun en yoğun sinir sonlanmalarını içeren dokularındandır, konjonktivadan 100 kat daha hassastır (AAO, 2014-2015). Trigeminal sinirin oftalmik dalından köken alan duysal siliyer sinirler nazosiliyer sinir içerisinde yol alarak üveadan siliyer cisim lokalizasyonunda yüzeyleşerek skleraya ve konjonktivaya ulaşır. Korneaya geçecek sinir liflerinin çoğunluğu skleradan korneanın orta tabakalarına yayılırken, geriye kalan kısmı ise konjonktivadan korneanın epitel tabakasına yayılır. Sinir lifi demetleri korneaya radyal olarak girdikten sonra çeşitli katmanlarda pleksuslar meydana getirirler. Sinir lifleri direkt olarak keratositler ve epitel hücreleri ile temas halinde görünmektedir ve bu nedenle kornea homeostazisinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Oliveira-Soto ve Efron, 2001; Muller ve ark., 1996).

Kornea tabakalarından epitel ve stroma innervasyona sahipken endotel tabakasında sinir lifleri bulunmaz (Whikehart, 2010). Cerrahi, travma veya kornea hassasiyetinde azalmaya yol açan hastalıklar sonucunda meydana gelen kornea innervasyonu hasarı geçici veya kalıcı olarak oküler yüzey fonksiyon bozukluklarına yol açar (Marfurt ve ark., 2010).

### **2.B.3. Korneanın Beslenmesi**

Sağlıklı bir kornea avaskülerdir. Korneanın esas beslenme kaynağı aköz humördür. Oksijen ihtiyacı ise esas olarak difüzyon yoluyla GYFT'den sağlanır. Glikoz ve oksijenin bir kısmı ise limbal vaskülarizasyondan elde edilir (AAO, 2014-2015).

Epitel tabakası glikoz ihtiyacını aköz hümörden ve limbal sirkülasyondan stromaya iletilen glikozdan karşılar. Glikoz glikolitik yolla piruvata çevrilir, bu piruvatın %85'i laktik aside dönüştürülürken geriye kalan kısmın büyük bölümü ise enerji depolanması için sitrik asit döngüsüne katılarak aerobik solunum ile daha fazla ATP elde edilmesinde harcanır (Fischbarg, 2006). Pentoz fosfat yolundan serbest radikallerin kontrolünde önemli rol oynayan NADPH elde etmek için bir miktar glikoz kullanılır (Ganea ve Harding, 2006). Keratositler de normal koşullarda glikozdan ATP elde etmek için epitel tabakasına benzer oranlarda bu yollardan faydalanırken endotel tabakasının belirgin aktif transport işlevi nedeniyle epitel tabakası ve keratositlere göre oksijen metabolizması 5 kat daha fazladır (Fischbarg, 2006).

Epitel tabakası ve ön stromal bölge oksijen ihtiyacını GYFT'den elde ederken endotel hücreleri ve arka stromal bölgedeki keratositler aköz hümör aracılığı ile almaktadırlar. Oksijen fazlalığı süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikallerin oluşumu nedeniyle zararlıdır. Hem epitelde hem de endotelde bu serbest radikallerin temizlenmesi için glutatyon ve glutatyon enzimleri (glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz) görev alır. Glutatyon seviyelerinin azalması kornea saydamlığında azalma ile sonuçlanır (Beebe,2008; Fischbarg, 2006).

Aköz hümör yüksek seviyelerde hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) barındırır (Riley, 1990).  $H_2O_2$ 'nin neden olduğu serbest radikaller ve sonucunda gelişen endotel apoptozisi progresif endotelyal hücre azalmasından sorumlu olabilir. Serbest radikallere bağlı endotel hasarı aynı zamanda fakoemülsifikasyon, kollajen cross-linking gibi terapötik girişimler sonucunda da görülebilir (Fischbarg, 2006).

### **2.B.4. Korneanın Biyomekanik Özellikleri**

Korneanın biyomekanik özelliklerinin esas belirleyicileri bowman tabakası ile stromadır. Tip 1 kollajenden oluşan bowman tabakası, stromadan daha sert ve güçlü bir tabakadır. Bowman tabakası ile benzer geometriye sahip olan ön stroma da arka stromaya göre daha dayanıklıdır (Müller ve ark., 2001). Bu durum klinikte ön stromada künt diseksiyon yapmanın arka stromaya göre daha zor olmasıyla kendini gösterir (AAO, 2014-2015).

Biyomekanik özelliklerde meydana gelen sorunlar kornea ektazisi ile sonuçlanabilir (Roberts ve Dupps, 2014). Gözleri sürekli ovuşturma, refraktif cerrahiler, yüksek göz içi basıncı gibi kronik düşük dereceli stres kaynakları biyomekanik özelliklerde bozulmaya ve ektaziye sebep olabilirler (AAO, 2014-2015).

### **2.B.5. Kan – Aköz Bariyeri**

Pigmentsiz siliyer epitel tarafından üretilen aköz hümör değişik oranlarda elektrolit ve çok sınırlı protein gibi özelliklerle plazmadan ayrılır (Fischbarg, 2006). Normal koşullarda aköz humörün pH'sı 7.4'tür. Aköz humör besleyici glikoz, çeşitli antioksidan maddeler ile sitokinler barındırırken, serum lipit ve proteinlerini ise içermez (Whikehart, 2010). Bu farklılık siliyer cisim stromasından plazmanın difüzyonla geçip aköz hümöre dönüşmediğini, aralarında bariyer var olduğu fikrini ortaya atmıştır. Bu bariyer pigmentsiz siliyer epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardan kurulmuştur. Sıkı bağlantıların olmadığı iriste ise bu bariyer görevini vasküler endotel hücrelerinin üstlendiği kabul edilmektedir. İnflamatuar ve vasküler hastalıklarda kan-aköz bariyerinin yıkılması ve damarların yüksek geçirgen hale gelmesi durumunda ise aköz humörde yüksek miktarlarda protein izlenir, ÖK bulanıklaşır (Fischbarg, 2006).

Son zamanlarda iristeki vasküler endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonu fikri tartışmalı hale gelmiştir. Bunda ön kamaradaki aköz humör ve plazma arasındaki protein farklılığının net olmaması, bariyerin sızdıran yapıya sahip olması ve bazı yüksek molekül ağırlıklı moleküllerin aköz humörde varlığının anlaşılması rol oynamıştır. Protein transüdatın siliyer cisim stromasından iris stromasına geçip burada konsantrasyon gradyanına göre ön kamaraya geçtiğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Arka kamaradaki humör aköz sıvısı protein içermezken, ön kamaradaki humör aközün her zaman bir miktar protein barındırdığı gösterilmiştir (Fischbarg, 2006).

## 2.C. KATARAKT VE KORNEA ÖDEMİ

### 2.C.1. Katarakt

Bikonveks bir yapıya sahip olan insan lensi bir kapsül ile sarılıdır. Lens, hem kornea ile birlikte görüntünün retina üzerine düşmesini sağlayan kırıcılığa hem de yakın-uzak uyumu için gerekli olan akomodasyon yeteneğine sahiptir. Lensi oluşturan lifler hemen ön kapsül altında yerleşmiş olan lens epitel hücrelerince üretilirler. Lifler üretildikçe periferden merkeze doğru itilmiş olurlar, bu nedenle periferden lens merkezine doğru gidildikçe lifler daha yaşlıdır.

Katarakt, liflerin saydamlıklarını kaybedip kesif bir hale gelmeleriyle meydana gelir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) dünya genelinde yaklaşık 95 milyon insanda katarakt nedeniyle görme problemi yaşandığını açıklamıştır. Geniş popülasyonlu çalışmalarda katarakt insidansı 55-64 yaşları arasında %3,9 iken 80 yaşından sonra bu oran %92,6 olarak kaydedilmiştir (Liu ve ark., 2017). Sık yapılan katarakt cerrahisi neticesinde son dekatlarda katarakt prevalansı azalmıştır (Lansingh ve ark., 2007). Yine de katarakt özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala körlüğün başlıca sebeplerindedir. Gelişmiş ülkelerde katarakt körlüklerin %5'ini oluştururken, bu oran gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde %50'lere varmaktadır (WHO, 2014; Khanna ve ark., 2011). Katarakt varlığı ayrıca artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir, bunun nedeni kataraktın sigara içimiyle ve diabetes mellitus gibi hastalıklarla olan ilişkisi olabilir (Wang ve ark., 2011).

Katarakt cerrahisi tedaviler arasında en efektif olanlardandır (Jaycock ve ark., 2009). Cerrahi tedavi kişinin üretkenliğinin artmasını sağlarken, tedavi edilmediğinde işgücü kaybı meydana gelir. Gelişen teknolojilerle birlikte katarakt cerrahisi günümüzde küçük insizyonlu cerrahilerle yapılmakta ve cerrahi sonrası hızlı iyileşme ve vizüel fonksiyonların yeniden kazanımı mümkün hale gelmişken komplikasyonlar ise oldukça azalmıştır (Lansingh ve ark., 2007).

Etyopatogeneze göre kataraktlar yaşa bağlı (senil), pediatrik, travmatik, ilaca bağlı ve sistemik hastalıklara sekonder olarak sınıflandırılabilir. Bu gruplar içerisinde en sık görüleni 45-50'li yaşlarda başlayan senil kataraktlardır (Liu ve ark., 2017).

Yaşla beraber gelişen senil katarakt kişinin sosyal ve fiziksel yaşamı üzerinde negatif bir etkiye sahiptir (Polack, 2008). Görme kaybının ciddiyetiyle orantılı olarak hasta sağlıklı bireylere oranla günlük aktivitelerinde zorluklar yaşayıp toplumun işgücüne katkı sağlayamaz

hale gelirken, ileri seviyede görme kaybı durumunda başkalarına bağımlı hale gelip bağımsızlığını yitirir. Ayrıca az görmeye bağlı olarak günlük hayatta hastanın kaza yapma olasılığı artmakta, dolayısıyla hem kendini hem de başkalarına zarar vermesine sebep olabilmekte ve sonucunda sağlık sistemine yük olmaktadır. Hasta aile hayatına ve sosyal çevreye uyum sağlamakta zorlanır, sosyal izolasyon hali meydana gelir. Görme kaybının anksiyete ve depresyon ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Hayman ve ark., 2007). Katarakt tedavi edildikten sonra hastalar fiziksel fonksiyonlarında ve mental iyilik hallerinde artış bildirmişlerdir (Fletcher ve ark., 1998).

Katarakt cerrahisi sonrası topikal antibiyotik ve kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmakla birlikte ülkelere, cerraha, cerrahinin komplike olup olmamasına göre değişen tedavi rejimleri mevcuttur. Katarakt cerrahisi komplikasyonları cerrahi esnasında, cerrahi sonrası erken veya geç dönemde görülebilir. Cerrahi sırasında görülen komplikasyonların bazıları; vitreus kaybı ile birlikte veya vitreus kaybı olmadan arka kapsül yırtılması, lens materyalinin vitreusa düşmesi, iris prolapsusu, iris veya siliyer cisim hasarı, suprakoroidal hemorajidir. Cerrahi sonrası erken dönemde görülen komplikasyonlardan bazıları; geçici göz içi basıncı yükselmesi, kornea ödemi, toksik anterior segment sendromu, göz içi lens desantralizasyonu veya dislokasyonu, lens materyalinin bir kısmının kalmış olması, yara yeri sızdırması, hifema, endoftalmi olarak sıralanabilir. Cerrahi sonrası geç komplikasyonlardan bazıları ise arka kapsül kesafeti, ön kapsül fibrozisi/fimozisi, kistoid maküler ödem, kronik üveit, retinal yırtık veya dekolman, endoftalmi ve PBK'dır (Liu ve ark., 2017).

Endotel hücre sayısı az olan yüksek riskli hastalarda endotel hücrelerine hasar verme potansiyeli olan elektif göz içi cerrahi girişimlerden sakınılmalıdır. Kornea distrofileri, dejenerasyonlar, infeksiyonlar da endotel tabakasını etkileyebilmekle beraber en sık görülen endotel hasarı sebebi oftalmolojik cerrahi girişimlerdir (Woodward ve Edelhauser, 2011). Tarihsel olarak endotel hücrelerinin çoğalabilme yeteneğinin olmadığı varsayılmaktaydı fakat son çalışmalar bu hücrelerin mitoz yeteneğine sahip olduğunu göstermektedir (Woodward ve Edelhauser, 2011).

Endotel hücre sayısı kornea parasantralinde ve periferinde santrale göre daha fazladır (Amann ve ark., 2003). Yaşla beraber bu farklılık daha da belirgin hale gelmektedir. Bunun sebebi limbal kök hücrelerden kaynaklanan bir periferik çoğalabilme yeteneği veya proteince zengin ortama daha yakın olan perifer hücrelerinin hayatta kalma şanslarının daha fazla olması ile ilgili olabilir (Woodward ve Edelhauser, 2011).

Çeşitli etiyolojilere bağlı endotel hücre hasarı durumunda geriye kalan hücrelerin hasarlı bölgeleri yayılıp genişleyerek kapadıkları ve saydamlığı bu şekilde devam ettirdikleri bilinmektedir (Feizi, 2018). Eğer endotel hücreleri in vivo çoğalabiliyorlarsa bu çok yavaş bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu durum araştırmacıların geçmişte neden bu çoğalabilme yeteneğini tespit edemediklerini ve hala neden laboratuvar çalışmalarında çoğalmayı göstermenin zor olduğunu açıklayabilir(Woodward ve Edelhauser, 2011).

Yaşla beraber endotel hücre sayısı azalır. İlk iki dekattaki nispeten hızlı azalmadan sonra daha ılımlı bir azalma gösteren endotel hücre sayısı ile ilgili çeşitli çalışmalara göre azalma ortalama %0,3/yıl civarındadır (Møller-Pedersen, 2017). Endotel hücreleri değerlendirilmesinde hücre yoğunluğu ve morfolojisi en önemli parametrelerdir. Endotel hücreleri normalde hegzagonal şekillidir ve hegzagonal hücrelerin oranı çeşitli araştırmalarda farklılık göstermekle beraber sağlıklı bir kornea endotelinde %25-80 arasındadır (Duman ve ark, 2016; Woodward ve Edelhauser, 2011). Stres kaynakları hegzagonal şekilli hücrelerin azalmasına yol açar ve birbirinden şekil olarak farklı hücreler (pleomorfizm) ve boyut olarak farklı hücreler (polimegatizm) meydana gelebilir. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda endotel hücrelerinde polimorfizm ve polimegatizm oranı sağlıklı bireylere kıyasla artmıştır (Ljubimov, 2017).

## 2.C.2. Kornea Ödemi

Cerrahi sonrası nispeten sık görülen komplikasyonlardan biri olan kornea ödemi cerrahiden hemen sonra başlar ve genellikle 2-4 hafta içerisinde geriler (Liu ve ark., 2017). Cerrahi sırasında endotel tabakasının travmaya maruziyeti, cerrahi sonrası persistan inflamasyon veya göziçi basıncı yüksekliği, descemet dekolmanı gibi durumlar ciddi endotel hasarına neden olup keratoplastinin yaygın bir endikasyonu olan afakik/psödo fakik büllöz keratopatiye neden olabilir. Özellikle Fuchs' endotelyal distrofi gibi cerrahi öncesi var olan endotelyal hastalıklar persistan kornea ödemi ve psödo fakik büllöz keratopati gelişimi için yüksek risk faktörleridir. Psödo fakik büllöz keratopatinin prevalansı çeşitli çalışmalarda %0,3 ile %5,4 arasında bildirilmiştir (Liu ve ark., 2017). Speküler mikroskopi ile yapılan çalışmalarda katarakt cerrahisi sonra gelişen endotel hücre sayısı kaybı %7 ile %62 arasında değişmektedir (Bourne ve Kaufman, 1976). Cerrahi sonrası persistan kornea ödemi ise geniş popülasyonlu bir çalışmada %0,15 olarak bildirilmiştir (Lundström ve ark., 2012).

Kristalin lensin fakoemülsifikasyon ile tecrübeli cerrahlar ile alınması sonrasında bile kornea dekompanasyonu ve PBK gelişimi ve nihayetinde keratoplasti ihtiyacı olabilmektedir. Cerrahi sonrası kornea ödemi gelişimi ile endotel hücre sayısı arasında ilişki kuran birçok çalışma mevcuttur. Yine de görece az sayıda endotel hücresi olmasına rağmen saydam kornea görülebilirken, tersine, daha fazla sayıda endotel hücresi varlığında kornea ödemi görülebilmektedir. Bu durum nicelik kadar endotel hücrelerinin niteliğinin de önemli olduğunu göstermektedir. Tip-2 diyabetes mellitusun katarakt cerrahisi sonrası persistan kornea ödemi gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Hillenaar ve ark., 2012).

Fakoemülsifikasyon sonrası kornea ödemi mekanik, kimyasal, infektif veya inflamatuvar olarak endotel pompa fonksiyonunun yetmezliğinden veya önceden var olan endotelyal hastalığın cerrahi travmaya eklenmesiyle ortaya çıkabilir. Cerrahi sonrası endotel dekompanasyonu ile karşılaşma olasılığını azaltmak için endotelyal hastalığı olan hastalarda, hücre sayısı  $1,000 /\text{mm}^2$  'in altında olan ve/veya santral kornea kalınlığının  $640 \mu\text{m}$  ve üzerinde olan olgularda dikkatli olunmalıdır (Costagliola ve ark., 2013). Cerrahi sonrası kornea ödemi için risk faktörleri cerrahın tecrübesi, fakoemülsifikasyon zamanı ve enerjisi, fakoemülsifikasyon ucunun ve kalan lens materyalinin travması olarak özetlenebilir (Chamorro ve ark., 2018).



Günümüzde fakoemülsifikasyon tekniği insizyonlardan göz içi lenslerin dizaynına kadar her safhasında büyük değişimler geçirip mükemmelleşme yolunda büyük adımlar atmıştır. Fakat bu iyileşmeler beraberinde hasta beklentilerinin de çok yüksek olmasını getirmiştir. Günümüzde cerrahi sonrası küçük olumsuzluklar bile, geçici bile olsa, hasta açısından ve dolayısıyla hekim tarafından sorun teşkil edebilmektedir.

Cerrahi sonrası kornea ödemi görülme olasılığını arttıran belli başlı risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak sınıflandırılabilir.

Preoperatif risk faktörlerinin başlıcaları cerrahi öncesi var olan glokom, endotelyal hastalık, üveit, psödoeksfolyasyon, oküler travma hikayesi olarak sıralanabilir (Yi ve Dana, 2002; Eghrari ve Gottsch, 2010; Gagnon ve ark. 1997; Alfawaz ve ark., 2016; Schlötzer-Schrehardt ve ark., 1993; Kim ve ark., 2015). Eşlik eden glokom anlamlı endotel azlığı ile ilişkili olabilir. Akut açı kapanması krizi geçiren gözlerde bu kriz <72 saat sürdüyse ortalama endotel sayısı 2106/mm<sup>2</sup> iken, süre >72 saat olduğunda bu sayı 759/mm<sup>2</sup> olarak saptanmıştır (Ko ve ark., 2008). Sığ bir ön kamaraya sahip gözlerde cerrahi sırasında hem manipülasyon daha zor olmakta ve buna bağlı korneaya mekanik travma olasılığı artmakta hem de rekürren lwns materyali ile korneal endotelin temas olasılığı artmaktadır (Sharma ve ark., 2017).

Endotel sayısı ile göz içi basıncının ters orantılı olduğu ve ayrıca, 3-4 antiglokomatöz damla kullananlarda 1-2 antiglokomatöz damla kullananlara göre daha az endotel sayısı olduğu saptanmıştır (Gagnon ve ark., 1997). Geçirilmiş oküler travmalar endotel hasarı meydana getirip cerrahi sonrası endotel dekompanasyonuna katkıda bulunabilir (Yeniad ve ark., 2010). Psödoeksfolyasyon (PXF) materyali endotel üzerinde yerleşebilmektedir ve cerrahi sonrası erken veya geç dönemde endotel dekompanasyonunu kolaylaştırabilir (Wirbelauer ve ark., 1998; Cutolo ve ark., 2019). Kronik ön üveitlilerde endotel hücre sayısı daha azdır. Aktif üveitin süresi, yüksek flare fotometri değerleri ve yüksek göz içi basıncı ile endotel hücre sayısı arasında ters orantı bulunmaktadır. Ayrıca cerrahinin kendisi de üveit atağını tetikleyebilir. Alfawaz ve ark., 2016). Önceden var olan endotelyal distrofiler, özellikle komplike cerrahilerin meydana getirdiği stres sonucu, hücre kaybını hızlandırabilir ve erken veya geç dönemde kornea ödemi ile karşılaşılabilir. Fuchs' endotel distrofisi tüm penetran keratoplasti vakalarının %10,8-23,8'ini oluşturmaktadır (Sharma ve ark., 2017). İridokorneal endotelyal sendrom ise Fuchs endotel distrofisinden daha az sıklıkta karşılaşılan bir distrofidir. Üç klinik formda (Cogan-Reese sendromu, Chandler sendromu ve progresif iris atrofisi) karşılaşılan bu

endotelyal sendrom, endotel hücrelerinin anormal formasyonu ve iris ile açığı üzerinde anormal bir membran oluşumu ile karakterizedir (Sacchetti ve ark., 2015).

Cerrahin deneyimi, göz içinde kullanılan aletlerin travması, irrigasyon solüsyonlarının toksik/travmatik etkileri, vitreus kaybı vb. komplike cerrahi, uzamış cerrahi süresi gibi birçok faktör cerrahi sonrası kornea ödemi gelişimi için risk oluşturmaktadır. Çalışmalar fakoemülsifikasyon sırasında oluşan serbest radikallerin endotel hasarı meydana getirdiğini göstermiştir (Murano ve ark., 2008). Serbest radikallere bağlı hasarı azaltmak için glutatyon, kalsiyum, adenozin, sodyum hiyaluronat, süperoksit dismutaz veya askorbik asit gibi serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltan ajanları içeren irrigasyon sıvıları tercih edilmelidir. Endotel hücreleri birbirlerine kalsiyum bağımlı kesintili sıkı bağlantılarla bağlandıklarından özellikle kalsiyum içermeyen irrigasyon sıvıları ile yapılan cerrahiler sonrası kornea ödemi görülebilir (Gordon ve ark., 1968).

Cerrahi sonrası akut kornea ödemi descemet membranı dekolmanı (DMD), toksik anterior segment sendromu (TASS), vitreusun ÖK'ya prolapsusu, göz içi lens (GİL)-endotel temasına yol açan her türlü durumda görülebilir.

DMD için preoperatif risk faktörleri var olan endotelyal anomali, 65 yaş üzeri hasta, yoğun nükleer kataraktlar, sığ ön kamara olarak sıralanabilir. İntraoperatif risk faktörleri arasında ise sivri uçlu olması gereken cerrahi aletlerin (bıçak, MVR vb) künt olması, aletlerin yanlışlıkla stroma ile descemet membranı arasında ilerletilmesi, uygun olmayan insizyonlar, dar ana kornea kesisi, cerrahin deneyimsizliği sayılabilir (Benatti ve ark., 2017). DMD biyomikroskopik muayene ile görülebilir fakat yoğun kornea ödemli gözlerde ön segment OCT (ÖS-OCT) en iyi tanı yöntemidir (Sharma ve ark. 2015). Kesi yeri komşuluğunda küçük DMD varlığı %47 gibi oldukça yüksek oranlarda izlenebilirken, klinik olarak anlamlı DMD %0,044 gibi daha nadir oranlarda görülmektedir (Marcon ve ark., 2002; Ti ve ark., 2013).

TASS postoperatif kornea ödeminin nadir (%0,22-0,8) fakat ciddi sebeplerindedir (Ozcelik ve ark., 2010; Sengupta ve ark., 2011). Cerrahiden sonra 12-48 saat içerisinde steril ön segment inflamasyonu ile karakterize olan TASS'ı infeksiyöz endoftalmiden ayırmak önemlidir. TASS sebebi cihazların veya irrigasyon sıvılarının kontaminasyonu, cihaz parçalarının yetersiz sterilizasyonu, geride kalan viskoelastik madde olabilir. Genellikle komplikasyonsuz ön segment cerrahisi sonrası görülen TASS'ın klinik bulguları arasında hafif ağrı, limbustan limbusa diffüz kornea ödemi, fibrinöz ön kamara reaksiyonu, iris atrofisi, vitritisin olmadığı trabeküler ağ hasarı yer almaktadır. Ciddi vakalarda sekonder glokom ve

endotel yetmezliği görülme olasılığı yüksektir (Avisar ve Weinberger, 2010; Choi ve Shyn, 2008).

Stabil olmayan ÖK GİL, ön kamaraya disloke olan arka kamara GİL, GİL implantasyonu sırasında endotel hasarı, GİL değişimi, geride kalan/kopan GİL parçaları gibi GİL ile endotelin temasına yol açabilecek her durum kornea ödemeine yol açabilir.

Persistan kornea ödemi durumunda IGF-1, TGF-B, BMP-4, IL-1 gibi mediatörlerde artış ve keratositlerde progresif azalma ile birlikte posterior kollajenöz tabaka oluşumu görülür. Ayrıca epitel tabakasında anti-adheziv proteinlerin birikimi ile birlikte adheziv proteinlerin kaybı ve sıvı dolu büllerin oluşumu gözlenir (Sharma ve ark., 2017). Psödofakik büllöz keratopati (PBK)'da ve Fuchs' endotel distrofisinde su kanalları olan aquaporinlerde anomaliler (Aquaporin-1 de azalma, Aquaporin-3 ve 4'te artış) saptanmıştır (Kenney ve ark., 2004). Kronik büllöz keratopatili olgularda limbal kök hücre kaybına sekonder periferel neovaskülarizasyon gelişebilmektedir (Uchino ve ark., 2006). Bu da keratoplasti sonrası gecikmiş epitelyal iyileşme ve artmış greft reddi oranlarıyla ilişkilidir (Uchino ve ark., 2006; Chang ve ark., 2001). PBK'da artan inflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinaz ve endotelial growth faktör seviyeleri kornea neovaskülarizasyonu ile ilişkili olabilir (Shoshani ve ark., 2005).

Kornea ödemi klinikte ağrı, görme keskinliğinde beklenen artışın ve görüntü kalitesinin olmaması, ışığa hassasiyet, gözlerde sulanma şikayetleri ile prezente olur. Klinik bulgular altta yatan nedene göre değişebilmekle beraber ortak noktalar mat ve bulanık bir kornea ile artmış kornea kalınlığıdır. Speküler mikroskopi ile endotel hücre sayısı ve polimorfizm, polimegatizm gibi hücrelerin niteliği ile bilgi veren veriler saptanabilir. Cerrahi öncesi yapılmış olan speküler mikroskopi kayıtları varsa kıyaslama açısından faydalı olabilir.

ÖS-OCT non-kontakt bir şekilde korneanın istenilen bölgesinin kesitsel görüntülerini ve kalınlığını doğru bir şekilde sunar. Ciddi ödem durumlarında bile kornea kalınlığını, DMD varlığını ve boyutunu, skar varlığını tespit edebilir (Sharma ve ark., 2015).

Kornea ödemi yönetimi altta yatan nedene, görme potansiyeline ve hastanın beklentilerine göre değişebilmektedir. Medikal tedavide en sık %3'lük veya %5 lik damla ve %5'lik merhem şeklinde preparatları olan sodyum klorür gibi hipertonic ajanlar kullanılır. Bu ajanlar özellikle erken başlangıçlı psödofakik kornea ödemlerinin 1/3'ünde etkili olmakla beraber tedavinin bazen 3 aya kadar uzatılması gerekebilir (Narayanan ve ark., 2006). Hipertonic ajanlar GYFT'nin tonisitesinin arttırılıp ozmosis ile kornea içindeki sıvının semi-

permeabl membran görevi gören epitel sayesinde dış ortama alınmasını sağlar. Epitelin intakt olma şartı vardır, çünkü epitel tabakası kornea içi sıvı ozmozis ile yer değiştirirken elektrolitlerin geçişine izin vermez (Costagliola ve ark., 2013).

Kornea ödemi tedavisinde kullanılan polioksietilen yüzey aktif bir ajandır ve muhtemel etki mekanizması fazla sıvının sodyum klorüre benzer şekilde ozmozis ile epitelten dış ortama alınmasını sağlamaktır (Costagliola ve ark., 2013). Silikon yağı ise düzensiz kornea yüzeyinin yumuşaması amacıyla günde birkaç defa kullanılabilir. (Costagliola ve ark., 2013). Anhidroz gliserin kornea ödemi üzerinde dramatik fakat geçici etkisi olan diğer bir hipertonic ajandır (Goswamy, 1983; Costagliola ve ark., 2013). Kuru hava, saç kurutma makinesi gibi kornea yüzeyinden buharlaşmayı arttıran durumlar hastaların semptomlarında hafifleme ve görme keskinliğinde artış sağlayabilirler. DMD varlığında ön kamara (ÖK)'ya hava veya genişleyebilen gaz (%14'lük C3F8 veya %20'lik SF6 gazı) enjeksiyonu tercih edilebilir (Zusman ve ark, 1987; Macsai ve ark., 1998); Benatti ve ark., 2017). Hava hızlı absorbe olduğundan genişleyebilen gazlar tercih edilmelidir. ÖK'ya gaz enjeksiyonunun major komplikasyonu pupiller blok oluşmasıdır (Basu ve ark., 2011). Bu durum ÖK'nın parsiyel gaz ile doldurulması, sikloplejikler, profilaktik lazer iridotomi, antiglokomatözler ile önlenebilir/televi edilebilir. Ayrıca uzun etkili gazlar endotele toksik olabilir. DMD tedavisinin diğer seçenekleri arasında -olguya göre- tedavisiz izlem, topikal steroid ve hiperozmotik ajanlar, ÖK'ya viskoelastik madde enjeksiyonu, transkorneal sütürasyon, endotelyal veya penetran kornea transplantasyonu yer almaktadır (Jain ve Mohan, 2014; Kumar ve ark., 2015).

Cerrahi travma ve Fuchs' endotelyal distrofisi büllöz keratopatinin en önemli sebeplerindendir (Shahzad ve Sugar, 2004; Patel ve ark., 2000). Komplike olmayan, küçük insizyonlu ve arka kamara GİL implantasyonu yapılan fakoemülsifikasyon cerrahisi sonrası büllöz keratopati gelişimi nadirdir (<%0,5) (Canner, 1992; Bigar, 1989). Büllöz keratopati gelişmiş ve hemen cerrahi yapılamıyor veya cerrahi istenmiyorsa, düzensiz kornea yüzeyinin ve büllerin meydana getirdiği ağrı hissi bandaj kontakt lens yerleştirilerek engellenebilir. Ciddi büllöz keratopatiye rağmen bazen ağrı olmayabilir, bu durum kronik kontrolsüz diyabetin yol açtığı kornea hassasiyetinde azalmaya bağlı olabilir (Vincent, 2018). Bandaj kontakt lens yerleştirilecekse silikon hidrojel kontakt lensler ve rijid gaz geçirgen kontakt lensler bu amaca en uygun olanlardır (Ichijima ve Cavanagh, 2007). Potansiyel infeksiyon riski nedeniyle bu kontakt lensler ile birlikte geniş spektrumlu topikal antibiyotikler kullanılmalıdır. Eşlik edebilen glokom ve inflamasyon uygun bir şekilde kontrol altına alınmalıdır. Antiglokomatözler içerisinde karbonik anhidraz inhibitörlerinden ve prostaglandin

inhibitörlerinden sakınılmalıdır çünkü karbonik anhidraz inhibitörleri stromadan aköze sıvı atılımını azaltırlar, prostaglandin analogları ise teorik olarak inflamasyonu arttırabilirler (Bodh ve ark., 2011). İnflamasyon durumunda özellikle steroidlerin yüksek dozda kullanımı göz içi basıncını arttırabileceğinden düşük doz steroidlerle kontrolü daha uygun görünmektedir. Genellikle rekürren büllerin olduğu ciddi olgularda ön stromal mikropuncture, fotorefraktif keratektomi (PRK), amniyon membran transplantasyonu (AMT), kornea çapraz bağlama (CXL) gibi cerrahi girişimler görme keskinliğini arttırmak, konforu sağlamak veya penetran/endotelyal keratoplasti ihtiyacını ortadan kaldırmak/ertelemek amacıyla kullanılmaktadır (Knezović ve ark., 2006).

Japonya'da 2004 verilerine göre keratoplasti yapılan hastaların %24'ünü büllöz keratopati oluşturmaktadır (Uchino ve ark., 2006). Penetran keratoplasti endikasyonlarını (1980-2014 yılları arası) kıtalara göre derleyen bir çalışmada büllöz keratopati endikasyonları arasında Kuzey Amerika'da %28 ile birinci, Güney Amerika'da %18,6 ile ikinci, Avrupa'da %20,6 ile ikinci, Avustralya'da %21,1 ile ikinci, Ortadoğu'da %13,6 ile ikinci, Asya'da %15,5 ile ikinci, Afrika'da ise %9,4 ile üçüncü sırada yer almıştır (Matthaei ve ark., 2017).

Keratoplasti, insanlarda en başarılı doku transplantasyonudur fakat cerrahi tekniklerdeki ve cerrahi sonrası tedavilerdeki gelişmelere rağmen uzun süreli greft sağkalım oranları özellikle yüksek riskli gruplarda hala istenilen düzeyde değildir. Bazı serilerde en sık keratoplasti endikasyonu regreft ihtiyacı olarak saptanmıştır (Al-Yousuf ve ark., 2004).

Rutin bir keratoplasti prosedüründe gelişebilecek intraoperatif komplikasyonlar (lens hasarı, donör kornea hasarı, vitreusun ön kamaraya deplase olması, greft desantralizasyonu, düzensiz trepanizasyon, suprakoroidal hemoraji, koroidal efüzyon), cerrahi sonrası komplikasyonlar (yara yeri sızıntısı, glokom, endoftalmi, keratit, persistan epitel defektleri, primer hastalığın nüksü, glokom, erken veya geç endotelyal yetmezlik ile greft reddi) başarısızlık nedeni olabilmekte, ayrıca hastanın sürekli olarak oftalmolojik muayene gereksinimi sağlık sisteminin yükünü arttırmakta, hastanın yaşam kalitesini ve verimliliğini azaltmaktadır. Ayrıca greft sağkalım oranları, özellikle geç kalınmış büllöz keratopate, indüklenmiş kornea vaskülarizasyonu nedeniyle azalmakta ve regreft ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (Uchino ve ark., 2006). Tekrarlayan keratoplastilerde greft sağkalım oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir (Weisbrod ve ark., 2003). Ayrıca bazı gelişmiş ülkeler dışında uygun donör kornea ihtiyacı hala sorun olmaktadır (Gain ve ark., 2016).

## 2.D. Oksijen Metabolizması ve Kornea Ödemi

Normal koşullarda korneanın ön yüzeyinin oksijenlenmesi gözler açıkken direkt olarak atmosferden (transkorneal), gözler kapalı iken ise palpebral konjonktivadan sağlanır. Palpebral konjonktivadan sağlanan O<sub>2</sub> konsantrasyonu atmosferin 1/3'ü oranındadır (Chhabra ve ark., 2009). Normal kornea kalınlığının korunması için kornea yüzeyine gerekli olan atmosferik oksijen parsiyel basıncı 11 – 19 mmHg aralığındadır (Polse ve Mandell, 1970). Daha düşük parsiyel oksijen basıncı değerlerinde kornea ödemi meydana gelmektedir. Göz hipoksik bir ortama maruz kaldığında kornea hipoksisi kornea kalınlığının artması ile kendini klinik olarak gösterir. Oksijensiz ortama maruz bırakılan kornea 1 saat içinde %7 oranında kalınlaşır/şişer (Mandell ve ark., 1970).

Kornea kalınlığı artışının anlaşılmasında endotel tabakasındaki 'pompa-sızdır' hipotezi çığır açmıştır. Kornea saydamlığı endotel hücrelerinin stromal su içeriğini %78 civarında tutması ile mümkün olmaktadır (Sharifipour ve ark., 2015). Endotel hücreleri ve aralarındaki sıkı bağlantılar aköz hümanın korneaya akımına set çekerken diğer yandan da aktif olarak oksijen ve enerjinin kullanıldığı bir süreç ile sıvı stromadan humör aköze pompalanmaktadır.

Endotel hücre pompa fonksiyonu Na,K-ATPaz enzimi tarafından kontrol edilen ATP enerjisi ve oksijen bağımlı bir süreçtir (Waring ve ark., 1982). Endoteldeki Na,K-ATPaz enzimine gerekli ATP enerjisi sağlanamazsa veya bikarbonat kaynakları tükenirse sıvı pompalama fonksiyonu durur (Bonanno, 2003). Klyce 1981'de hem deneysel hem de teorik olarak hipoksi sırasında oluşan laktat iyonlarının meydana getirdiği ozmotik dengesizlikten dolayı korneada şişmenin meydana geldiğini göstermiştir (Klyce, 1981). Hipoksi korneada anaerobik glikolizin artmasına, bu de laktat iyonlarının artışına yol açar. Laktik asit vücut ısısında neredeyse tamamen laktat ve hidrojen iyonu halinde bulunur. Artan kornea içi asidifikasyon önemli ölçüde bikarbonat iyonu tampon olarak kullanılarak azaltılır. Hipoksi durumunda meydana gelen fazla laktat iyonu stroma-endotel ara yüzünde ozmolaritenin artmasına ve sonucunda endotel ile aköz humör arasındaki ozmotik farkın azalmasına ve pompa fonksiyonunun durmasına yol açar. Endotel tabakasında bu ozmolarite artışını dengelemek için laktat ön kamaraya atılırken bikarbonat iyonu korneaya alınır. Sonuçta azalan bikarbonat kaynakları pompa fonksiyonunun yine azalmasıyla sonuçlanır (Klyce, 1981; Fischbarg ve Diecke, 2005). Korneada oluşan hiperozmolar ortam stromaya daha fazla su alınmasıyla

sonuçlanır. Gözler kapalı olduğunda meydana gelen oksijen azlığı sonucu benzer şekilde kornea kalınlığı artar (Leung ve ark., 2011). Aerobik yoldan yeterince ATP elde edilemediğinden anaerobik yola bağımlı hale gelinir, yeteri kadar enerji elde edebilmek için bu yolda daha fazla glikoz harcanır ve normalden daha fazla laktik asit açığa çıkar. Laktik aside bağlı artan ozmolarite nedeniyle endoteldeki iyon pompalarının etkinliği azalır. Gözler açık iken evaporasyona sekonder olarak gözyaşı filminde artan ozmolarite korneadaki sıvının epitelden GYFT'ye doğru akımı ile sonuçlanır. Gözler kapalı iken gelişen kornea kalınlığındaki artışa katkı sunan bir diğer sebep de evaporasyon kaynaklı bu hiperozmolar ortamın oluşmamasıdır (Leung ve ark., 2011).

Vurgulanması gereken diğer bir nokta kornea ödemi durumunda azalan endotel hücre sayısı ve artan su içeriği nedeniyle geriye kalan hücreler üzerindeki iş yükü artışıdır. Artmış olan kornea kalınlığı, oksijenin endotel tabakasına ulaşmak için kat etmesi gereken mesafeyi arttırmakta ve görece hipoksik bir ortama neden olmaktadır. Dolayısıyla endotel yetmezliğinin üzerine bir de yetersiz O<sub>2</sub> tedariki eklenmiş olmaktadır. Yapılan bir çalışmada transkorneal O<sub>2</sub> tedavisinin konvansiyonel tedaviye ve sistemik O<sub>2</sub> tedavisine göre katarakt cerrahisi sonrası gelişen kornea ödeminde daha hızlı bir iyileşme meydana getirdiği ve konvansiyonel tedaviye göre daha fazla endotel hücre sayısı koruduğu gösterilmiştir. Transkorneal O<sub>2</sub> tedavisinin etkili olmasında olası mekanizmalar kısmi hasarlı endotel hücrelerinin korunması, pompa fonksiyonunun iyileştirilmesi, korneaya ulaştırılan oksijenin artırılması ve oksijenin kat etmesi gereken mesafenin kornea kalınlığının daha çabuk bir şekilde azalması ile hızlıca azaltılması olarak gösterilmiştir (Sharifipour ve ark., 2015). Recupero ve ark. 33 hastanın dahil edildiği bir çalışmada postoperatif kornea ödeminde kontrol grubuna (n:21) kıyasla hiperbarik O<sub>2</sub> tedavisi alan grubun (n:12) daha iyi cevap verdiğini gözlemlemişlerdir (Recupero ve ark., 1992). Ayata ve ark. normal kornea kalınlığına sahip bireylerde hiperbarik oksijen tedavisinin etkilerini ortaya koymak için oksijen tedavisinden önce ve 120 dakikalık hiperbarik O<sub>2</sub> tedavisinden hemen sonra santral kornea kalınlığı ölçümü yapmış ve diyabetik olmayanlarda anlamlı bir azalma kaydederken diyabetiklerde anlamlı azalma meydana gelmediğini göstermişlerdir (Ayata ve ark., 2012). Hayvan çalışmaları da transkorneal oksijen tedavisinin aköz hümör oksijen basıncını arttırdığını ve ön segment hastalıklarında potansiyel faydalarını ortaya koymuştur (Jampol ve ark., 1988).

## 2.E. Pakimetri

Kornea kalınlığı indirekt olarak endotelial fonksiyonun göstergesidir (Farjo ve ark, 2018). Santralde ortalama 0.5 mm olan kornea kalınlığı periferde gidildikçe 1 mm'ye yaklaşır. Kornea kalınlığı diurnal bir ritim gösterir. Sabah erken saatlerde santral kornea kalınlığı (SKK) daha fazla iken gün içerisinde kornea kalınlığı azalır. Bunun sebebi gece kapalı olan gözkapakları nedeniyle azalmış oksijenizasyon ve sonucunda endotel hücrelerinin azalan metabolik aktiviteleridir. Gece boyunca gelişen bu korneada şişme durumu sağlıklı endotele sahip olmayan kornealarda daha belirgindir ve gün içinde giderek azalan günün erken saatlerinde bulanık görme şikâyetlerine yol açar (Farjo ve ark, 2018).

Daha önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi kornea avasküler olduğundan oksijeni atmosferden, metabolik ihtiyaçlarını ise difüzyon ile kornea çevresindeki kapillerden, aköz humörden ve gözyaşı sıvısından karşılar. Glokomlu gözlerde endotel hücreleri hasara uğramakta, buna bağlı olarak kornea içi sıvı oranı artmakta ve kornea kalınlığında artış görülmektedir (Korey ve ark., 1982). Glokomda endotel hasarının mekanizması için birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezlerden önde geleni artmış göz içi basıncının endotele direkt etkiyle bariyer fonksiyonu bozmasıdır. Normotansif glokomlu gözlerde endotel hücre sayısının normal aralıklarda olması bu hipotezi desteklemektedir (Gagnon, 1997).

Sağlıklı bir gözde göz içi basıncının kornea kalınlığı üzerine etkisi çok azdır. Göz içi basıncı stromanın GAG'larca sağlanan şişme basıncını aştığında epitel ödemi görülür. Epitel ödemi bu nedenle normal koşullarda göz içi basıncı 55 mmHg'yi geçtiğinde görülmektedir. Fakat endotel sayısı ve fonksiyonunun azaldığı durumlarda epitelyal ödem daha düşük göz içi basıncı seviyelerinde de görülebilir (Ytteborg ve Dohlman, 1965).

Kornea kalınlığını ölçüm teknikleri ultrasonik ve optik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ultrason temelli pakimetri ölçümleri optik yöntemlere göre daha eski ve klinik kullanımı daha yaygın olsa da gittikçe optik yönteme dayanan cihazlarla pakimetrik değerlendirme ön plana çıkmaya başlamıştır (Çakıcı, 2014). SKK özellikle glokom, kornea hastalıkları ve refraktif cerrahilerden önce ve sonra göz önünde bulundurulmuş önemli bir parametredir.

Günümüzde SKK ölçümünde kullanılan bazı cihazlar;

- ❖ Ön Segment Optik Koherans Tomografi (ÖS-OCT)
- ❖ Speküler Mikroskopisi (SPM)



- ❖ Slit-Lamp Pakimetri
- ❖ Kornea Topografisi
- ❖ Konfokal Mikroskopi
- ❖ Ultrason Biyomikroskobu
- ❖ Ultrasonik Pakimetre (UP)

Cihaz ölçümlerinin tekrarlanabilirliği önemlidir ve bazı çalışmalar optik cihazlarda tekrarlanabilirliğin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (Muscat ve ark., 2002; Bourges ve ark., 2009). ÖS-OCT ile UP'yi kıyaslayan çalışmalarda SKK değerleri genel olarak ÖS-OCT ile daha düşük saptanırken tekrarlanabilirlik konusunda OCT'nin daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (Garcia-Medina ve ark., 2013). Glokomlu gözlerde yapılan bir çalışmada ise UP, OCT ve SPM kıyaslanmış ve her 3 teknik arasında güçlü bir korelasyon mevcut olup, en güçlü korelasyon SPM ile OCT arasında, en zayıf korelasyon ise SPM ile UP arasında bulunmuştur (Babbar ve ark., 2017). Başka bir çalışmada SPM ile SKK değerleri UP ye göre daha düşük bulunmuştur (Çevik ve ark., 2016).

### **Ultrasonik Pakimetri (UP)**

SKK ölçümü için en sık kullanılan ve en az maliyetli olan cihaz UP olup altın standart olarak kabul edilmektedir. Ultrasonik enerji kullanılarak enerjinin alıcıya geri dönme hızı ve süresine göre kornea kalınlığının bir ölçümü elde edilir.

UP ölçümü kontakt bir yöntem olduğundan topikal anestezi gerektirir, bu nedenle kontaminasyon riski vardır. Tekrarlayan ölçümler arasında geniş değişkenlik göstermesi diğer bir dezavantajdır (Gillis ve Zeyen, 2004). Doğru ölçüm için tecrübe gerektirmesi, probun doğru yerleştirilme gerekliliği ve hastanın fiksasyon kayıpları bu tekniğin kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Ayrıca UP ile parasantral alandan yanlış ölçümler yapılabilir.

UP ile yapılan SKK ölçümü hakkında yayınlanmış çalışmaların meta-analizini yapan Doughty ve Zaman ortalama SKK değerini 545  $\mu\text{m}$  olarak bildirmişlerdir (Doughty ve Zaman, 2000). UP ile alınan SKK değerleri genellikle kontakt olmayan cihazlara göre daha yüksektir. Bu durumun muhtemel sebepleri olarak parasantralden yapılan yanlış ölçümlerin yanısıra topikal anestezi etkisi, korneanın arka yüzündeki yansımanın descemet ve ön kamara arası bir yerden oluşu gösterilmektedir (Paul ve ark., 2008; Nissen ve ark., 1991).

## **Speküler mikroskopi (SPM)**

SPM kornea katmanlarını ayırt etmek ve merkezi kornea kalınlığını ölçmek için ön ve arka kornea yüzeyinden gelen yansımaları kullanır (Khaja ve ark., 2015). Speküler mikroskoplar ayrıca endotel tabakasının in vivo olarak değerlendirilmesini sağlar. Işık korneaya yansıtılır ve optik bir ara yüzden (ör; endotel) yansıyan görüntüler yüksek büyütmelemlerle görülebilir ve sayılabilir hale getirilir.

Endotel tabakasını non-invaziv olarak incelemek için klinikte en sık kullanılan araçlar SPM ve konfokal mikroskopidir. Bu yöntemler endotelin yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile ilgili bilgi verir. Kırıcılık güçleri farklı olup düzgün ve pürüzsüz ara yüze sahip olan ortamlar (ör; endotel tabakası ile humör aköz) SPM'nin ölçüm yapabilmesine olanak verir.

SPM'de endotel yoğunluğu 4 temel teknik ile ölçülebilmektedir;

- a) Standart bir endotel ile kıyaslama metodu (karşılaştırma metodu),
- b) Hücrelerin kesişim bölgelerinin analizi (köşe metodu),
- c) Alınan görüntüdeki endotel hücrelerin sayılması metodu (çerçeve metodu),
- d) Dijital olarak çerçeve içine alınan hücrelerin merkezinin işaretlenmesi metodu (merkez metodu).

Sıralanan yöntemlerden en sık kullanılan hücre merkezlerinin işaretlenmesi metodudur, çıkan sonuç  $10^6$  ile çarpılır. Teknisyenin görüntüyü alma yeteneği ve polimegatizm oranı SPM'de tekrarlanabilirliği etkileyen en önemli faktörlerdir (Woodward ve Edelhauser, 2011).

## **Ön segment OCT (ÖS-OCT)**

OCT, korneanın katmanlarını ölçmek için yansıtılan lazer ışığının girişim modellerini kullanır (Aref ve Budenz, 2010). Yapısal bir ölçüm yaparak gerçek kornea kalınlığının ölçümünü mümkün kılar. Non-kontakt bir yöntem olduğundan kontaminasyon riski yoktur. Ayrıca hastanın başı daha stabil bir pozisyonunda olduğundan fiksasyon noktasına bakarken tekrarlayan ölçümler arasında daha az değişkenlik elde edilmesi bu yöntemi son zamanlarda daha popüler hale getirmiştir.

## 2.F. Pulmoner Sürfaktan

Pulmoner alveolar iç yüzeyde yüzey gerilimini azaltarak etkili olan bir film tabakası varlığı fikri ilk defa 1929'da pulmoner sistem dinamikleri araştırılırken ortaya atıldı (Von Neergaard, 1929). Macklin 1954'te bunu 'mukoid madde' olarak tanımladı (Macklin, 1954). Bilimsel araştırmaların ilgisini çeken bu 'mukoid madde' sonunda 1961 yılında akciğerlerde gösterildi (Klaus ve ark., 1961). Daha sonra sürfaktan adı verilen bu mukoid maddenin protein ve fosfolipitten oluştuğu saptandı ve 4 ana sürfaktan proteini (SP) tariflendi (SP- A, B, C, D). Son zamanlarda ise SP-G ve SP-H adlı iki yeni sürfaktan proteini daha keşfedilmiştir (Rausch ve ark., 2012; Schicht ve ark., 2014).

İmmünmodülatör sistem sitokinler, çöpçüler (scavengers), sinyal molekülleri ve kompleks molekül ailelerinden oluşur. Bu kompleks molekül ailelerden biri de c-lectin ailesidir (Hoppe ve Reid, 1994). Bu protein ailesi çeşitli patojenlerin hücre duvarlarında yer alan şeker moleküllerini tanır, bu nedenle Patojen Tanıma Reseptör Proteinleri olarak adlandırılırlar (Mayer ve ark., 2017). Kolektinler c-tip lektin ailesinin bir alt grubudur. Değişken derecelerde monomerlerin birleşmesiyle multimerik yapılardan oluşan bu proteinlerin esas yapıları benzerdir. Her monomer 4 bölgeden oluşmaktadır; N-terminal uçta sisteince zengin bir domain, kollajen benzeri bir domain, sarmal boyun domain ve karbonhidrat tanıyıcı domain de denilen c-tip lektin domain (Drickamer ve ark., 1986). Patojenlerin tanınması kalsiyum varlığında c-tip lektin domain sayesinde gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda bu lektin grubunun agregasyon, apoptozis, opsonizasyon, fagositoz aktivasyonu, mikrobiyal gelişimin inhibisyonu ve inflamatuvar cevabın modülasyonunda rol aldıkları gösterilmiştir (Tenner ve ark., 1989; Liu ve ark., 2015; Ghildyal ve ark., 2009; Beharka ve ark., 2002).

Bilinen c-tip lektin ailesi üyeleri mannoz bağlayıcı lektin (MBL), collectin liver-1 (CL-L1) ile böbrek kolektini-1 (CL-K1) ve sürfaktan proteinleridir (Mayer ve ark., 2017). Sürfaktan proteinleri hem kazanılmış hem de doğal immün sistemde yer alır. Pulmoner sistemle ilişkili sürfaktanın yapısı, immün ve inflamatuvar fonksiyonları, genetik varyasyonları iyi tanımlanmış iken ekstra-pulmoner sürfaktan proteinleri son zamanlarda keşfedilmiş ve günümüzde aktif araştırma alanlarından birini oluşturmaktadır (Vieira ve ark., 2017).

Pulmoner sürfaktan tip 2 alveolar hücreler tarafından üretilir. Alveolar epitel yüzeyde gerilimi azaltarak gaz değişiminin kolay bir şekilde yapılmasını sağlar, %80 lipitlerden, %20 ise SP—A, B, C, D isimli proteinlerden oluşur (Hawgood ve Clements, 1990). Alveolar hücrelerde tüm proteinler (SP- A, B, C, D) üretilirken, daha büyük hava yolu kanallarındaki submukozal ve Clara hücrelerinde de SP-A ve SP-D'nin üretildiği tespit edilmiştir (Horowitz ve ark., 1991).

Akciğerlerde SP-A ve SP-D pulmoner immün sistemde yer alır ve patojenlere karşı pulmoner sistemin ilk savunma mekanizmasını oluşturur, SP-B ve SP-C ise sürfaktanın hücrelerin yüzeyinde dağılmasından ve sürfaktan metabolizmasından sorumludur (Vieira ve ark., 2017).

Pulmoner sürfaktan, epitelyal tip 2 alveolar hücrelerde sentezlendikten sonra bu hücrelerin sitoplazmalarında yer alan lamellar cisim organellerinde depolanır ve ekzositozla salgılanır. Eskiyen sürfaktan yapıları ise yine bu hücreler tarafından endositozla ortamdan uzaklaştırılır (Rantamäki ve ark., 2011). Canlının türüne, yaşına ve sürfaktanın komponentine bağlı olarak sürfaktanın yarı ömrü birkaç saat ile 30 saat arasında değişmektedir (Ikegami ve Jobe, 1998).

Sürfaktanın temel fonksiyonu alveolün kollapsını ve fazla ekspansiyonu engellemektir. Bu fonksiyonlar sürfaktanın yüzey gerilimini düşürücü etkinliği ile mümkün olabilmektedir. Sürfaktan alveoler epiteli örten bir aköz fazdan ve hava-sıvı ara yüzde bulunan lipit fazdan oluşmaktadır. Bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı %85-90 fosfolipit, %4-7 non-polar lipitler ve %6-8 oranında biyolojik olarak aktif proteinlerden oluşmaktadır (Notter, 2000).

SP-A ve SP-D immün savunmadan (opsonizasyon, kemotaksis, oksijen radikallerinin salınması) sorumludur (Wright, 1997). Bu proteinler makrofajlardan oksijen ve nitrojen radikallerinin salınımı uyarır, ayrıca T lenfositlerin ve dendritik hücrelerin fonksiyonlarını düzenler. Görevleri nedeniyle SP-A ve SP-D'nin yapısal ve fonksiyonel özellikleri pnömoni, akut respiratuar distres sendromu (ARDS), kistik fibrozis, pulmoner interstisyel fibrozis, kronik pulmoner hastalıklar ve bronkopulmoner displazi gibi birçok pulmoner hastalıkta araştırma konusu olmuştur (Vieira ve ark., 2017).

Sürfaktan inspirasyon ve ekspirasyon döngüleri arasında basınç ve gevşeme fazlarına maruz kalır. Pulmoner SP-B ve SP-C hava-film ara yüzde inhalasyon esnasında lipitlerin bütünleşmesinde, ekspirasyonda ise uzaklaştırılmasında gereklidirler. SP-B ve SP-C'nin fosfolipitlerin hava-sıvı ara yüzde dağılmasını kolaylaştırdığı ve böylece yüzey gerilimini

azaltarak alveoelleri kollabe olmaktan koruduğu gösterilmiştir. Sürfaktanın biyofiziksel görevi alveolar epitelin yüzey gerilimini kontrol etmektir (Weaver ve Beck, 1999).

Alveoeller farklı boyutlarda olduğundan bu alveoellerin havalanması için gerekli olan hava basıncı farklıdır. Hava-sıvı ara yüzünde yüzey aktif bir ajan olmadığında Young ve Laplace kanunlarına göre çapı büyük olan alveolün yüzey gerilimi daha düşük olur. Bu nedenle aynı hava basıncına maruz kalındığında çapı daha büyük olan alveol normalden fazla havalanırken, çapı küçük olan alveol kollabe olma eğiliminde olur. Bundan dolayı farklı büyüklüklere sahip olan alveoeller farklı basınca ihtiyaç duyarlar. Sürfaktan gibi yüzey aktif ajanlar yüzey gerilimini düşürüp hem alveoellerin aynı oranda havalanmasını sağlarlar, hem de gerekli olan havalanma basıncını düşürürler (Notter, 2000). Ayrıca sürfaktan alveolar hava-film yüzeyindeki film tabakasının serum proteinlerince inaktive edilmesinin engellenmesinden, lipit döngüsünün ve metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur (Weaver ve Beck, 1999).

Ekstrapulmoner olarak sürfaktan oral kavite, beyin, sindirim sistemi ve testislerde de tespit edilmiştir (Schob ve ark., 2013; Beileke ve ark., 2015; Bruer ve ark., 2012). Madsen tarafından 2000 yılında SP-D mRNA'nın insan lakrimal glandında keşfedilmesinden sonra 2007'de Brauer tüm SP'lerin konjonktiva, kornea yüzeyi, lakrimal gland ve nazolakrimal kanal rneklelerinde varlığını göstermiştir (Madsen ve ark., 2000; Bruer ve ark., 2007a; Bruer ve ark., 2007b). Aköz humörde ise saptanmamışlardır. Bu proteinler sağlıklı kornea epitel yüzeyinde zayıf reaktivite gösterirlerken herpetik keratit ve kornea ülserasyonu varlığında lezyon etrafında güçlü reaktivite göstermişlerdir. Ayrıca keratokonuslu hastalarda epitel ve endotel tabakasında tespit edilmişlerdir (Vieira ve ark., 2017). Bhatti ve ark. 2015'te fare retinasında da bu proteinleri saptamışlardır. Retinal arter ve koroidal damar ağıyla ilişkili gibi görünen bu proteinlerin prematür retinopati ve patolojik neovaskularizasyon (NV) patogenezinde de rol aldıkları dşnlmektedir (Bhatti ve ark., 2015). SP-A negatif farelerde oksijenle indüklenmiş retinopatide NV gelişiminin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (Vieira ve ark., 2017).

## 2.G. Sürfaktan ve GYFT

GYFT'nin amacı kornea epitel yüzeyini korumak ve pürüzsüz optik bir yüzey sağlamaktır (Holly ve Lemp, 1977). Göz kırpma ile kornea yüzeyi ve göz kapakları arasında dağılan GYFT kornea yüzeyini bir nevi yağlar. GYFT'nin protein komponenti oldukça çeşitlidir ve yaklaşık protein konsantrasyonu  $7 \text{ mg/mL}^{-1}$  dir (Tiffany, 1997). Bu proteinlerden birçoğu yara iyileşmesi, inflamatuvar yanıt ve patojenlere karşı dokunun korunmasında görev alır (De Souza ve ark., 2006). Sterol esterlerinin ve balmumu esterlerinin hidrofobik doğasından dolayı non-polar lipitler hava-sıvı ara yüzde bulunamazlar. Bu nedenle polar lipitlere ihtiyaç vardır. Lipit tabakanın görevi GYFT'yi stabilize ederek yüzey gerilimini düşürmek ve GYFT'nin evaporasyonunu kontrol altında tutmaktır (Tiffany, 1997). Lipit tabaka aynı zamanda gözler kapatıldığında kapaklara su geçirmez özellik kazandırır (Rantamäki ve ark. 2011).

Akciğerdeki sürfaktan sistemine benzer şekilde yüzey aktif maddelerin gözyaşı filmi, östaki borusu ve ciltte önemli rol oynadıkları düşünülmektedir (Ridsdale ve ark., 2001). GYFT ve sürfaktan birçok benzer özellik gösterirler. Her ikisi de tiksotropik (durgunken jel gibi, karıştırıldığında visköz bir sıvı gibi davranan madde) sıvılardır (Rantamäki ve ark. 2011). GYFT kornea epitel yüzeyini örterken sürfaktan akciğer alveollerinin epitellerini örter. İkisi de -değişken oranlarda- lipit ve protein karışımından meydana gelmektedirler. Her ikisi de oldukça dinamik olup, örttükleri dokular için hayati öneme sahiptirler. Hava ile temas halinde olan yüzlerinde ise lipit tabaka barındırırlar. Hem sürfaktan hem de GYFT'nin esas bileşenleri aköz komponenttir. Aköz komponentleri çözümlü proteinleri ve metabolitleri içerir. Bu proteinler çoğunlukla dokunun savunmasında ve beslenmesinde görev alırlar. Bununla beraber bir kısım protein ise lipit tabaka ile ilişki halindedir ve film tabakanın yüzey aktif fonksiyonu için önem taşır (Rantamäki ve ark. 2011). Göz kuruluğu olan gözlerde GYFT'nin yüzey gerilimi artmıştır. Gözyaşı kırılma zamanı (break-up time (BUT)) ile yüzey gerilimi arasında ters ilişki mevcuttur (Tiffany ve ark., 1989). Yapılan bir çalışmada kuru gözü olan kişilerde GYFT'deki SP-A, B, C, D seviyeleri sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuş ve bu yüzey aktif proteinlerin kuru göz hastalarının gözyaşı sıvısında kayda değer şekilde artmasının bu proteinlerin kuru göz patofizyolojisinde yer alan inflamatuvar süreçlere cevap olabileceği öne sürülmüştür (Posa ve ark., 2018). SP-B ve SP-C hidrofobik/lipofilik yapıdadırlar ve GYFT'nin yüzeyel lipit tabakasını stabilize edip evaporasyondan korumakla sorumlu oldukları düşünülmektedir (Bräuer ve ark., 2007a). Oküler yüzeyde film tabakasının kompozisyonunu ve düzenlenmesini etkileyip yüzey

gerilimini azaltıcı etkileri olabilir. GYFT'deki lipit tabaka dinamikleri ile BUT arasında yakın bir ilişki olduğu kanıtlanırsa da lipit tabakanın evaporasyonu azaltıcı etkisi konusu henüz net olarak aydınlatılamamıştır (Rantamäki ve ark., 2013). Polar lipitler göz kırpmadan sonra gözyaşının yukarı yönlü hareketinden sorumlu olabilirler (Owens ve Phillips, 2001).

Su içerisinde yer alan hidrofilik lipitler miçel, lipozom gibi örneklerde olduğu gibi 3 boyutlu agregatlar meydana getirirler. Kompozisyonlarında, sıcaklıklarında ve iyonik güçlerinde meydana gelen küçük bir değişiklik bile bu membranların fiziksel durumunda derin değişikliklere sebep olabilir (Rantamäki ve ark., 2011).

Pulmoner sürfaktanın lipit tabakası temel olarak fosfolipitlerden meydana gelirken çoğunluğu kolesterolden oluşan non-polar lipit fraksiyonu ise az miktardadır (Veldhuizen ve ark., 1998). GYFT'de ise sürfaktanın aksine non-polar ve polar lipitlerin bir karışımı mevcuttur. Bununla beraber polar-nonpolar lipit oranı GYFT de pulmoner sürfaktandan daha önemli gibi görünmektedir (Rantamäki ve ark., 2011). Yapısal farklılıklarına rağmen bu yüzey aktif film tabakaları yüzey gerilimini düşürmektedirler. Ayrıca pulmoner sürfaktan ekspansiyonda kollapsı önlerken GYFT de benzer şekilde göz kırpmalar arasında basınç—genişleme sirkülasyonlarında rol alır. Benzer yapıları ve fonksiyonları bu sıvı tabakaların hızlı basınç—genişleme sirkülasyonları esnasında benzer davranışlar gösterdiklerini düşündürmektedir (Rantamäki ve ark., 2011).

Pulmoner sürfaktanda yer alan lipitlerin büyük kısmı fosfolipitlerdir (PL). Bu fosfolipitlerin büyük kısmı fosfatidilkolindir (PC) (yaklaşık %80). Bu PC'nin büyük kısmı DPCC (dipalmitoil PC) yapıdadır (%50). Diğer PL'ler ise %10 oranında fosfatidilgliserol (PG) ve %12 oranında fosfatidiletanolamindir (PE) (Kahn ve ark., 1995; Rantamäki ve ark., 2011). Sürfaktanda PC'lerin bir kısmı DPPC gibi disatüre iken bir kısmı da ansatüre haldedir. Sürfaktan yapısında en çok bulunan non-polar lipit ise total non-polar lipit kütesinin %80-90'ını oluşturan kolesteroldür (Veldhuizen ve ark., 1998). Daha az oranda bulunan non-polar lipitler ise kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri, ve mono-, di-, tri- açilgliserollerdir (Rantamäki ve ark., 2011). GYFT'de meibomian bezlerinden salınan lipitler çoğunlukla non-polar özelliktedir. Birçoğu kolesterol ve balmumu esterleridir, az bir kısmı ise kolesteroldür (Cwiklik, 2016). GYFT'deki polar lipitleri oluşturan PL'lerin ise kaynağı ise tam olarak aydınlatılamamıştır. Shine ve ark. ile Saville ve ark meibumda fosfolipit varlığını gösterirken Butovich ve ark. ile Chen ve ark. meibumda PL saptayamamışlardır (Saville ve ark., 2010; Shine ve McCulley, 2003; Butovich ve ark., 2008; Chen ve ark., 2010). Meibumdaki polar lipit fraksiyonu tartışmalı olmakla beraber non-polar lipitlere kıyasla oldukça küçük bir oranda

bulunduğu düşünölmektedir (Rantamäki ve ark., 2011). Polar lipitler olan PL'lerin GYFT'nin dağılması ve homojen bir tabaka oluşturması, ayrıca hava ile temas için gerekli olduğu düşünölmektedir. GYFT lipit-su karışımını stabilize etmek için sürfaktan benzeri etkinlik gösteren yağ asitleri ve yağ alkolleri içerir (Kulovesi ve ark., 2010).

GYFT'deki polar lipit komponentin tartışmalı olmasının nedenlerinden biri nispeten daha az çalışılmış olmasıdır. Bu çalışmalardan birinde üç tip pirofosfat sfingomiyelin ve 1,2-dimiristol PC bulunmuştur (Ham ve ark., 2005). Saville ve ark. 11 tip sfingomiyelin ve 13 tip PC saptamışlardır (Saville ve ark., 2011). Rantamaki ve ark. ise bol miktarda PC ve PE bildirmişlerdir (Rantamäki ve ark., 2011). Ayrıca lipit tabakada bulunan bazı non-polar lipitler (mono- ve diaçil gliserol ile serbest yağ asitleri gibi) meibumda bulunmamaktadır (Ham ve ark., 2004). Bu non-meibomian lipitlerin kaynağı kornea ve konjonktiva olabilir veya oküler yüzeyde akciğerlerde tip 2 alveoller hücreleri gibi özelleşmiş bir hücre tipi tarafından üretiliyor olabilir (Butovich, 2008).

Pulmoner sürfaktanda 4 major SP vardır; SP-A, B, C, D. Ayrıca düşük miktarda serum albümin ve IgG barındırır. SP-B ve SP-C nin oranı %1 civarındır. SP-A ve SP-D hidrofilik iken SP-B ve SP-C hidrofobiklerdir. SP-B lipitlerin karbon zincirleriyle hidrofilik bağlantılar da kurabilirken SP-C vücuttaki en hidrofobik proteinlerdendir ve bu nedenle fosfolipit yağ asidi zincirlerinin içerisine gömülmüştür. Lipit tabakası yapısının bir parçası olarak, her iki protein de lipit tabakasının biyofiziksel fonksiyonunda yer alır ve çoğunlukla fosfolipitlerle etkileşime girerler (Rantamäki ve ark., 2011). Kornea epitel yüzeyini örten mukus ve glikokaliks yapısında yer alan müsinler geniş bir protein ailesi olup (genelde transmembran özellikte) birçok tipi epitelyal yüzeyde ve GYFT de tespit edilmiştir (Inatomi ve ark., 1996; Spurr-Michaud ve ark., 2007; Mantelli ve Argueso, 2008). GYFT'nin aköz komponentinde yer alan başlıca proteinler ise lizozim, laktoferrin, GYFT lipokalinini (GYFT spesifik prealbümin), sekretuar IgA, lipofilin, IgG, serum albüminidir (Lehrer ve ark., 1998; Tiffany, 1997). GYFT'de bulunan lipokalinlerin yağ asitlerine, PL'lere, glikolipitlere, kolesterole bağlandıkları ve genelde proteaz inhibitör fonksiyon gösterdikleri, ayrıca lipit tabakadaki kontamine materyalleri uzaklaştırdığı böylece lipit tabakanın stabilizasyonunda rol aldıkları gösterilmiştir (Glasgow ve ark., 1995). Ayrıca lipokalinlerin yüzey aktif ajanlar olup hava-sıvı ara yüzde yüzey gerilimini azalttığı gösterilmiştir (Glasgow ve ark., 2010). Bu özellikleri ile SP'lere benzemektedirler.



Lipit tabaka hem pulmoner sürfaktanda hem de GYFT'de önemli roller üstlenmektedir. Pulmoner sürfaktan esasen fosfolipitlerden oluşan polar lipit içerirken %4-7 oranında non-polar lipit barındırır (Notter, 2000). GYFT ise pulmoner sürfaktana oranla daha fazla oranda non-polar lipit içerir. Her ikisi de yüzey aktif ajanlar olarak hareket etmelerine rağmen bileşenlerin farklılığı lipit tabakanın organizasyonunda farklılığa yol açar (Rantamäki ve ark., 2011). Pulmoner sürfaktan ve GYFT üzerini örttükları dokularda fonksiyonlarını yerine getirirken dinamik bir hareket içerisinde dirler. Basınç ile gevşeme fazları arasında lipit komponentleri kimyasal yapılarına, karbon zincir uzunluklarına, polaritelerine, zincir sertliğine ve kesit alanlarına göre yeniden düzenlenmeye uğrarlar. Pulmoner sürfaktan ve GYFT'nin lipit tabakaları viskoelastik sıvılar olarak düşünülebilir. Bu nedenle lipit kompozisyonları yanısıra basınç hızı da vizkositelerini etkiler (Rantamäki ve ark., 2011).

GYFT'nin aköz ve lipit tabakasinda, lipit tabakasının özelliklerini etkileyen proteinler bulunur. Bu proteinlerin işlevleri tam olarak bilinmese de muhtemelen lipitlerin resirkülasyonunda ve hareketlerinde önemli bir yer tutmaktadırlar (Setälä ve ark., 2011; Rantamäki ve ark., 2011).

Lipokalinler, lipofilin, PLTP ve yüzey aktif ajanlar olan SP'ler gibi lipit ile etkileşime giren bazı proteinler her iki yüzey sıvısında da bulunmaktadır (Albers ve ark., 1995; Jauhiainen ve ark., 2005; Jiang ve ark., 1998). GYFT her göz kırpmaya hareketi ile birlikte oküler yüzeyde pürüzsüz ve devamlı bir şekilde yayılmalıdır. Bu durum kanaliküler sistemde gözyaşı filminin akımını kolaylaştırmak için sabit bir düşük yüzey gerilimi varlığına bağlıdır ki bu da kanaliküler sürfaktanlar ile sürdürülüp düzenleniyor olabilir. Yüzey geriliminin düşürülmesi film tabakasının damlalar halinde değil de sürekli bir şekilde akmasını mümkün kılar. SP'lerin lakrimal drenaj sisteminde film akımına yardımcı olması yanı sıra akım oranını da düzenliyor olması olasıdır (Ali ve Paulsen, 2019). Lipit bazlı terapiler GYFT'yi daha iyi taklit ettiği için son zamanlarda özellikle kuru göz tedavisinde su bazlı suni gözyaşı damlalarına alternatif olarak yoğun çalışma alanı bulmuştur (Garrigue ve ark., 2017). Endojen lipit sekresyonu yetersizliğinde ekzojen lipit içeren göz damlalarının evaporatif kuru göz tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir (Simmons ve ark., 2015; Maissa ve ark., 2012).

## 2.H. Na,K-ATPaz ile Lipit İlişkisi

Endotel tabakası korneanın hangi ölçüde hidrate olacağından sorumludur. Bu tabakanın çalışma prensibi için en kabul gören görüş ‘pompala-sızdır’ mekanizmasıdır. Bu mekanizmaya göre endotel hücrelerinin aktif transport işlevi ‘pompala’, stromal şişme basıncı ise ‘sızdır’ bileşenini oluşturmaktadır. Pompa fonksiyonu için Na,K-ATPaz ve karbonik anhidraz enzim aktiviteleri gereklidir (Bonanno, 2003).

Endotel hücrelerinde pompa fonksiyonu için aktif katyon transportu, özellikle Na,K-ATPaz enzimi aracılığıyla yapılmaktadır. Bu pompa fonksiyonları sayesinde aköz hümör ile stroma arasında bir potansiyel fark meydana gelmektedir. Na,K-ATPaz enzimleri plazma membranında yerleşmişken, HCO<sub>3</sub> bağımlı ATPaz enzimleri mitokondride yerleşmişlerdir. Plazma membranı hücrelerin etrafında bulunup selektif olarak çift yönlü difüzyona izin verirken, bir yandan da özelleşmiş proteinler ile (iyon kanalları, iyon pompaları, taşıyıcı proteinler) aktif taşıma mekanizmalarına sahiptir. Bu taşıyıcı mekanizmalar fosfoglisid, sfingolipid ve fosfolipidlerden oluşan bir lipid çift tabaka içerisinde veya yüzeyinde bulunurlar. Plazma membranı hücre içi ve dışında elektriksel bir potansiyel fark oluşmasını sağlar (Forrester ve ark., 2016). Lipit dinamikleri enzimatik fonksiyonlar için gereklidir. Biyolojik membranlarda yer alan integral proteinler ve lipitler birbirlerini etkilerler (Cornelius ve ark., 2015). Membranlar lipit ağırlıklıdır ve yumuşaktır, proteinlerin lateral pozisyonlarının değişimine ve konformasyonel değişiklikler sırasında transmembran domainlerin farklı şekillere uyum sağlamasına izin verirler. Akışkanlık, lipitlerin önemli bir özelliğidir ve integral proteinlerin optimal aktivitesini için gereklidir. Hücre zarında akışkanlık, belirli bir oranda doymamış fosfolipit açıl zincirleri ve kolesterol mevcudiyeti ile sağlanır. Membranlar, esasen, çeşitli proteinlerin diferansiyel fonksiyonları için önemli olan lipit alanlarına ayrılmış yüksek yapılandırılmış akışkanlardır (Cornelius, 2001).

Çift tabakalı hücre membranında yer alan proteinlerin fonksiyonları iyi bir şekilde tanımlanmış olmasına rağmen maddeler arası spesifik etkileşimler, özellikle de moleküler düzeyde lipit-protein spesifik etkileşimleri, membran protein kristalizasyonu yapılabilmesi sonrası son dekatlarda önem kazanıp incelenmeye başlanmıştır. Na,K-ATPaz enzimi hemen hemen bütün hayvan hücrelerinin plazma zarında bulunan P2 tipi bir ATPaz'dır. P2 tip ATPaz'ların moleküler aktivitesi hem fiziksel hem de kimyasal olarak lipit çevreden etkilenmektedir. Na,K-ATPaz enziminin ATP ile aktivasyonunun çift tabakalı yapıdaki

bükülme sertliğini azalttığı gösterilmiştir (Cornelius ve ark., 2015). Na,K-ATPaz, sulu ortama maruz kalan ve öncelikle membranın lipit bileşenleri ile temas eden domainlerden oluşur (Rigos ve ark., 2006). Enzimde Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları elektrokimyasal gradyanta göre plazma membranını geçmektedirler. Hidrolize edilen her ATP molekülü için 3 adet Na<sup>+</sup> iyonu hücre dışına pompalanırken 2 adet K<sup>+</sup> iyonu içeri alınmaktadır (Habeck ve ark., 2015). Na,K-ATPaz enziminde Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonlarının transportu enzimin E1 ve E2 adlı iki temel konformasyonu arasındaki siklus tarafınca düzenlenir. E1 hücre içine dönük olup Na<sup>+</sup> iyonuna afinitesi yüksek iken, E2 hücre dışı ortama açıktır ve K<sup>+</sup> iyonuna afinitesi yüksektir (Apell, 2004). Sodyum pompası alfa ve beta subünitlerden oluşan heterodimer bir yapıya sahiptir. Alfa subünit üç adet intraselüler domainden oluşan bir yapı olup iyonun bağlandığı, ATP nin hidrolizinin olduğu yeri (Jorgensen ve ark., 2003).  $\beta$  subünit ise bir şaperon gibi davranır, K<sup>+</sup> iyonlarına afinitesi vardır (Geering, 2001).

Na,K-ATPaz'ın termal stabilitesi ve aktivitesi çevresindeki fosfolipit tabakadan etkilenir. Lipit bileşimi, Na,K-ATPaz'ın molar aktivitesini 10 kat değiştirebilir. Enzim üzerindeki stimülatör ve inhibitör etkiler farklı mekanizmalar ile gerçekleşmektedir. Farklı bağlanma noktaları farklı aktivitelerin indüklenmesine yol açmaktadır (Habeck ve ark., 2015). Özellikle enzimin stabilitesi fosfatidilserin (PS) ve kolesterol ile yakın ilişki halindedir (Haviv ve ark., 2007). Bu lipitlerin birlikte varlığı Na,K-ATPaz'ın stabilizasyonu indükler. Poliansatüre nötral lipitlerin Na,K-ATPaz enzimini stimüle ettikleri bilinirken, yapılan son çalışmalar satüre ve poliansatüre açıl zincirlerinin karışık olduğu lipitlerin mono- ve di-ansatüre lipitlere göre stimülatör etkinliğinin daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Satüre PC ve sfingomiyelin ise kolesterol varlığında Na,K-ATPaz'ı inhibe eder. Bu inhibitör etki temel olarak kolesterolün varlığına bağlıdır. (Habeck ve ark., 2015).

### 3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 01.03.2019-01.07.2019 tarihleri arasında katarakt tanısı alıp fakoemülsifikasyon ve katlanabilir göz içi mercek implantasyonu ameliyatı yapılan ve kornea ödemi gelişmeyen 35 hastanın 35 gözü ile kornea ödemi gelişen 66 hastanın 66 gözü dahil edildi. Çalışma için Van YYÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Tarih: 13.11.2018 Sayı:09)'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı ve Helsinki Deklarasyonu'na uygun bir şekilde yürütüldü.

#### 3.A. Hasta Seçimi

*Çalışmaya dahil edilme kriterleri;*

- Senil kataraktı olup, korneası şeffaf olan ve komplike olmayan fakoemülsifikasyon ve kapsül içine göz içi mercek implantasyonu cerrahisi geçiren hastalar

*Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;*

- 18 yaş altı hastalar,
- Kornea patolojisi olan (skar vb.) hastalar,
- Katarakt cerrahi tekniği olarak fakoemülsifikasyon dışı (ekstrakapsüler veya intrakapsüler katarakt ekstraksiyonu gibi) yöntem kullanılan hastalar,
- Göz içi mercek implante edilmeyen (afaki) veya kapsül içine implante edilmeyen (ön kamara / skleral fiksasyonlu / iris kıskaçlı lens implantasyonu yapılan) hastalar,
- Kornea anomalilerine predispozan olabilecek sistemik kollajen doku hastalığı olan hastalar ile şüpheli veya aşikâr kornea ektazisi (keratokonus, pellusid marjinal dejenerasyon vb.) olan hastalar,
- Travmaya bağlı katarakt gelişen hastalar,
- Aktif veya kronik üveit bulgusu olan hastalar,
- Kornea endotel hastalığı (Fuchs' distrofisi vb.) olan hastalar,
- Kombine cerrahi (fakoemülsifikasyon ve trabekülektomi gibi) uygulanan hastalar,

- Cerrahi sırasında komplikasyon (arka kapsül yırtılması, vitreus kaybı, Descemet dekolmanı vb.) meydana gelen hastalar

### **3.B. Hastaların Muayenesi**

Hastaların yaşı, cinsiyeti kaydedildi ve detaylı anamnezi alındı. Hastalara düzeltilmemiş ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği, ön ve arka segment muayeneleri, göz içi basıncı ölçümünü içeren tam bir oftalmolojik muayene ile katarakt cerrahisi ve GİL implantasyonu için gerekli olan göz içi mercek gücü tespiti, santral kornea kalınlığı ve endotel sayımı ölçümleri yapıldı. Cerrahiden 1 gün önce pakimetri ölçümleri sırasıyla ön segment OCT (Spectralis® OCT, Heidelberg Mühendislik, Heidelberg, Almanya), SPM (Tomey, EM-300, Japonya) ve UP (Quantel Aviso, Quantel Medical, Axis Nano™ Fransa) ile yapıldı. SPM ile pakimetri ölçümü ile beraber endotel hücre sayımı da gerçekleştirildi.

Cerrahiden 1 saat önce hastaların ameliyat edilecek gözlerine 5'er dakika arayla 3'er defa tropikamid damla (Tropamid %1 forte, Bilim İlaç, Türkiye) ve fenilefrin damla (Mydfrin, Novartis, İsviçre) damlatıldı. Cerrahiden 15 dk önce lidokain ve epinefrin içeren Jetokain (Adeka İlaç, Türkiye) 3 cc ve bupivakain (Buvasin %0,5 flakon, Vem İlaç, Türkiye) 1 cc karışımı alt nazal kadranda tenon altı (subtenon) bölgeye enjekte edilerek oküler anestezi ve akinezi sağlandı. Her bir ameliyat tecrübeli 4 cerrahtan biri tarafından yapıldı.

Fakoemülsifikasyon 2.4 mm kesilerden ÖK'ya girilerek, koheziv ve dispersif özellikteki viskoelastik maddeler (sırasıyla Healon ve Healon Endocoat, Abbott Lab, ABD) yardımıyla gerçekleştirildi. Kapsül içine katlanabilen göz içi mercek (Alcon SA60AT, Alcon Lab., ABD) implante edildi. Ön kamaraya 0,1 cc 10 mg/ml sefuroksim aksetil (Cefaks, Deva İlaç, Türkiye) verildi. Kesi yerleri laktatlı Ringer solüsyonu (Polifarma İlaç, Türkiye) ile ödemlendirilerek yara sızdırmazlığı sağlandı. Göz steril spanç ile kapatılarak operasyon sonlandırıldı. Cerrahi sonrası prednizolon damla (Norsol, Bilim İlaç, Türkiye) günde 6 defa ve ofloksasin damla (Exocin, Allergan, İrlanda) günde 6 defa reçete edildi.

SKK ölçümlerinde öncelikle non-kontakt cihazlar ile ölçüm yapıldı (OCT, SPM, UP sıralaması olacak şekilde çekim sırası standardize edildi). OCT ve SPM ile güvenilir 3'er çekim yapıp ortalama değer alınırken UP'de güvenilir olan 10 değerın ortalaması alındı. Çekim aralarında hastalardan gözlerini kırpmaları istendi. OCT ve SPM ölçümlerinin her biri deneyimli birer teknisyen tarafından gerçekleştirilirken, UP ölçümleri tek bir doktor (T.A.) tarafından gerçekleştirildi. Hastanın her başvurusunda tam bir oftalmolojik muayenenin

yanısıra bu cihazlar ile ölçümler ameliyattan önceki gün ve ameliyattan sonra 1.gün, 1. hafta ve 2. hafta takiplerinde aşağıdaki gibi alındı.

OCT (Spectralis® OCT, Heidelberg, Almanya) cihazında başı sabitlenen hastalardan düz bakmaları istendikten sonra fiksasyon sağlandı ve opere edilecek/edilen gözün korneasının santralinden geçecek şekilde (rezolüsyonu X aksında 10.84 µm/piksel Z aksında ise 3.87 µm/pixel) seri çekimler yapıldı. Elde edilen verilerden ölçümler tek bir doktor tarafından alındı ve ortalaması alındı (Resim 1.).

SPM (Tomey, EM-300, Japonya) cihazında başı sabitlenen hastalardan düz bakmaları istendikten sonra fiksasyon sağlandı ve opere edilecek/edilen gözün korneasının santralinden geçecek şekilde çerçeve yöntemi ile alınan karelerden otomatik olarak elde edilen pakimetri ve endotel sayısı değerleri kaydedildi (Resim 2.).

UP (Quantel Aviso, Quantel Medical, Axis Nano™ Fransa) ölçümlerinde rahat bir koltuğa oturtulan hastaya bir damla proparakain içeren topikal anestezi damla (Alcaine, Alcon Lab, ABD) damlatıldıktan 1 dk sonra hastadan düz bir şekilde uzaktaki bir hedefe bakması istendi. Prob ucunun tam olarak kornea santraline değdirilmesine özen gösterilerek ve korneaya baskı yapmayacak şekilde seri ölçümler gerçekleştirildi. Prob ucu her hasta için ölçüm öncesi dezenfekte edildi.

### **3.C. Tedavi Planlaması**

Katarakt cerrahisinden hemen sonra bütün hastalara topikal steroid damla (Norsol damla, Bilim İlaç, Türkiye) 6x1 ve topikal antibiyotik damla (Exocin damla, Allergan, İrlanda) 6x1 şeklinde reçete edildi. Katarakt cerrahisinden 1 gün sonra muayene edilen hastalardan kornea ödemi varlığı dışında komplikasyonu (DMD, GİL desantralizasyonu, endoftalmi veya endoftalmi şüphesi, ÖK'da vitreus varlığı, göz içi basıncı yüksekliği vb.) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Pakimetri ve endotel sayısı ölçümü yapıldı.

Çalışmaya dahil etme kriterlerine sahip olan ve korneası şeffaf olan hastalar kontrol grubu olarak seçildi (Grup 1).

Çalışmaya dahil etme kriterlerine sahip olan ve kornea ödemi olan hastalara steril damlalıkta %3'lük sodyum klorür hazırlandı ve günde 5 defa kullanması tembihlendi (Grup 2).

Çalışmaya dahil etme kriterlerine sahip olan ve kornea ödemi olan Grup 3'teki hastalara sürfaktan damla hazırlandı ve günde 5 defa kullanması tembihlendi. Sürfaktan içeren süspansiyon soğuk zincir kurallarına uygun bir şekilde deneyimli bir sağlık personeli tarafından

30 mg/ml (2 ml'lik damlalık) olacak şekilde steril damlalığa kondu. Kullanılan sürfaktanın içeriğini %99'u fosfolipit (toplam fosfolipit içeriğinin yaklaşık %70'i PC), %1 oranında ise düşük molekül ağırlıklı hidrofobik proteinler (SP-B ve SP-C) içermekte idi (Curosurf 120 mg/1,5 ml, Chiesi, İtalya). İzotonik bir solüsyon olan süspansiyonun sulandırılması da yine izotonik (%0,9 NaCl) sıvı ile yapıldı.

Grup 1'de 35 göz, grup 2'de 33 göz ve grup 3'te 33 göz olmak üzere toplam 101 hastanın 101 gözü değerlendirmeye alındı. Grup 2 ve 3'teki hastalar gruplara rastgele dahil edildi.

### **3.D. İstatistik**

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Cihazlar arası uyumu belirlemek için ayrı ayrı sınıf içi korelasyon katsayısı (Intraclass correlation) hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:17) istatistik paket programı kullanılmıştır.

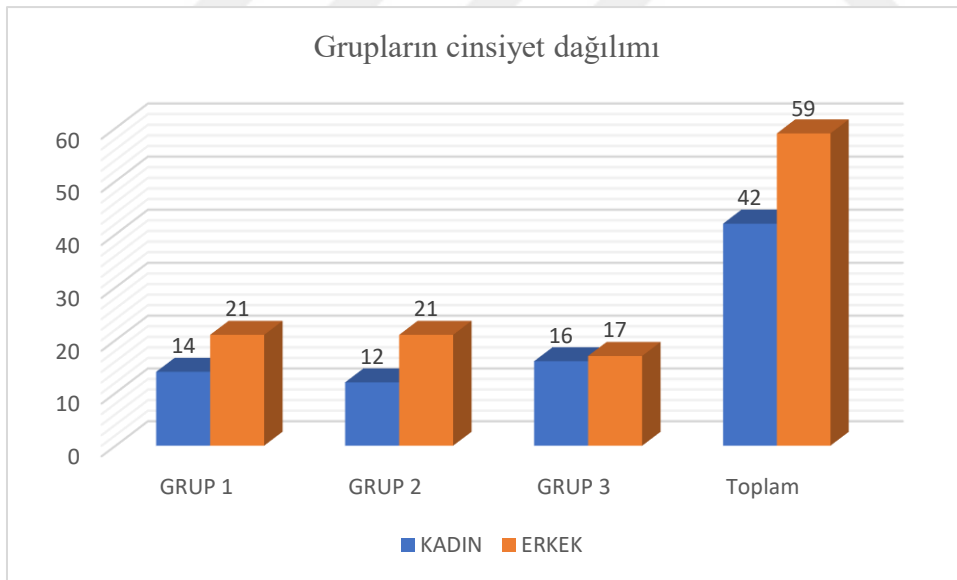
#### 4. SONUÇLAR

Çalışmaya alınan bütün hastaların ortalama yaşı  $68.67 \pm 9.69$  (min: 48, max:92) yıl idi. Grup 1’de ortalama yaş  $63.05 \pm 10.14$ , grup 2’de ortalama yaş  $68.63 \pm 6.77$ , grup 3’te ise ortalama yaş  $74.66 \pm 8.19$  idi. Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. (Tablo 1)

Grup	Sayı	Ort. Yaş (yıl)	Min	Max	p
1	35	$63,06 \pm 10,14$	48	83	<b>Grup 1-2: 0,025</b>
2	33	$68,64 \pm 6,77$	58	80	
3	33	$74,67 \pm 8,19$	58	92	<b>Grup 2-3: 0,001</b>
Toplam	101	$68,67 \pm 9,7$	48	92	<b>Grup 1-3: 0,015</b>

Tablo 1. Grupların yaş dağılımı (Ort. Yaş: Ortalama Yaş, Min: Minimum, Max: Maksimum)

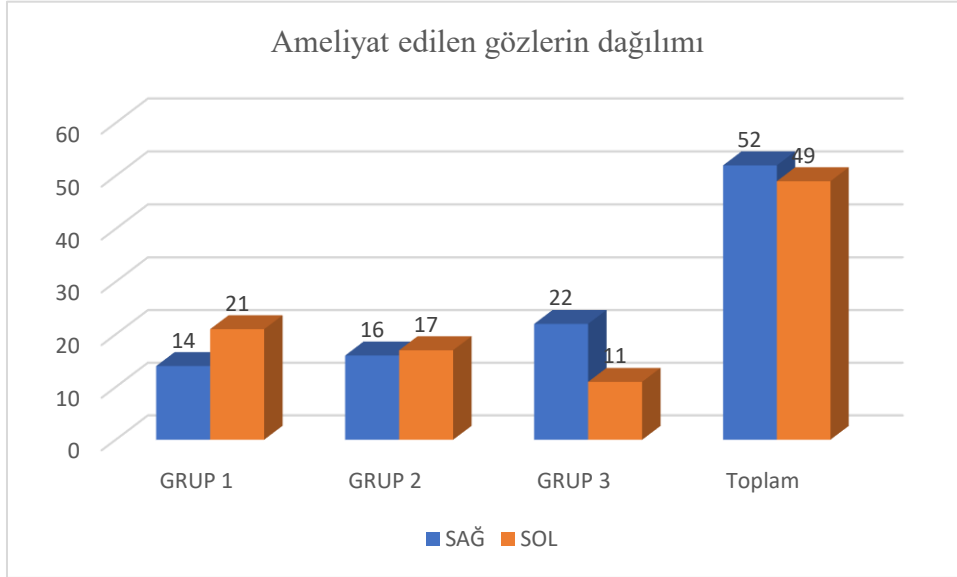
Toplam 101 gözün 42 (%41,6)’si kadınlara, 59 (%58,4)’u erkeklere ait idi (Grafik 1). Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı (p: 0,598).



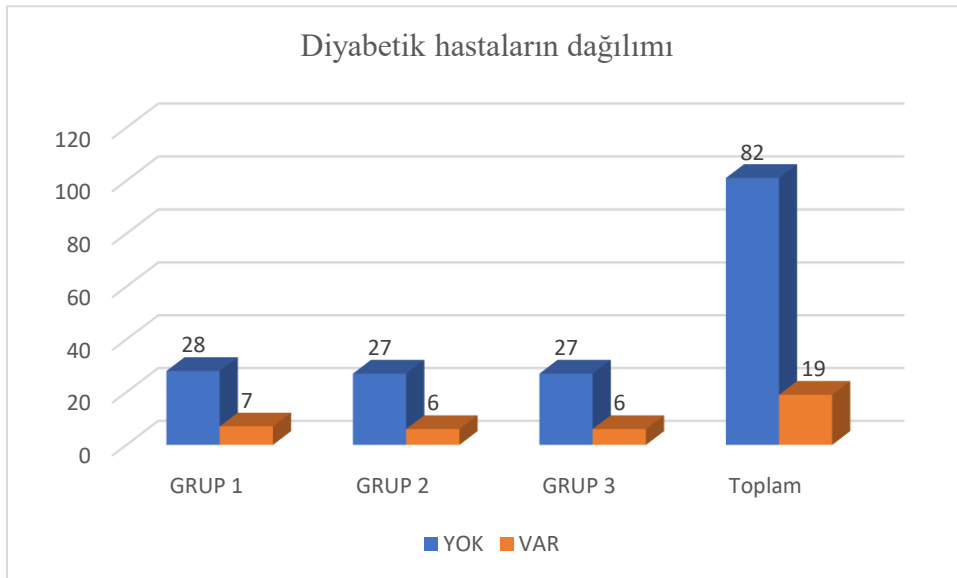
Grafik 1. Cinsiyetin gruplar arasında dağılımı



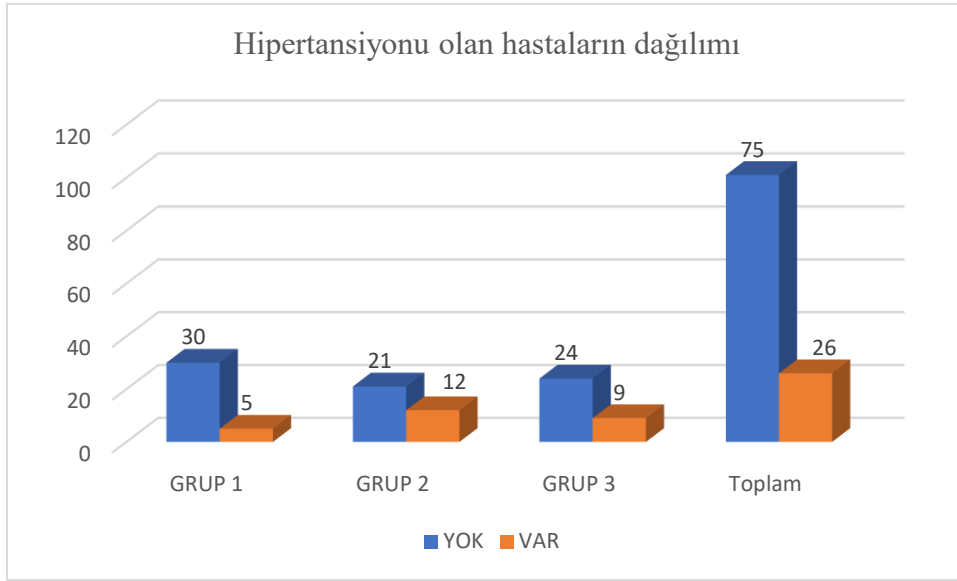
Çalışmaya alınan sağ ve sol gözler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ( $p: 0,083$ ) (Grafik 2). Gruplar arasında diyabet, hipertansiyon ve glokomu olan hastaların dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu (Sırasıyla:  $p: 0,976$ ,  $p:0,113$ ,  $p:0,758$ ) (Grafik 3,4,5).



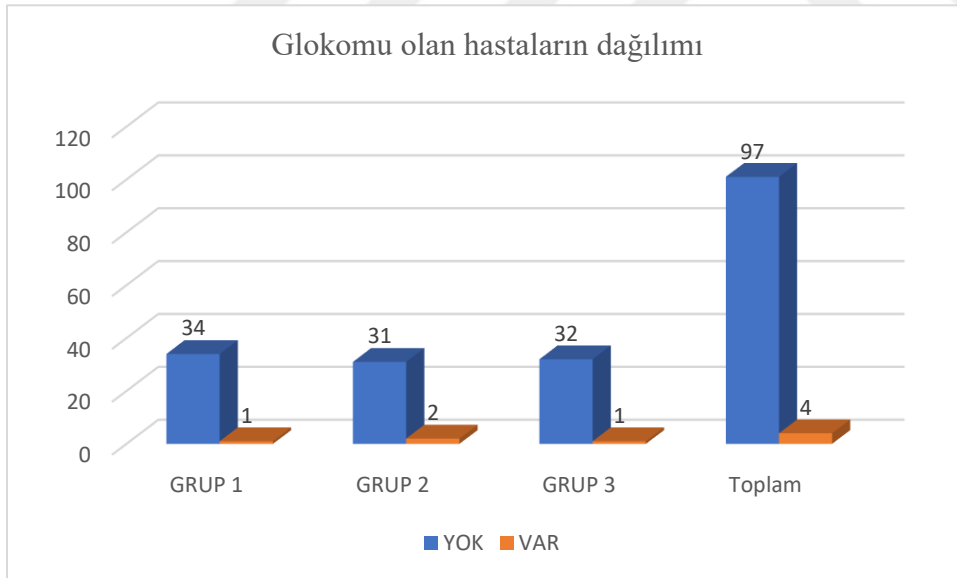
Grafik 2. Ameliyat edilen sağ-sol gözlerin gruplar arasında dağılımı



Grafik 3. Diyabetik hastaların gruplar arasında dağılımı

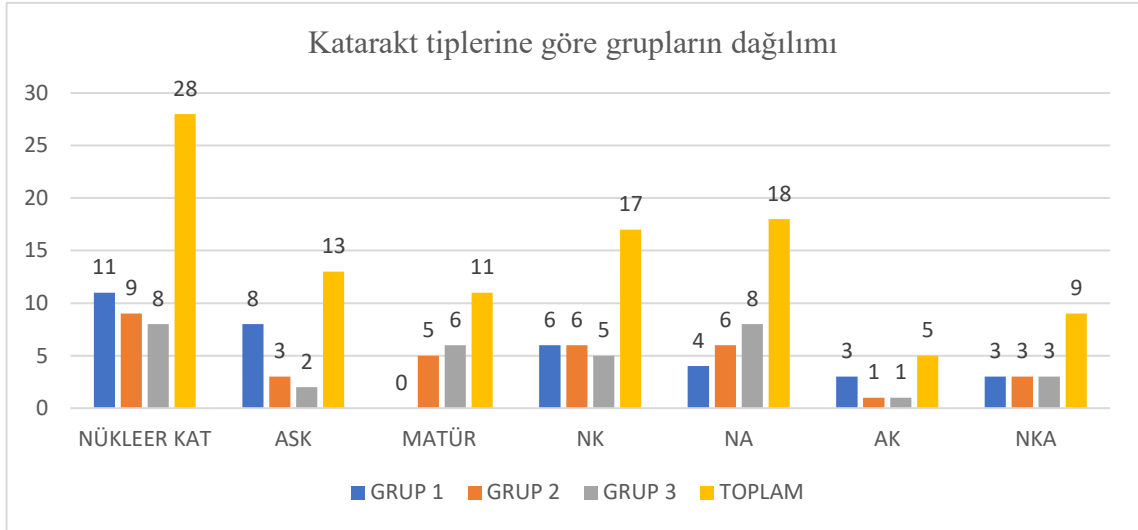


*Grafik 4. Hipertansiyonu olan hastaların gruplar arasında dağılımı*



*Grafik 5. Glokomu olan hastaların gruplar arasında dağılımı*

Katarakt tiplerine göre dağılımda her 3 grupta ve toplamda en fazla görülen katarakt yalnız nükleer kataraktın olduğu tip idi. Toplamda en az görülen katarakt tipi ise arka subkapsüler katarakt ve kortikal kataraktın birlikte bulunduğu tip idi. (Grafik 6)



(ASK: Arka Subkapsüler Katarakt, Matür: Matür katarakt, NK: Nükleer ve Kortikal katarakt, NA: Nükleer katarakt ve Arka subkapsüler katarakt, AK: Arka subkapsüler katarakt ve Kortikal katarakt, NKA: Nükleer katarakt, Kortikal katarakt ve Arka subkapsüler katarakt).

Grafik 6. Katarakt tiplerinin gruplar arasında dağılımı

Ameliyattan önce ortalama SKK açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

	Grup	Sayı	Ort. SKK	Min ( $\mu\text{m}$ )	Max ( $\mu\text{m}$ )	p
UP	1	35	524,49 $\pm$ 27,71	454	573	Grup 1-2: 0,999
	2	33	525,36 $\pm$ 32,13	462	575	Grup 2-3: 0,999
	3	33	523,76 $\pm$ 34,97	454	599	Grup 1-3: 0,999
	Toplam	101	524,53 $\pm$ 31,35	454	599	
SPM	1	35	497,54 $\pm$ 26,7	435	556	Grup 1-2: 0,999
	2	33	499,64 $\pm$ 29,01	438	544	Grup 2-3: 0,999
	3	33	505,70 $\pm$ 34,31	429	567	Grup 1-3: 0,801
	Toplam	101	500,89 $\pm$ 30,01	429	567	
OCT	1	35	526,57 $\pm$ 28,12	475	593	Grup 1-2: 0,999
	2	33	522,45 $\pm$ 31,89	460	585	Grup 2-3: 0,999
	3	33	524,67 $\pm$ 32,35	460	604	Grup 1-3: 0,999
	Toplam	101	524,60 $\pm$ 30,53	460	604	

Tablo 2. Ameliyattan önce grupların ortalama SKK değerleri (Ort. SKK: Ortalama santral kornea kalınlığı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ameliyattan sonra 1. günde ortalama SKK grup 1’de diğer iki gruba göre istatistiksel olarak daha düşük iken grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

	Grup	Sayı	Ort. SKK	Min( $\mu$ m)	Max( $\mu$ m)	p
UP	1	32	551,34 $\pm$ 34,27	486	624	Grup 1-2: 0,001
	2	7	625 $\pm$ 72,51	543	770	Grup 2-3: 0,332
	3	16	592,31 $\pm$ 48,15	502	664	Grup 1-3: 0,012
	Toplam	55	572,63 $\pm$ 51,39	486	770	
SPM	1	35	527 $\pm$ 33,91	471	600	Grup 1-2: 0,015
	2	8	595,37 $\pm$ 60,71	522	676	Grup 2-3: 0,999
	3	21	608,14 $\pm$ 88,05	455	834	Grup 1-3: 0,001
	Toplam	64	562,17 $\pm$ 70,87	455	834	
OCT	1	35	562,05 $\pm$ 42,51	481	718	Grup 1-2: 0,001
	2	33	717,33 $\pm$ 105,15	567	921	Grup 2-3: 0,89
	3	33	694 $\pm$ 109,68	509	893	Grup 1-3: 0,001
	Toplam	101	655,9 $\pm$ 113,17	481	921	

Tablo 3. Ameliyattan sonra 1.günde grupların ortalama SKK değerleri (Ort. SKK: Ortalama santral kornea kalınlığı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ameliyattan sonra 7. günde ortalama SKK ölçümü açısından tüm ölçüm yöntemlerinde grup 2’de kornea kalınlığı diğer iki gruptan daha yüksek saptandı. Bu fark grup 1 ve 2 arasında anlamlı düzeyde iken, grup 1 ve 3 arasında ise anlamlı fark yoktu. Grup 2 ve 3 arasında UP ve SPM’de anlamlı fark yok iken, OCT’de anlamlı fark vardı (Tablo 4).

	Grup	Sayı	Ort. SKK	Min( $\mu\text{m}$ )	Max( $\mu\text{m}$ )	p
UP	1	35	529 $\pm$ 25,62	478	583	Grup 1-2: 0,001
	2	23	570,39 $\pm$ 45,18	478	689	Grup 2-3: 0,236
	3	33	551,21 $\pm$ 47,20	445	670	Grup 1-3: 0,07
	Toplam	91	547,51 $\pm$ 42,56	445	689	
SPM	1	35	506,31 $\pm$ 30,49	449	577	Grup 1-2: 0,007
	2	20	559,75 $\pm$ 101,45	464	961	Grup 2-3: 0,503
	3	33	535,96 $\pm$ 50,57	413	644	Grup 1-3: 0,137
	Toplam	88	529,57 $\pm$ 63,2	413	961	
OCT	1	35	532,57 $\pm$ 30,34	478	606	Grup 1-2: 0,001
	2	33	644,09 $\pm$ 128,24	482	950	Grup 2-3: 0,001
	3	33	556,57 $\pm$ 48,31	447	681	Grup 1-3: 0,663
	Toplam	101	576,85 $\pm$ 92,93	447	950	

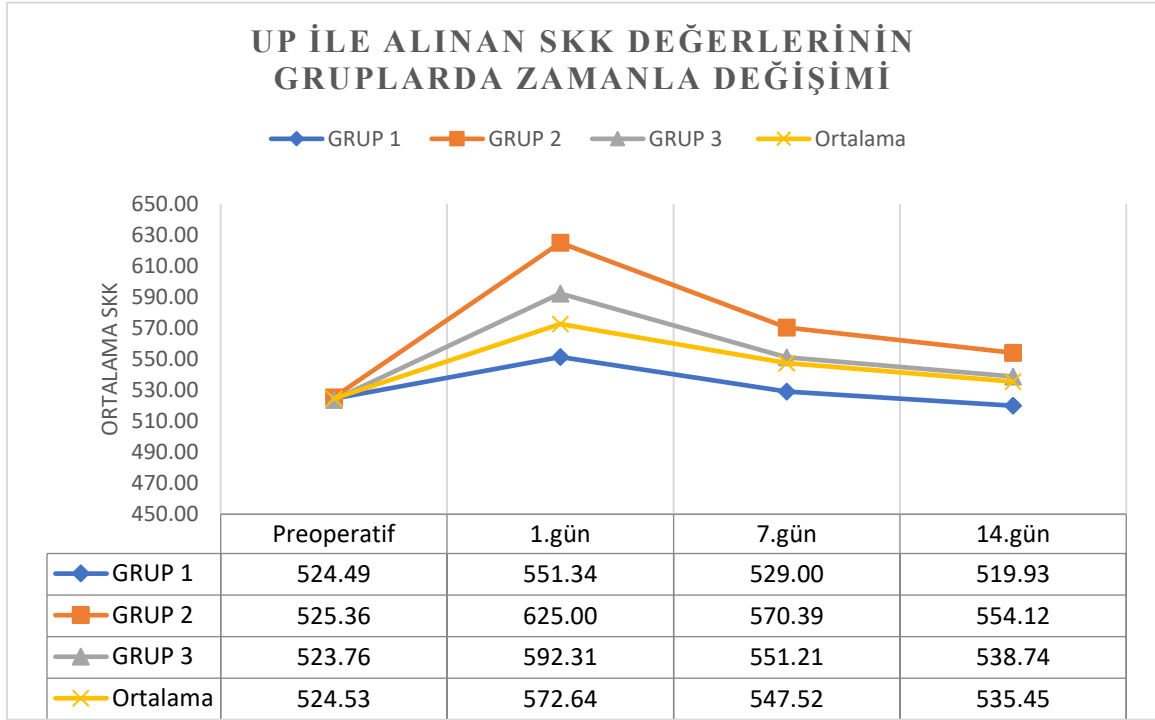
Tablo 4. Ameliyattan sonra 7.günde grupların ortalama SKK değerleri (Ort. SKK: Ortalama santral kornea kalınlığı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ameliyattan sonra 14. günde ortalama SKK ölçümü açısından tüm ölçüm yöntemleriyle grup 2’de kornea kalınlığı diğer iki gruptan daha yüksek saptandı. Bu fark grup 1 ve 2 arasında anlamlı iken, grup 1 ve 3 arasında anlamlı değildi. Grup 2 ve 3 arasında UP ve SPM’de anlamlı fark yok iken, OCT’de anlamlı fark vardı (Tablo 5).

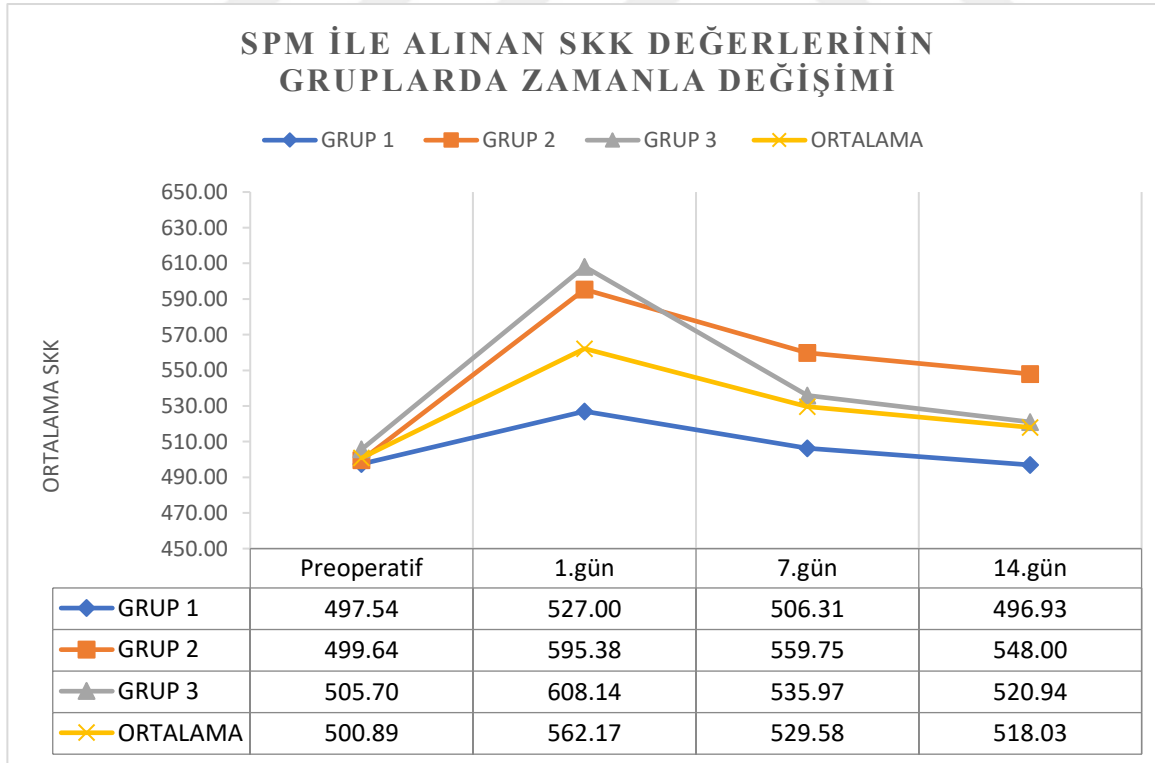
	Grup	Sayı	Ort. SKK	Min( $\mu$ m)	Max( $\mu$ m)	p
UP	1	27	519,92±20,63	478	560	Grup 1-2: 0,008
	2	17	554,11±44,97	462	645	Grup 2-3: 0,468
	3	31	538,74±39,77	482	652	Grup 1-3: 0,144
	Toplam	75	535,45±37,42	462	652	
SPM	1	27	496,92±28,65	444	555	Grup 1-2: 0,009
	2	16	548±93,74	442	857	Grup 2-3: 0,299
	3	31	520,93±38,31	444	621	Grup 1-3: 0,264
	Toplam	74	518,02±55,37	442	857	
OCT	1	27	522,14±27,89	479	576	Grup 1-2: 0,001
	2	22	606,86±114,71	469	948	Grup 2-3: 0,006
	3	31	547,83±39,03	475	673	Grup 1-3: 0,442
	Toplam	80	555,4±73,96	469	948	

Tablo 5. Ameliyattan sonra 14.günde grupların ortalama SKK değerleri (Ort. SKK: Ortalama santral kornea kalınlığı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ortalama SKK değerlerinin ölçüm yöntemlerine göre gruplardaki zamanla değişimi grafik 7,8 ve 9’da verilmiştir.

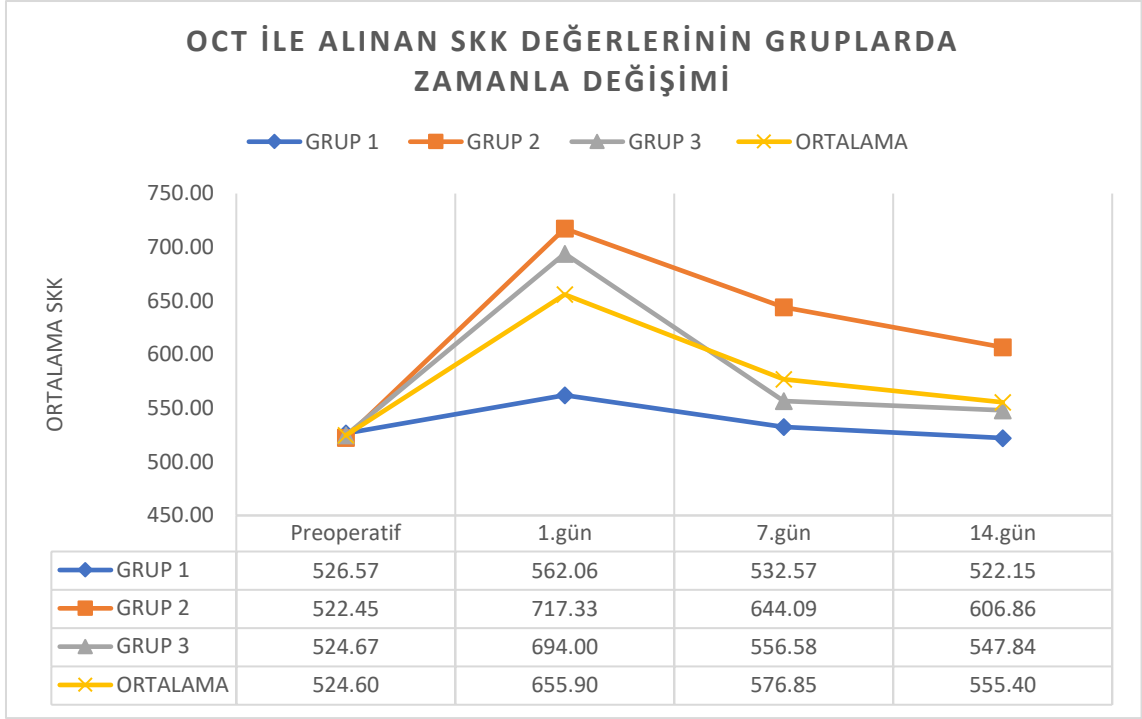


Grafik 7. UP ile alınan SKK değerlerinin gruplarda zamanla değişimi

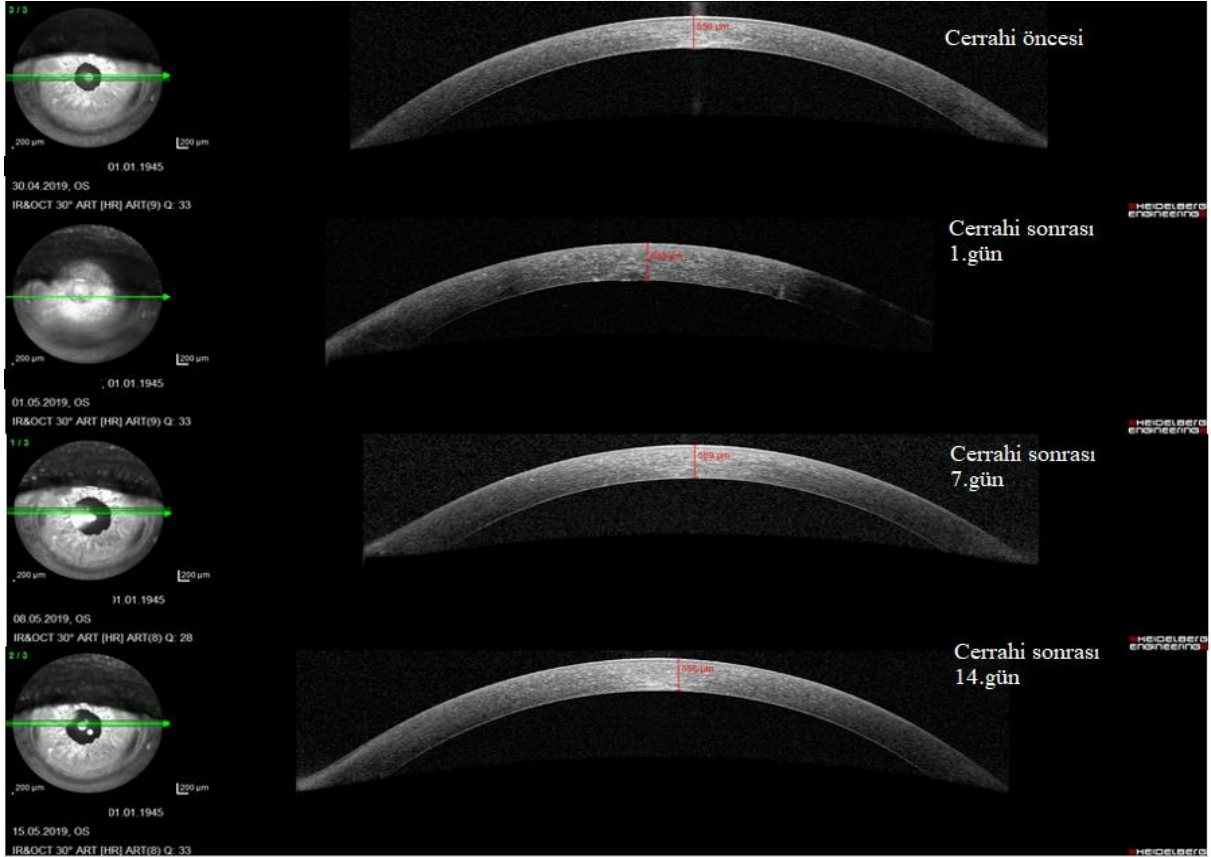


Grafik 8. SPM ile alınan SKK değerlerinin gruplarda zamanla değişimi





Grafik 9. OCT ile alınan SKK değerlerinin gruplarda zamanla değişimi



Resim 1. Katarakt cerrahisi sonrası kornea ödemi olan bir olgunun ÖS-OCT ile kornea kalınlığı ölçümü

Ameliyattan önce endotel hücre sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 6).

Grup	Sayı	Ort. Endotel	Min	Max	p
1	35	2315,57±340,25	1497	2911	Grup 1-2: 0,515
2	33	2188,24±414,01	1236	2700	Grup 2-3: 0,209
3	33	2360,33±388,02	1206	3155	Grup 1-3: 0,999
Toplam	101	2288,59±384,27	1206	3155	

Tablo 6. Ameliyattan önce grupların ortalama endotel hücre sayıları (Ort. Endotel: Ortalama endotel hücre sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ameliyattan sonra 1. günde endotel hücre sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Grup	Sayı	Ort. Endotel	Min	Max	p
1	27	2332,22±206,84	1952	2839	Grup 1-2: 0,999
2	4	2254,25±173,38	2004	2389	Grup 2-3: 0,999
3	13	2174,31±439,42	1296	2836	Grup 1-3: 0,354
Toplam	44	2278,47±294,96	1296	2839	

Tablo 7. Ameliyattan sonra 1.gün grupların ortalama endotel hücre sayıları (Ort. Endotel: Ortalama endotel hücre sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ameliyat sonrası 7.günde ortalama endotel hücre sayısı açısından grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark yok iken, grup 1’de anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 8).

Grup	Sayı	Ort. Endotel	Min	Max	p
1	35	2285,71±313,41	1313	2893	Grup 1-2: 0,002
2	12	1733,33±648,13	624	2337	Grup 2-3: 0,999
3	27	1891,55±540,82	656	2652	Grup 1-3: 0,005
Toplam	74	2052,32±515,38	624	2893	

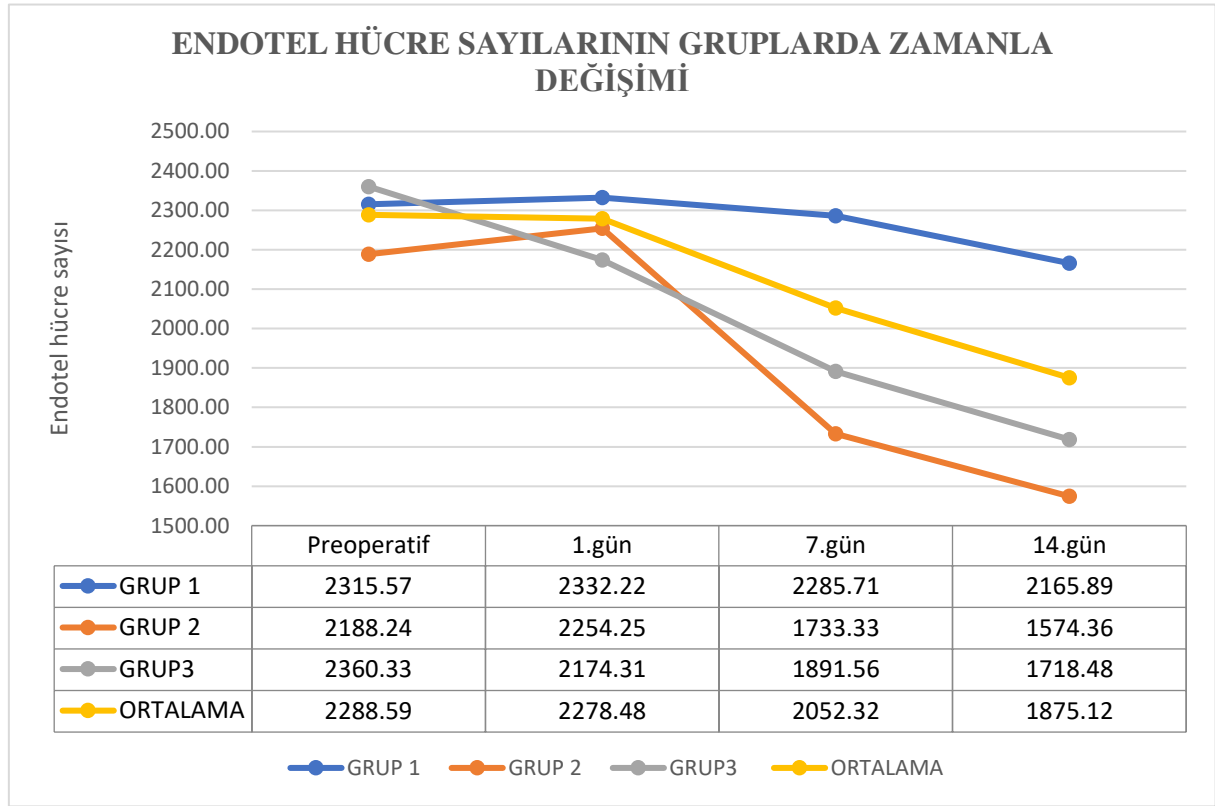
Tablo 8. Ameliyattan sonra 7.gün grupların ortalama endotel hücre sayıları (Ort. Endotel: Ortalama endotel hücre sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ameliyat sonrası 14.gün ortalama endotel hücre sayısı açısından grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark yok iken, grup 1’de anlamlı olarak daha yüksek idi (Tablo 9).

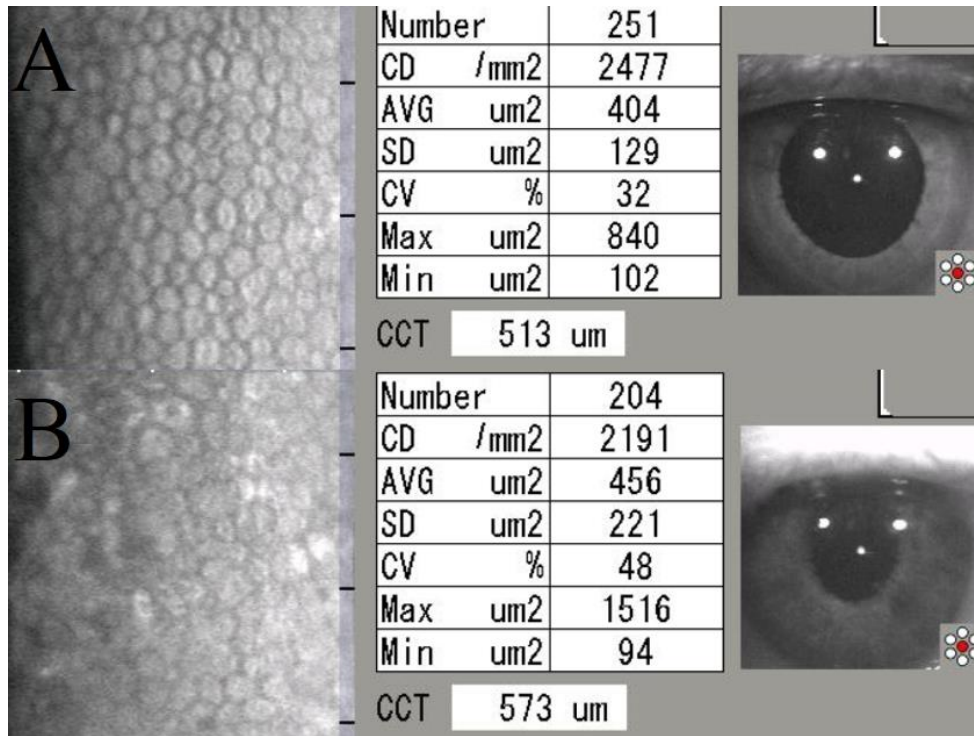
Grup	Sayı	Ort. Endotel	Min	Max	p
1	27	2165,88±283,88	1292	2503	Grup 1-2: 0,002
2	11	1574,36±583,86	649	2311	Grup 2-3: 0,999
3	29	1718,48±537,98	573	2619	Grup 1-3: 0,002
Toplam	67	1875,11±516,36	573	2619	

Tablo 9. Ameliyattan sonra 14.gün grupların ortalama endotel hücre sayıları (Ort. Endotel: Ortalama endotel hücre sayısı, Min: Minimum, Max: Maksimum)

Ortalama endotel hücre sayısının gruplardaki zamanla değişimi grafik 10'da verilmiştir.



Grafik 10. Ortalama endotel hücre sayısının gruplarda zamanla değişimi



Resim 2. Katarakt cerrahisi öncesi (A) ve sonrası (B) SPM ile endotel hücre sayısı

Ameliyat öncesi SKK değerlerini ölçen UP, SPM, OCT cihazları arasında yüksek korelasyon saptandı. En yüksek korelasyon UP ile OCT arasında saptanırken (0,929), en zayıf korelasyon ise UP ile SPM arasında (0,891) saptandı (Tablo 10).

	UP	SPM	OCT
UP	1		
SPM	0,891	1	
OCT	0,929	0,913	1

*Tablo 10. Ameliyat öncesi cihazlar arasındaki korelasyon*

Ameliyat sonrası 1. gün SKK değerlerini ölçen UP, SPM, OCT cihazları arasında yüksek korelasyon saptandı. En yüksek korelasyon UP ile SPM arasında saptanırken (0,944), en zayıf korelasyon ise UP ile OCT arasında (0,886) saptandı (Tablo 11).

	UP	SPM	OCT
UP	1		
SPM	0,944	1	
OCT	0,886	0,927	1

*Tablo 11. Ameliyat sonrası 1.gün cihazlar arasındaki korelasyon*

Ameliyat sonrası 7. gün SKK değerlerini ölçen UP, SPM, OCT cihazları arasında yüksek korelasyon saptandı. En yüksek korelasyon SPM ile OCT arasında saptanırken (0,962), en zayıf korelasyon ise UP ile OCT arasında (0,865) saptandı (Tablo 12).

	UP	SPM	OCT
UP	1		
SPM	0,908	1	
OCT	0,865	0,962	1

*Tablo 12. Ameliyat sonrası 7.gün cihazlar arasındaki korelasyon*

Ameliyat sonrası 14. gün SKK değerlerini ölçen UP, SPM, OCT cihazları arasında yüksek korelasyon saptandı. En yüksek korelasyon SPM ile OCT arasında saptanırken (0,963), en zayıf korelasyon ise UP ile OCT arasında (0,928) saptandı (Tablo 13).

	UP	SPM	OCT
UP	1		
SPM	0,949	1	
OCT	0,928	0,963	1

*Tablo 13. Ameliyat sonrası 14.gün cihazlar arasındaki korelasyon*

Birinci hafta sonunda NaCl tedavisi alan grup 2'deki 33 hastanın 19 (%57)'unda kornea ödemi tedavisine devam edildi. Grup 3'teki hastaların 32 (%97)'si 1.haftada korneada şeffaflığa ulaştı, 1 (%3) hastada anti ödem tedaviye devam edildi.

Grup 2'de 2.haftanın sonundaki son kontrol randevusuna gelen 22 hastadan 8 (%36)'inde kornea ödemi devam etmekteydi ve anti ödem tedaviye devam edildi. Grup 3'te 2.hafta sonunda kontrole gelen tüm hastalarda (n:31) kornea şeffaf idi.



#### 4. TARTIŞMA

Katarakt cerrahisi sonrası sık görülen hafif-orta düzeydeki kornea ödeminde ödem spontan gerileme eğilimindedir. Yine de klinisyenler erken görsel rehabilitasyonu sağlayabilmek için anti-ödem tedaviye başvurumaktadırlar. Ağır kornea ödemli olgularda ise anti-ödem tedavi başlanması gerekmektedir.

Çalışmamıza cerrahi sonrası kornea ödeminin major risk faktörleri olan oküler travma hikayesi ve endotelyal bozukluğu olan hastalar ile cerrahi sonrası göziçi basıncı yüksekliği olan hastalar, DMD, arka kapsül yırtılması gibi komplike cerrahisi olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle çalışmamızdaki kornea ödemi olgularının sebebinin cerrahi sırasındaki travmaya bağlı endotel hücre yetmezliği olduğu söylenebilir. Normal şartlarda endotel hücrelerinin yüksek enerji ihtiyacı nedeniyle oksijen gereksinimi fazla iken çalışmamıza dahil edilen kornea ödemi olan hastalarda olduğu gibi azalmış hücre sayısı ile bozulmuş olan endotelyal fonksiyona bağlı olarak artan stromal sıvı -dolayısıyla korneal kalınlık- nedeniyle oksijen ihtiyacı daha fazladır. Kornea oksijen ihtiyacını temel olarak GYFT'den sağlar (Weissman ve ark., 1981). Akut kornea hipoksisinde artmış asidoza sekonder endotel dekompanyasyonu ve sonucunda kornea ödemi gelişir. Akut hipoksik durum ortadan kaldırılınca kornea normal işlevlerini sürdürebilir bir hal alırken (Polse ve ark., 1990), kontakt lens kullanımı vb. kronik kornea hipoksisi gibi durumlarda endotelyal polimegatizm gelişir (Bruce ve Brennan, 1990). Bu nedenlerle kornea ödeminin erken rezolüsyonu önem teşkil etmektedir. Kornea ödemi tedavisinde en sık başvurulan mekanizma GYFT'nin hiperozmolar bir ortam haline getirilip kornea içi fazla sıvının dış ortama geçişini sağlamaktır (Knezovic ve ark., 2006; Khripun ve ark., 2018). Bu amaçla en sık kullanılan ilaç grubu ise hipertonic sodyum klorürdür (%3 veya %5'lik NaCl damla ve/veya merhem formu). Diğer tedavi seçenekleri arasında polioksietilen emülsiyonu, silikon yağı ve anhidroz gliserin bulunmaktadır (Costagliola ve ark., 2013). Kliniğimizde kornea ödemi tedavisinde %3'lük hipertonic NaCl damla tedavisi uygulanmaktadır. Çalışmamızda grup 2'de %3'lük NaCl tedavisi uygulandı.

Memeli hücrelerinde membran bağımlı bir enzim olan Na,K-ATPaz hücre içi ve hücre dışı arasında potansiyel fark oluşturur ve dolaylı olarak sıvı alışverişi meydana getirir (Skou ve Esmann, 1992). Na,K-ATPaz enziminin kritik bir öneme sahip olduğu pompalama fonksiyonu sayesinde kornea endotel tabakasından aköz humöre sıvı atılmakta ve stromanın rölatif dehidrate durumu devam ettirilmektedir. Fosfolipitlerin membran yüzeyinde yer alan Na,K-ATPaz enzimi üzerinde stabilizatör, inhibitör veya aktivatör etkinlikleri olduğu ortaya konmuştur (Habeck ve ark. 2015). Na,K-ATPaz enzimi özellikle PC ve PE içeren belirli satüre



ve poliansatüre fosfolipitlerin karışımı (Habeck ve ark., 2017) ve nötral fosfolipitlerce (Haviv ve ark., 2013) aktive edilmektedir. Pulmoner sürfaktan, yüksek oranda fosfolipitlerin oluşturduğu polar lipitler ile SP'lerden oluşmaktadır, bu fosfolipit içeriğinin de büyük kısmı PC'dir (Bernhard, 2016). Machado-Aranda ve ark. (2005), sıçanlarda Na,K-ATPaz gen transferi ile akciğer dokusundaki sıvıda iki kat daha fazla temizlenme izlemişlerdir. Emr ve ark. (2015), hayvan akciğerlerinde deneysel ARDS oluşturmuş ve Na,K -ATPaz/ENaC (epitelyal sodyum kanalları) plazmitleriyle gen terapisi uygulanan grup ile boş plazmidlerle gen terapisi uygulanan kontrol grubu kıyaslamış, sonuçta kontrol grubuna kıyasla Na,K -ATPaz/ENaC plazmitleriyle gen terapisi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak alveoler ödemde azalma, akciğer fonksiyonlarında artma, histopatolojik hasarda azalma, sürfaktanda (SP-B komponentinde) artış ile sağkalımda iyileşme saptamışlardır. Ekzojen sürfaktan tedavisi özellikle prematür bebeklerde sürfaktan eksikliğine bağlı olarak görülen neonatal respiratuar distres sendromunda sıkça kullanılan bir tedavi yöntemidir (Jena ve ark., 2019), ARDS'deki etkinliği ise araştırılmaktadır (Meng ve ark., 2019). Pulmoner sürfaktan alveolar yüzeyde epitelden kapiller ağa doğru hızlı oksijen difüzyonu sağlar (Olmeda ve ark., 2010). Pulmoner sürfaktanın alveollerde yüzey gerilimini etkili bir şekilde düşürücü ve dolayısıyla gaz değişimini kolaylaştırıcı etkisi hidrofobik SP-B ve SP-C proteinlerine ve proteinlerin bu etkisini en üst seviyeye çıkaran fosfolipitlerin -özellikle DPPC- varlığına bağlıdır (Perez-Gil ve Keough, 1998). Bu sebeplerden dolayı sürfaktanın yüzey gerilimini düşürerek epitelden kornea dışına sıvı akışını, kornea oksijenizasyonunu ve endotelin Na,K-ATPaz fonksiyonunu arttıracığı düşünüldü. Grup 3'ün tedavisinde kullanılan 30 mg/ml'lik 2 ml hacimli sürfaktan %99 polar lipit, %1 SP-B ve SP-C içermektedir. Ticari preparat (Curosurf 120 mg/1,5 ml, Chiesi, İtalya) içerisindeki lipitlerin %75'i PC (bu oranın %46'sı DPPC) formundadır (Von Wichert ve Müller, 1990). Hazırlanan sürfaktan damla günde 5 defa olmak üzere 1 hafta boyunca kullanıldı. Sürfaktan kullanımına bağlı yan etki izlenmedi.

Çalışmamızda grupların cerrahi öncesi UP, SPM, OCT ile alınan SKK değerleri arasında istatistiksel fark yoktu. Cerrahi sonrası 1.gün grup 2 ve 3 arasında SKK açısından anlamlı fark yoktu. Grup 1 beklendiği üzere diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük SKK değerlerine sahip idi. OCT ile alınan ölçüm değerleri UP ve SPM değerlerinden daha yüksek idi. Bunun nedeni yoğun kornea ödemi olan olgularda UP ve SPM'nin ölçüm alamaması olarak değerlendirildi. Cerrahi sonrası 7. ve 14. gün, grup 1 ve 3 arasında SKK açısından anlamlı fark yoktu. Grup 2 diğer iki gruba göre OCT'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek SKK değerlerine sahip idi. Grup 2 ve 3 arasında UP ve

SPM ile alınan değerler arasında anlamlı fark yoktu, bu durum grup 2’de daha az hastanın ölçümlerinin yapılabilmesine bağlanmıştır. Grup 2’de cerrahi sonrası 7. gün UP ile 23 (%70) hastanın, SPM ile 20 (%60,6) hastanın ölçümü yapılabilirken, grup 3’te hastaların hepsine tüm cihazlarda SKK ölçümleri gerçekleştirildi. Grup 2’de cerrahi sonrası 14. gün randevularına gelen hastalardan (n:22) UP ile 17 (%77)’sinde, SPM ile 16 (%73)’sında SKK ölçümü yapılabilirken, grup 3’te hastaların hepsine (n:31) tüm cihazlarda SKK ölçümleri gerçekleştirildi.

Literatürde kornea ödemi gelişen hastalarda tedavi etkinliğinin SKK ve endotel sayısı üzerinden değerlendirildiği çalışma sayısı çok azdır. Kornea ödemi etiolojisini farklı grupların oluşturduğu birkaç çalışma mevcuttur (Luxenberg ve Green, 1971; Marisi ve Aquavella, 1975; Knezović ve ark., 2006; Yin ve Levy 2018). Bu konudaki az sayıdaki diğer çalışmalar daha çok komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası kapsamaktadır. Elli beş hastanın 70 büllöz keratopati gözü için dahil edildiği prospektif bir çalışmada ise %5’lik hipertonic salin kullanılmış, tedavi sadece stromal komponentin olduğu grupta faydalı bulunurken, stromal ve epitelial komponentin beraber olduğu grupta etkisiz olmuştur (Knezović ve ark., 2006). Yin ve Levy (2018), Desme soymalı otomatize endotelial keratoplasti (DSAEK), penetran keratoplasti (PK) ve katarakt cerrahisi geçiren kornea ödemi olan hastaları iki gruba ayırmış. Birinci gruba %5’lik hiperosmolar sodyum klorür tedavisi vermiş, ikinci gruba ise anti-ödem tedavi vermemişlerdir. Cerrahi sonrası 1.hafta grup 1’de SKK azalması %17 iken, grup 2’de ise %3,47 olarak saptanmıştır. Fakat subgrup analizinde anlamlı farklılığın sadece DSAEK cerrahisi geçiren hastalarda var olduğu belirtilmiştir. De Juan ve ark. (2013), komplikasyonsuz katarakt cerrahisinden sonra 1. güne kıyasla SKK’nın postoperatif 1.gün-1.hafta ile 1.-2.hafta aralıklarında anlamlı azalma gösterdiğini, 2.-3.haftalar ile 3.-4.haftalar arasında ise SKK’da azalma olduğunu fakat bu azalmanın yeterli anlamlılık seviyesine ulaşamadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle SKK’nın 2.hafta sonunda stabilize olduğunu söylemişlerdir. Perone ve ark. (2018), 85 komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon geçiren gözü dahil ettikleri bir çalışmada preoperatif duruma göre SKK’daki artışı cerrahiden 2 saat sonra %8,39, cerrahiden 4 gün sonra %1,8, cerrahiden 15 gün sonra %0,1 olarak bildirmişlerdir. Salvi ve ark. (2007), komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren 13 gözün cerrahi sonrası 1.saatte, 1.günde ve 1.haftada SKK ölçümlerini gerçekleştirmiş ve SKK’daki artışı 1.saatte %13,81, 1.günde %6,44, 1.haftada %0,57 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmamızda komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon cerrahisi geçiren grup 1’de OCT ölçümlerine göre SKK artışı literatür ile uyumlu olarak cerrahi sonrası 1.gün %6,31, 1.hafta %1,12, 2.hafta ise %0,84 artış saptanmıştır.

Çalışmamızın yöntemine en çok benzeyen çalışmada Khrupin ve ark. (2018) katarakt cerrahisi sonrası kornea ödemi olan iki gruptan birincisine %3 lük hipertonic sodyum klorür (Ocusalin), ikincisine anti-ödem tedavi vermeden gerçekleştirdikleri çalışmalarında SKK azalmasını 1.haftada ilk grupta %18, ikinci grupta ise %12 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise OCT'ye göre ameliyat sonrası 1. güne göre SKK'da meydana gelen azalmayı 1. ve 2. haftada sırasıyla grup 1'de %5,24 ve %7,1, grup 2'de %10,21 ve %15,4, grup 3'te ise %19,8 ve %21,06 olarak saptadık.

Literatürde cerrahiden 1 hafta sonra değişken derecelerde endotel hücre kaybı rapor edilmiş ve bu durum değişen oranlardaki cerrahi travmaya bağlanmıştır (Koch ve ark., 1993). Endotel hücrelerinin katarakt cerrahisi ile kaybını etkileyen faktörler arasında ileri yaş, ultrason enerjisi, cerrahi teknik, cerrahi süresi, infüzyon volümü, kataraktın sertliği ve viskoelastik madde tipi sayılabilir (O'Brien ve ark., 2004; Hayashi ve ark., 1996; Storr-Paulsen ve ark., 2008; Walkow ve ark., 2000). Bourne ve ark., (1994) cerrahi sonrası erken dönemdeki kornea ödeminin cerrahiden sonraki 10 yılda meydana gelen endotel hücre kaybı için anlamlı bir prediktif faktör olduğu saptamıştır. Lundberg ve ark. (2005) da postoperatif 1.gündeki kornea ödeminin cerrahiden 3 ay sonraki endotel hücre kaybı ile güçlü ilişkisi olduğunu vurgulamışlardır. Perone ve ark. (2018) cerrahiden 15 ve 30 gün sonraki endotel hücre kaybının erken postoperatif kornea ödemi ile korele olduğunu (Pearson korelasyonu, r: 0.4) söylemişlerdir. Çalışmamızda cerrahi sonrası 1.gün OCT SKK değerleri ile cerrahi öncesine göre cerrahi sonrası 14. günde meydana gelen endotel hücre sayısı farklılığı literatür ile uyumlu olarak korele bulundu (Pearson korelasyonu, r: 0.595). Literatürde kornea ödemi sonrası endotel hücre kaybını sayısal olarak belirten çalışmalar oldukça azdır. Çalışmamızda cerrahi öncesine göre endotel hücre kaybı, grup 2'de 1.haftada (n:12) hücre kaybı %20,8, 2.haftada (n:11) %28, grup 3'te ise grup 2'ye benzer şekilde 1.haftada (n:27) %19,9, 2.haftada (n:29) ise %27,2 olarak ölçülmüştür. Rutin cerrahiden sonra bile ilk haftalardaki yüksek hücre kayıplarından sonra en az 10 yıl boyunca %2,5/yıl oranında hücre kaybı belirtilmektedir ve bu oran yıllık ortalama fizyolojik endotel hücre kaybının 4 katıdır (Bourne ve ark., 1994; Zavala ve ark., 2013). Komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası endotel hücre kayıplarının incelendiği çalışmalarda ortalama kayıplar derlendiğinde; 1.günde %5,84, 1.haftada %6,58 (Siddique, 2016), 2.ayda %5,2-9,1 (Park ve ark., 2013), 3.ayda %6,9 (%4,5-7,9) (Reuschel ve ark., 2010), 1.yılda %3,5-5,7 (Storr-Paulsen ve ark., 2008) ve %8.5 (Walkow ve ark., 2000) gibi oranlar görülmektedir. Çalışmamızda kornea ödemi olmayan grup 1'de ameliyat öncesi

duruma göre endotel hücre sayısında meydana gelen hücre kaybı 1.haftada %1,3 ve 2.haftada %10,8 idi.

Speküler mikroskopide alınan görüntülerin kalitesi, teknisyenin tecrübesi, polimegatizm gibi unsurlar hücre sayısı sonucunu etkilemektedir. İyi kaliteli görüntülerde teknisyenler arasındaki endotel hücre sayısı farklılığı da %2'ye kadar düşmektedir (McCarey ve ark., 2008). Bu nedenle SPM ile endotel hücre sayımı yapılabilmesi aynı zamanda korneada şeffaflığın ve tüm kornea katmanlarındaki pürüzsüzlüğün belirteci olarak görülebilir. Çalışmamızda grup 2 ve 3 arasında endotel hücre kayıpları benzer olsa da SPM ile ölçüm yapılabilen olgu sayısı yukarıda anlatılan nedenlerden dolayı önem taşımaktadır. Grup 1'de 1. ve 2. hafta sonunda %100 oranında SPM ile endotel hücre sayımları yapılabilmesi bu fikri desteklemektedir. Birinci hafta grup 2'de 12 (%36,36) hastada, grup 3'te ise 27 (%81,81) hastada SPM ile endotel hücre ölçümü yapılabilmiştir. İkinci hafta ise grup 2'de 11 (%50) hastada, grup 3'te 29 (%93,54) hastada SPM ile endotel hücre ölçümü yapılabilmiştir. Bu veriler ışığında 2.hafta sonunda grup 2 ve 3 arasında endotel hücre sayısı arasında anlamlı fark olmasa da grup 2'de ölçüm yapılamayan gözlerde ciddi hücre kaybı meydana geldiğini öngörmek ve gerçekte gruplar arasında anlamlı hücre sayısı farklılığı olduğunu öne sürebiliriz.

Babbar ve ark. (2017) glokomlu bireylerde (8 hasta, 16 göz) SKK ölçümünü UP, OCT, SPM ile yaptıkları çalışmalarında cihazlar arasında anlamlı lineer korelasyon saptamışlardır. Kuerten ve ark. (2015) ise çalışmalarında katarakt ve vitrektomi cerrahileri sonrası ödematöz gözlerde UP, OCT ve Pentacam ile SKK ölçümleri gerçekleştirmiş ve cihazlar arasında yüksek korelasyon bildirilmiş, ayrıca UP'nin en fazla kullanıcı bağımlı olduğu gösterilmiştir. Wongchaisuwat ve ark. (2018) çalışmalarında SKK değeri 550  $\mu\text{m}$ 'yi aşan kornea ödemli 46 göz prospektif olarak UP, Visante ÖS-OCT, Cirrus OCT ve Pentacam ile değerlendirilmiş ve kornea kalınlığının 650  $\mu\text{m}$ 'yi aştığı olgularda Pentacam'ın gerçek değerden daha yüksek değerler ölçtüğü, 650  $\mu\text{m}$ 'un altındaki değerlerde ise tüm cihazların iyi korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. UP ve Pentacam'ın yoğun kornea ödemli ve opasiteli gözlerde SKK ölçümü için kullanılmaması önerilmiş, en yüksek korelasyon ise Visante ve Cirrus OCT cihazları arasında bulunmuştur. OCT cihazlarındaki tekrarlanabilirliğin daha iyi olduğu vurgulanmıştır (Wongchaisuwat ve ark., 2018). Çalışmamızda ise üç farklı ölçüm tekniği (UP, SPM, OCT) ile üç ayrı gruba SKK ölçümü gerçekleştirildi. Cerrahi öncesi ölçümlerde her 3 cihaz ölçümlerinde de gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Cihazlar arasında hem cerrahi öncesi hem de cerrahi sonrası ölçümlerde yüksek korelasyon saptandı. Cerrahi öncesi en yüksek korelasyon UP ile OCT arasında (0,929) en zayıf korelasyon ise UP ile SPM arasında (0,891) idi. OCT ve

SPM arasındaki korelasyon ise 0,913 idi. Cerrahi sonrası 1.gün en yüksek korelasyon UP ve SPM arasında saptandı (0,944), bu korelasyonun daha çok her iki cihazın da yoğun kornea ödemli olgularda ölçüm yapamamasından, dolayısıyla aynı gözlerden ölçüm yapmalarından ileri gelmekteydi. Cerrahi sonrası 7. ve 14. günlerde ise en yüksek korelasyon OCT ve SPM arasında idi (sırasıyla 0,962 ve 0,963). Literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da cerrahi sonrası kornea ödemli olgularda UP ve SPM'nin güvenilirliğinin düştüğü saptandı. Cerrahi sonrası ölçümlerde (1.gün, 1. hafta, 2.hafta) OCT ile SKK değeri 600 µm ve üzerinde olan 91 gözün SPM ile 39 (%42,85)'u, UP ile 40 (%43,95)'i ölçülebildi. Ayrıca bu gözlerde cihazlar arasındaki korelasyon (0,867), OCT SKK değerleri 600 µm altında olan ölçümlere (0,942) oranla daha düşüktü. Ödemli gözlerde UP'nin OCT ile korelasyonu (0,558), SPM'nin OCT ile korelasyonundan (0,925) belirgin olarak daha düşük saptandı. Bu sebeplerden dolayı cerrahi sonrası SKK ölçümlerinde OCT'nin güvenilir bir cihaz olduğu, UP'nin ise güvenilirliğinin oldukça düştüğü sonucuna varıldı.

Literatür taramamıza göre bu çalışma kornea ödemi tedavisinde sürfaktanın kullanıldığı ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre sürfaktan kornea ödemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan hipertonic NaCl tedavisine göre daha etkilidir.

Ameliyatların birden fazla cerrah tarafından yapılmış olması ile katarakt sertliğinin ve cerrahi esnasında harcanan fakoemülsifikasyon enerjisinin bilinmemesi çalışmamızın kısıtlılıkları idi.

### **Sonuç olarak;**

1. Son zamanlarda oküler yüzeyde saptanan sürfaktan proteinlerinden sonra sürfaktan oküler yüzeyde tedavi amaçlı olarak ilk defa kullanılmış ve katarakt cerrahisi sonrası kornea ödemi gelişen olgularda %3'lük hipertonic NaCl'ye göre daha etkin bir tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır.
2. GYFT ile büyük benzerlikler taşıyan pulmoner sürfaktan oküler yüzeyde herhangi bir yan etkiye yol açmamaktadır. Gelecekte GYFT patolojilerinde sürfaktan ile film tabakasının replasmanı düşünülebilir.
3. Cerrahi sonrası kornea ödemli olgularda SKK ölçümü için OCT doğru ve tekrarlanabilir ölçümler açısından daha güvenilirdir.
4. UP ve SPM orta-ağır kornea ödemli olgularda ölçüm yapamamakta veya yanlış ölçümler yapabilmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

AAO, American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, External Disease and Cornea, Chapter 1. 2014-2015; 6-9.

Albers, JJ, Wolfbauer G, Cheung MC, Day JR, Ching AF, Lok S et al. Functional expression of human and mouse plasma phospholipid transfer protein: effect of recombinant and plasma PLTP on HDL subspecies. *Biochim. Biophys. Acta.* 1995;1258(1):27-34. DOI: 10.1016/0005-2760(95)00091-p.

Alfawaz AM, Holland GN, Yu F, Margolis MS, Giaconi JA, Aldave AJ, et al. Corneal endothelium in patients with anterior uveitis. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1637-1645. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.036.

Ali MJ, Kumar NS, Bráuer L, Paulsen F, Schicht M. Expression of the surfactant proteins in the human canaliculus: Evidence and potential insights into the tear flow dynamics. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2018;34(6):594-597. doi: 10.1097/IOP.0000000000001158.

Ali MJ, Paulsen F. Surfactant proteins: Role in lacrimal drainage disorders. *Med Hypotheses.* 2019;124:35-36. doi: 10.1016/j.mehy.2019.01.020.

Al-Yousuf N, Mavrikakis I, Mavrikakis E, Daya SM. Penetrating keratoplasty: indications over a 10 year period. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(8):998-1001.

Amann J, Holley GP, Lee SB, Edelhauser HF. Increased endothelial cell density in the paracentral and peripheral regions of the human cornea. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):584-90. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02237-7.

Apell HJ. How do P-type ATPases transport ions? *Bioelectrochemistry.* 2004;63(1-2):149-56. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2003.09.021

Aref AA, Budenz DL. Spectral domain optical coherence tomography in the diagnosis and management of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41:15-27. doi: 10.3928/15428877-20101031-01.

Avisar R, Weinberger D. Corneal endothelial morphologic features in toxic anterior segment syndrome. *Cornea.* 2010;29(3):251-3. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181b11568.

Ayata A, Uzun G, Mutluoglu M, Unal M, Yildiz S, Ersanli D. Influence of hyperbaric oxygen therapy on central corneal thickness. *Ophthalmic Res.* 2012;47(1):19-22. doi: 10.1159/000327703.

Babbar S, Martel MR, Martel JB. Comparison of central corneal thickness by ultrasound pachymetry, optical coherence tomography and specular microscopy. *New Front Ophthalmol.* 2017;3. DOI: 10.15761/NFO.1000164.

Basu S, Vaddavalli PK, Ramappa M, Shah S, Murthy SI, Sangwan VS. Intracameral perfluoropropane gas in the treatment of acute corneal hydrops. *Ophthalmology.* 2011; 118(5):934-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.030.

Beebe DC. Maintaining Transparency, A Review of the Developmental Physiology and Pathophysiology of Two Avascular Tissues, *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19(2):125–133. doi: 10.1016/j.semcdb.2007.08.014.

Beharka AA, Gaynor CD, Kang BK, Voelker DR, McCormack FX, Schlesinger LS. Pulmonary surfactant protein A up-regulates activity of the mannose receptor, a pattern recognition receptor expressed on human macrophages. *J.Immunol.* 2002;169(7):3565-73.

Beileke S, Claassen H, Wagner W, et al. Expression and localization of lung surfactant proteins in human testis. *PLoS One* 2015;10(11): e0143058.

Benatti CA, Tsao JZ, Afshari NA. Descemet membrane detachment during cataract surgery: Etiology and management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(1):35-41.

Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann Anat.* 2016; 208:146-150. doi: 10.1016/j.aanat.2016.08.003.

Bhatti F, Ball G, Hobbs R, Linens A, Munzar S, Akram R, Barber AJ, Anderson M, Elliott M, Edwards M. Pulmonary surfactant protein a is expressed in mouse retina by Muller cells and impacts neovascularization in oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol.* 2014;56(1):232-42. doi: 10.1167/iovs.13-13652.

Biber JM. Classification of Ocular Surface Disease. Eds: Holland EL, Mannis MJ, Lee WB. *Ocular Surface Disease: Cornea, Conjunctiva and Tear Film. Expert Consult - Online and Print* 2013;35-44, <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-2876-3.00006-7>.

Bigar F. Pseudophakic bullous keratopathy in Switzerland. *Dev Ophthalmol.* 1989;18:154–155.

- Birk DE. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. *Micron*. 2001;32(3):223-37.
- Bodh SA, Kumar V, Raina UK, Ghosh B, Thakar M. Inflammatory glaucoma. *Oman J Ophthalmol*. 2011;4(1):3-9. doi: 10.4103/0974-620X.77655.
- Bonanno JA, Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(1):69-94.
- Bonanno JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump. *Exp Eye Res*. 2012;95(1):2-7. doi: 10.1016/j.exer.2011.06.004.
- Bourges JL, Alfonsi N, Laliberté JF, Chagnon M, Renard G, Legeais JM, et al. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2064-71.
- Bourne RR, Minassian DC, Dart JK, Rosen P, Kaushal S, Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 2004;111(4):679-85.
- Bourne WM, Kaufman HE. Endothelial damage associated with intraocular lenses. *Am. J. Ophthalmol*. 1976;81(4):482-5. DOI: 10.1016/0002-9394(76)90305-6.
- Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Continued endothelial cell loss ten years after lens implantation. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1014-22; discussion 1022-3. DOI: 10.1016/s0161-6420(94)31224-3.
- Bräuer L, Börgermann J, Johl M, Pleyer U, Tsokos M, Paulsen F. Detection and localization of the hydrophobic surfactant proteins B and C in human tear fluid and the human lacrimal system. *Curr Eye Res*. 2007;32(11):931-8. DOI: 10.1080/02713680701694369.
- Bräuer L, Kindler C, Jäger K, Sel S, Nölle B, Pleyer U, Ochs M, Paulsen FP. Detection of surfactant proteins A and D in human tear fluid and the human lacrimal system. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(9):3945-53. DOI: 10.1167/iovs.07-0201.
- Bräuer L, Schicht M, Stengl C, et al. Detection of surfactant proteins A, B, C and D in human gingiva and saliva. *Biomed Tech (Berl)*. 2012;57(1):59-64. doi: 10.1515/bmt-2011-0031.
- Bruce AS, Brennan NA. Corneal pathophysiology with contact lens wear. *Surv Ophthalmol*. 1990;35(1):25-58. DOI: 10.1016/0039-6257(90)90046-x.



Butovich IA, Millar TJ, Ham BM. Understanding and analyzing meibomian lipids-a review. *Curr. Eye Res.* 2008;33(5):405-20. doi: 10.1080/02713680802018419.

Butovich IA. On the lipid composition of human meibum and tears: comparative analysis of nonpolar lipids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(9):3779-89. doi: 10.1167/iovs.08-1889.

Canner JC, Javitt JC, McBean AM. National outcomes of cataract extraction. III. Corneal edema and transplant following inpatient surgery. *Arch Ophthalmol.* 1992;110 (8): 1137–1142. DOI: 10.1001/archopht.1992.01080200117038.

Chamorro F, Briones C, Loézar C, León Á, Arancibia M, Stojanova J, Madrid E. Corneal endothelial cell loss associated to phacoemulsification and ophthalmologist experience: prospective analysis of individual secondary data. *Medwave.* 2018;18(6):e7314. doi: 10.5867/medwave.2018.06.7314.

Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(4):242-9. DOI: 10.1097/00055735-200108000-00002.

Chen J, Green-Church KB, Nichols KK. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland secretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(12):6220-31. doi: 10.1167/iovs.10-5687.

Chhabra M., Prausnitz J.M., Radke C.J. Modeling corneal metabolism and oxygen transport during contact-lens wear. *Optometry and Vision Science.* 2009;86(5):454-66. doi: 10.1097/OPX.0b013e31819f9e70.

Choi JS, Shyn KH. Development of toxic anterior segment syndrome immediately after uneventful phaco surgery. *Korean J Ophthalmol.* 2008;22(4):220-7. doi: 10.3341/kjo.2008.22.4.220.

Cornelius F, Habeck M, Kanai R, Toyoshima C, Karlisch SJ. General and specific lipid-protein interactions in Na,K-ATPase. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1848(9):1729-43. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.03.012.

Cornelius F. Modulation of Na,K-ATPase and Na-ATPase activity by phospholipids and cholesterol. I. Steady-state kinetics. *Biochemistry.* 2001;40(30):8842-51. DOI: 10.1021/bi010541g.

Costagliola C, Romano V, Forbice E, Angi M, Pascotto A, Boccia T, et al. Corneal oedema and its medical treatment, *Clin Exp Optom.* 2013;96(6):529-35. doi: 10.1111/cxo.12060.

Cutolo CA, Bonzano C, Catti C ve ark. Predictors of Endothelial Cell Loss after Phacoemulsification for the Treatment of Primary Angle Closure, *Journal of Ophthalmology*, 2019;6368784, 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/6368784>.

Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2016;(1858):10,2421-2430. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.02.020>.

Çakıcı Ö, Clinical significance of central corneal thickness and comparison of central corneal thickness measurements methods, *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014; 5 (1): 153-158 doi: 10.5799/ahinjs.01.2014.01.0381.

Çevik SG, Duman R, Çevik MT, Kıvanç SA, Akova-Budak B, Perente I, et al. Comparison of central corneal thickness estimated by an ultrasonic pachymeter and non-contact specular microscopy. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(5):312-314. doi: 10.5935/0004-2749.20160089.

Dapena I, Ham L, Netukova M, Van der Wees J, Melles GR. Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(12):1341-5. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820d8540.

Dartt DA, Willcox MDP, Complexity of the tear film: Importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Exp Eye Res*. 2013;117:1–3. doi: 10.1016/j.exer.2013.10.008.

David H. Yi and M. Reza Dana. *Seminars in Ophthalmology*, 2002;(17) No. 3–4,110–114.

De Juan V, Herreras JM, Pérez I, Morejón Á, Río-Cristóbal A, Martín R, Fernández I, Rodríguez G. Refractive stabilization and corneal swelling after cataract surgery. *Optom Vis Sci*. 2013;90(1):31-6. doi: 10.1097/OPX.0b013e318278fc44.

De Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol*. 2006; 7(8), R72.

Dobbins KR, Price FW, Jr., Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the midwestern United States. *Cornea*. 2000;19(6):813-6. DOI: 10.1097/00003226-200011000-00010.

Dohlman CH, Hedbys BO, Mishima S. The swelling pressure of the corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1962; 1:158.

Doughty M, Zaman M. Human corneal thickness measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(5):367-408.

Drickamer K, Dordal MS, Reynolds L. Mannose-binding proteins isolated from rat liver contain carbohydrate-recognition domains linked to collagen tails. Complete primary structures and homology with pulmonary surfactant apoprotein. *J. Biol. Chem.* 1986 May 25;261(15):6878-87.

Duman R, Çevik MT, Çevik SG, Duman R, Perente İ, Corneal endothelial cell density in healthy Caucasian population, *Saudi J Ophthalmol.* 2016;30(4): 236–239. doi: 10.1016/j.sjopt.2016.10.003.

Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010;5(2): 147–159. doi: 10.1586/eop.10.8.

Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD., Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:7-23. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.04.001.

Ehlers N, Heegaard S, Hjortdal J, et al. Morphological evaluation of normal human corneal epithelium. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(8):858-61. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01610.x.

Emr BM, Roy S, Kollisch-Singule M, Gatto LA, Barravecchia M, Lin X, et al. Electroporation-mediated gene delivery of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> -ATPase, and ENaC subunits to the lung attenuates acute respiratory distress syndrome in a two-hit porcine model. *Shock.* 2015;43(1):16-23. doi: 10.1097/SHK.0000000000000228.

Farjo AA, Brumm MV, Soong HZ, Hood CT. Corneal Anatomy, Physiology, and Wound Healing. Eds: Augsburger JJ et al. *Yanoff Duker Ophthalmology, Cornea and Ocular Surface Disease, 5th Edition, Elsevier, 2018;155-159.*

Feiz V. Corneal edema. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds, *Cornea. Volume 1: Fundamentals, Diagnosis and Management, 3rd ed.* 2011;283–287.

Feizi S. Corneal endothelial cell dysfunction: etiologies and management. *Ther Adv Ophthalmol.* 2018;10: 2515841418815802.

Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes. *Cornea.* 2005;24(8 Suppl):2-11. DOI: 10.1097/01.icc.0000178743.06340.2c.

Fischbarg J, Diecke FPJ. A mathematical model of electrolyte and fluid transport across corneal endothelium. *Journal Membrane Biology*. 2005;203(1): 41-56. DOI: 10.1007/s00232-004-0730-7.

Fischbarg J, The Corneal Endothelium, *Advances in Organ Biology, The Biology of the Eye*. 2006;(10): 113–125. DOI: 10.1016/S1569-2590(05)10004-4.

Fletcher A, Vijaykumar V, Selvaraj S, Thulasiraj RD, Ellwein LB. The Madurai Intraocular Lens Study. III: Visual functioning and quality of life outcomes. *Am J Ophthalmol* 1998; 125(1):26–35. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)80231-1.

Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. *The Eye: Basic Sciences in Practice, Fourth Edition, Chapter 4 Biochemistry and cell biology*. s157-s213.

Gagnon MM, Boisjoly HM, Brunette I, Charest M, Amyot M. Corneal endothelial cell density in glaucoma. *Cornea*. 1997;16(3):314-8.

Gain P, Jullienne R, He Z. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016;134(2):167-73. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776.

Ganea E, Harding JJ. Glutathione-Related Enzymes and the Eye, *Current Eye Research*, 2006;31(1):1-11. DOI: 10.1080/02713680500477347.

Garcia-Medina JJ, Garcia-Medina M, Garcia-Maturana C, et al. Comparative study of central corneal thickness using Fourier-domain optical coherence tomography versus ultrasound pachymetry in primary openangle glaucoma. *Cornea*. 2013;32(1):9-13. doi: 10.1097/ICO.0b013e318242fd0f.

Garrigue JS, Amrane M, Faure MO, Holopainen JM, Tong L. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(9):647-661. doi: 10.1089/jop.2017.0052.

Geering K. The functional role of  $\beta$  subunits in oligomeric P-type ATPases. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2001;33(5):425-38. DOI: 10.1023/a:1010623724749.

Ghildyal R, Hartley C, Varrasso A, Meanger J, Voelker DR, Anders EM, Mills J. 1999. Surfactant protein A binds to the fusion glycoprotein of respiratory syncytial virus and neutralizes virion infectivity. *J. Infect. Dis*. 1999;180(6):2009-13. DOI: 10.1086/315134.

Gillis A, Zeyen T. Comparison of optical coherence reflectometry and ultrasound central corneal pachymetry. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2004;(292):71-5.

Glasgow BJ, Abduragimov AR, Farahbakhsh ZT, Faull KF, Hubbell WL. Tear lipocalins bind a broad array of lipid ligands. *Curr. Eye Res.* 1995;14(5):363-72. DOI: 10.3109/02713689508999934.

Glasgow BJ, Gasyimov OK, Abduragimov AR, Engle JJ, Casey RC. 2010. Tear lipocalin captures exogenous lipid from abnormal corneal surfaces. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010;51(4):1981-7. doi: 10.1167/iovs.09-4622.

Goerke J, Pulmonary surfactant: functions and molecular composition, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1998;(1408):2–3, 19, s79-s89. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(98\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(98)00060-X).

Goswamy S. Glycerine eye drops in keratopathy. *Indian J Ophthalmol.* 1983;31(4):389-90.

Habeck M, Haviv H, Katz A, Kapri-Pardes E, Ayciriex S, Shevchenko A, Ogawa H, Toyoshima C, Karlsh SJ. Stimulation, inhibition, or stabilization of Na,K-ATPase caused by specific lipid interactions at distinct sites. *J Biol Chem.* 2015;290(8):4829-42. doi: 10.1074/jbc.M114.611384.

Habeck M, Kapri-Pardes E, Sharon M, Karlsh SJD. Specific phospholipid binding to Na,K-ATPase at two distinct sites. 2017;114(11):2904-2909. doi: 10.1073/pnas.1620799114.

Ham BM, Jacob JT, Cole RB. MALDI-TOF MS of phosphorylated lipids in biological fluids using immobilized metal affinity chromatography and a solid ionic crystal matrix. *Anal. Chem.* 2005;77(14):4439-47. DOI: 10.1021/ac058000a.

Ham BM, Jacob JT, Keese MM, Cole RB. Identification, quantification and comparison of major non-polar lipids in normal and dry eye tear lipidomes by electrospray tandem mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* 2004;39(11): 1321–1336. doi: 10.1002/jms.725.

Hatou et al. Validation of Na,K-ATPase Pump Function of Corneal Endothelial Cells for Corneal Regenerative Medicine, *Tissue Eng Part C Methods.* 2013;19(12):901-10. doi: 10.1089/ten.TEC.2013.0030.

Haviv H, Cohen E, Lifshitz Y, Tal DM, Goldshleger R, Karlsh SJ. Stabilization of Na,K-ATPase purified from *Pichia pastoris* membranes by specific interactions with lipids. *Biochemistry.* 2007;46(44):12855-67. Doi: 10.1021/bi701248y.

Haviv H, Habeck M, Kanai R, Toyoshima C, Karlsh SJ. Neutral phospholipids stimulate Na,K-ATPase activity: a specific lipid-protein interaction. *J Biol Chem*. 2013;288(14):10073-81. doi: 10.1074/jbc.M112.446997.

Hawgood S, Clements JA. Pulmonary surfactant and its apoproteins. *J. Clin. Invest*. 1990;86(1): 1–6. doi: 10.1172/JCI114670.

Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1996;22(8):1079–1084. doi: 10.1016/s0886-3350(96)80121-0.

Hayman KJ, Kerse NM, La Grow SJ, Wouldes T, Robertson MC, Campbell AJ. Depression in older people: visual impairment and subjective ratings of health. *Optom Vis Sci* 2007;84(11): 1024–30. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318157a6b1.

Hillenaar T, van Cleynenbreugel H, Remeijer L. How normal is the transparent cornea? effects of aging on corneal morphology, *Ophthalmology*. 2012;119(2):241-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.041.

Holly FJ, Lemp MA, Tear physiology and dry eyes, *Rev. Surv. Ophthalmol*. 1977;22(2):69-87. DOI: 10.1016/0039-6257(77)90087-x.

Hoppe HJ, Reid KB. Collectins—soluble proteins containing collagenous regions and lectin domains—and their roles in innate immunity. *Protein Sci*. 1994;3(8):1143-58. DOI: 10.1002/pro.5560030801.

Horowitz S, Watkins RH, Auten Jr RL, Mercier CE, Cheng ER. Differential accumulation of surfactant protein A, B, and C mRNAs in two epithelial cell types of hyperoxic lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 1991;5(6):511-5. DOI: 10.1165/ajrcmb/5.6.511.

Huang B, Blanco G, Mercer RW, Fleming T, Pepose JS. Human corneal endothelial cell expression of Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase isoforms. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):840-5. Doi: 10.1001/archophth.121.6.840.

Hyndiuk RA, Schultz RO. Overview of the corneal toxicity of surgical solutions and drugs: and clinical concepts in corneal edema. *Lens Eye Toxic Res*. 1992;9(3-4):331-50.

Ichijima H, Cavanagh HD. How rigid gaspermeable lenses supply more oxygen to the cornea than silicone hydrogels: a new model. *Eye Contact Lens*. 2007;33(5):216-23. DOI: 10.1097/01.icl.0000254523.63767.05.

- Ikegami M, Jobe AH. Surfactant protein metabolism in vivo. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998;1408(2-3):218-25. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00069-6.
- Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Zhan Q, Feldman ST, Gipson IK. Expression of secretory mucin genes by human conjunctival epithelia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996;37(8):1684-92.
- Jain R, Mohan N. Outcomes of repeat descemetopexy in post-cataract surgery descemet membrane detachment. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):571-5.e1-2. doi: 10.1016/j.ajo.2013.11.009.
- Jampol LM, Orlin C, Cohen SB, Zanetti C, Lehman E, Goldberg MF. Hyperbaric and transcorneal delivery of oxygen to the rabbit and monkey anterior segment. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(6):825-9. DOI: 10.1001/archopht.1988.01060130895048.
- Jauhiainen M, Setälä NL, Ehnholm C, Metso J, Tervo TM, Eriksson O, Holopainen JM. Phospholipid transfer protein is present in human tear fluid. *Biochemistry.* 2005;44(22):8111-6. DOI: 10.1021/bi050151k.
- Jaycock P, Johnston RL, Taylor H, et al. The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55,567 operations: updating benchmark standards of care in the United Kingdom and internationally. *Eye (Lond).* 2009;23(1):38-49. DOI: 10.1038/sj.eye.6703015.
- Jena SR, Bains HS, Pandita A, Verma A, Gupta V, Kallem VR, Abdullah M, Kawdiya A, On Behalf Of Sure Group. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(11):1747-1752. doi: 10.1002/ppul.24479.
- Jiang XC, D'Armiento J, Mallampalli RK, Mar J, Yan SF, Lin M. Expression of plasma phospholipid transfer protein mRNA in normal and emphysematous lungs and regulation by hypoxia. *J. Biol. Chem.* 1998;273(25):15714-8. DOI: 10.1074/jbc.273.25.15714.
- Jorgensen PL, Hakansson KO, Karlsh SJ. Structure and mechanism of Na,K-ATPase: functional sites and their interactions. *Annu. Rev. Physiol.* 2003;65:817-49. DOI: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142558.
- Kahn, M.C., Anderson, G.J., Anyan, W.R., Hall, S.B. Phosphatidylcholine molecular species of calf lung surfactant. *Am. J. Physiol.* 1995;269(5 Pt 1):L567-73. DOI: 10.1152/ajplung.1995.269.5.L567.

- Kang PC, Klintworth GK, Kim T., Carlson AN, Adelman R, Stinnett S, Afshari NA. Trends in the indications for penetrating keratoplasty, 1980–2001. *Cornea*:2005; (24):7, s801-s803. doi: 10.1097/01.icc.0000157407.43699.22.
- Kaye GI, Mishima S, Cole JD, Kaye NW. Studies on the Cornea VII. Effects of Perfusion with a Ca<sup>++</sup>-free Medium on the Corneal Endothelium. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1968;7(1):53-66.
- Kenney MC, Atilano SR, Zorapapel N, Holguin B, Gaster RN, Ljubimov AV. Altered expression of aquaporins in bullous keratopathy and Fuchs' dystrophy corneas. *J Histochem Cytochem.* 2004;52(10):1341-50. DOI: 10.1177/002215540405201010.
- Khaja WA, Grover S, Kelmenson AT, Ferguson LR, Sambhav K, et al. Comparison of central corneal thickness: ultrasound pachymetry versus slit-lamp optical coherence tomography, specular microscopy, and Orbscan. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1065–1070. doi: 10.2147/OPHTH.S81376.
- Khanna R, Pujari S, Sangwan V. Cataract surgery in developing countries. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011;22(1):10-4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3283414f50.
- Khripun KV, Nizametdinova Yush, Varganova TS. Therapeutic efficacy of 3% NaCl hypertonic solution in postoperative corneal edema. *Ophthalmology Journal.* 2018;11(2):81-86. doi: 10.17816/OV11281-86.
- Kim EK, Geroski DH, Holly GP, et al. Corneal endothelial cytoskeletal changes in F-actin with aging, diabetes, and after cytochalasin exposure. *Am J Ophthalmol.* 1992;114(3):329-35. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71800-8.
- Kim JH, Kim SK, Han SB, Lee SJ, Kim M. A case of traumatic corneal stromal edema with decreased endothelial cell density. *Int Med Case Rep J* 2015;8:133-5. doi: 10.2147/IMCRJ.S84865.
- King-Smith PE, Fink BA, Hill RM, Koelling KW, Tiffany JM. The thickness of the tear film. *Curr. Eye Res.* 2004;29(4-5):357-68. DOI: 10.1080/02713680490516099.
- Klaus MH, Clements JA, Havel RJ. Composition of surface-active material isolated from beef lung. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1961;47:1858-9. DOI: 10.1073/pnas.47.11.1858.



Klyce SD. Stromal lactate accumulation can account for corneal oedema osmotically following epithelia hypoxia in the rabbit. *J Physiol.* 1981;321:49-64. DOI: 10.1113/jphysiol.1981.sp013971.

Knezovic I, Dekaris I, Gabric J, Barisic A, Bosnar D, Rastegorac P, et al., Therapeutic efficacy of 5% NaCl hypertonic solution in patients with bullous keratopathy, *Coll Antropol* 2006;30(2):405-8.

Ko YC, Liu CJ, Lau LI, Wu CW, Chou JC, Hsu WM, et al. Factors related to corneal endothelial damage after phacoemulsification in eyes with occludable angles. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(1):46-51. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.07.057.

Koch DD, Liu JF, Glasser DB, Merin LM, Haft E. A comparison of corneal endothelial changes after use of Healon or Viscoat during phacoemulsification. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(2):188-201. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)73923-6.

Konomi K, Zhu C, Harris D, Joyce NC. Comparison of the proliferative capacity of human corneal endothelial cells from the central and peripheral areas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(11):4086-91. DOI: 10.1167/iovs.05-0245.

Korey M, Gieser D, Kass MA. Central corneal endothelial density and central corneal thickness in ocular hypertension and primary open angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(5):610-6. DOI: 10.1016/0002-9394(82)90005-8.

Kuerten D, Plange N, Koch EC, Koutsonas A, Walter P, Fuest M. Central corneal thickness determination in corneal edema using ultrasound pachymetry, a Scheimpflug camera, and anterior segment OCT. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(7):1105-9. doi: 10.1007/s00417-015-2998-y.

Kulovesi P, Telenius J, Koivuniemi A, Brezesinski G, Rantamäki A, Viitala T, et al. Molecular organization of the tear fluid lipid layer. *Biophys. J.* 2010;99(8):2559–2567. doi: 10.1016/j.bpj.2010.08.001.

Kumar DA, Agarwal A, Sivanganam S, Chandrasekar R. Height-, extent-, length-, and pupil-based (HELP) algorithm to manage post-phacoemulsification Descemet membrane detachment. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Sep;41(9):1945-53. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.01.020.

Laing RA, Neubauer L, Oak SS, Kayne HL, Leibowitz HM. Evidence for mitosis in the adult corneal endothelium. *Ophthalmology*.1984;91(10):1129-34. DOI: 10.1016/s0161-6420(84)34176-8.

Lansingh VC, Carter MJ, Martens M. Global cost-effectiveness of cataract surgery. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1670-8. DOI: 10.1016/j.opthta.2006.12.013.

Lehrer RI, Xu G, Abduragimov A, Dinh NN, Qu XD, Martin D, Glasgow BJ. Lipophilin, a novel heterodimeric protein of human tears. *FEBS Lett*. 1998;432(3):163-7. DOI: 10.1016/s0014-5793(98)00852-7.

Leung BK, Bonanno JA, Radke CJ. Oxygen-deficient metabolism and corneal edema. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(6):471-92. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.07.001.

Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS, Cataracts, *Lancet*. 2017;390(10094):600-612. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5.

Liu Z, Shi Q, Liu J, Abdel-Razek O, Xu Y, Cooney RN, Wang G. Innate immune molecule surfactant protein D attenuates sepsis-induced acute pancreatic injury through modulating apoptosis and NF-kappaB-mediated inflammation. *Sci. Rep*. 2015;5:17798. doi: 10.1038/srep17798.

Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea, *Vision Res*. 2017;139:138-152. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.002.

Lundberg B, Jonsson M, Behndig A. Postoperative corneal swelling correlates strongly to corneal endothelial cell loss after phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1035-41. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.12.080.

Lundström M, Barry P, Henry Y, Rosen P, Stenevi U. Evidence-based guidelines for cataract surgery: guidelines based on data in the European registry of quality outcomes for cataract and refractive surgery database. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(6):1086-93. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.03.006. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.03.006.

Luxenberg MN, Green K. Reduction of corneal edema with topical hypertonic agents. *Am J Ophthalmol*. 1971;71(4):847-53. DOI: 10.1016/0002-9394(71)90253-4.

Machado-Aranda D, Adir Y, Young JL, Briva A, Budinger GR, Yeldandi AV et al. Gene transfer of the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase beta1 subunit using electroporation increases lung liquid

clearance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(3):204-11. DOI: 10.1164/rccm.200403-313OC.

Macklin CC. The pulmonary alveolar mucoid film and the pneumonocytes. *Lancet.* 1954;266(6822):1099-1104. DOI: 10.1016/s0140-6736(54)92154-6.

Macasai MS, Gainer KM, Chisholm L. Repair of Descemet's membrane detachment with perfluoropropane. *Cornea.* 1998;17(2):129-34. DOI: 10.1097/00003226-199803000-00002.

Madsen J, Kliem A, Tornøe I, Skjødt K, Koch C, Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *J Immunol.* 2000;164(11):5866-70. DOI: 10.4049/jimmunol.164.11.5866.

Maissa CA, Guillon M, Bossard B. The Effect Of A New lipid-based Eye drop And Its Interaction With The Lipid Layer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012;53(14):4251.

Mandell RB, Poise KA, Fatt I. Corneal swelling caused by contact lens wear. *Arch Ophthalmol.* 1970;83(1):3-9. DOI: 10.1001/archophth.1970.00990030005003.

Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(5):477-83. doi: 10.1097/ACI.0b013e32830e6b04.

Marcon AS, Rapuano CJ, Jones MR, et al. Descemet's membrane detachment after cataract surgery: management and outcome. *Ophthalmology.* 2002;109(12):2325-30. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01288-5.

Marfurt CF, Cox J, Deek S, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation, *Exp Eye Res.* 2010;90(4):478-92. doi: 10.1016/j.exer.2009.12.010.

Marisi A, Aquavella JV. Hypertonic saline solution in corneal edema. *Ann Ophthalmol.* 1975;7(2):229-33.

Matthaei M1, Sandhaeger H, Hermel M, Adler W, Jun AS, Cursiefen C, Heindl LM. Changing Indications in Penetrating Keratoplasty: A Systematic Review of 34 Years of Global Reporting. *Transplantation.* 2017;101(6):1387-1399. doi: 10.1097/TP.0000000000001281.

Maurice DM. The permeability to sodium ions of the living rabbit's cornea. *J Physiol* 1951;112(3-4):367-91. DOI: 10.1113/jphysiol.1951.sp004535.

Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* 1957;136(2):263-86. DOI: 10.1113/jphysiol.1957.sp005758.

- Mayer S, Raulf MK, Lepenies B. C-type lectins: their network and roles in pathogen recognition and immunity. *Histochem. Cell Biol.* 2017;147, 223–237.
- McCarey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of Corneal Endothelial Specular Microscopy for FDA Clinical Trials of Refractive Procedures, Surgical Devices and New Intraocular Drugs and Solutions. *Cornea.* 2008;27(1):1–16. doi: 10.1097/ICO.0b013e31815892da.
- Meng SS, Chang W, Lu ZH, Xie JF, Qiu HB, Yang Y, Guo FM. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):9. doi: 10.1186/s12890-018-0761-y.
- Mishima S, Hedbys BO. The permeability of the corneal epithelium and endothelium. *Exp Eye Res.* 1967;6(1):10-32. DOI: 10.1016/s0014-4835(67)80049-6.
- Møller-Pedersen T. A comparative study of human corneal keratocyte and endothelial cell density during aging. *Cornea.* 1997;16(3):333-8.
- Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):437-43. DOI: 10.1136/bjo.85.4.437.
- Muller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(4):476-88.
- Murano N, Ishizaki M, Sato S, Fukuda Y, Takahashi H. Corneal endothelial cell damage by free radicals associated with ultrasound oscillation. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(6):816-21. doi: 10.1001/archophth.126.6.816.
- Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(12):1402–1415.
- Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(6):1791-5.
- Narayanan R, Gaster RN, Kenney MC. Pseudophakic corneal edema: A review of mechanisms and treatments. *Cornea.* 2006;25(9):993-1004. DOI: 10.1097/01.ico.0000214225.98366.83.

Nissen J, Hjortdal JO, Ehlers N, et al. A clinical comparison of optical and ultrasonic pachymetry. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69(5):659-63. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1991.tb04857.x.

Notter RH. Lung surfactants. *Basic Science and Clinical Applications*. Marcel Dekker Inc., New York, NY. 2000. DOI: 10.1201/9781482270426.

O'Brien P. D., Fitzpatrick P., Kilmartin D. J., Beatty S. Risk factors for endothelial cell loss after phacoemulsification surgery by a junior resident. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2004;30(4):839–843. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00648-5.

Odenthal MT, Gan IM, Oosting J, et al. Long-term changes in corneal endothelial morphology after discontinuation of low gas-permeable contact lens wear. *Cornea*. 2005;24(1):32-8. DOI: 10.1097/01.ico.0000138860.97302.5a.

Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea*. 2001;20(4):374-84. DOI: 10.1097/00003226-200105000-00008.

Olmeda B, Villén L, Cruz A, Orellana G, Perez-Gil J. Pulmonary surfactant layers accelerate O<sub>2</sub> diffusion through the air-water interface. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2010;(1798):6,s1281-s1284. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2010.03.008>.

Owens H, Phillips J. Spread of the tears after a blink: velocity and stabilization time in healthy eyes. *Cornea*. 2001;20(5):484-7. DOI: 10.1097/00003226-200107000-00009.

Ozcelik ND, Eltutar K, Bilgin B. Toxic anterior segment syndrome after uncomplicated cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):106-14. DOI: 10.1177/112067211002000114.

Park J, Yum HR, Kim MS, Harrison AR, Kim EC Comparison of phaco-chop, divide-and-conquer, and stop-and-chop phaco techniques in microincision coaxial cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(10):1463-9.

Patel NP, Kim T, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty, 1989–1995. *Ophthalmology*. 2000;107(4):719-24. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00003-8.

Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, et al. Confocal microscopy in vivo corneas of longterm contact lens wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(4):995-1003.

Paul T, Lim M, Starr CE, et al. Central corneal thickness measured by the Orbscan II system, contact ultrasound pachymetry, and the Artemis 2 system. *J Cataract Refract Surgery* 2008;34(11):1906-12. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.07.013.

Perez-Gil J, Keough KM. Interfacial properties of surfactant proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1998;1408(2-3):203-17. DOI: 10.1016/s0925-4439(98)00068-4.

Perone JM, Boiche M, Lhuillier L, Ameloot F, Premy S, Jeancolas AL, et al. Correlation Between Postoperative Central Corneal Thickness and Endothelial Damage After Cataract Surgery by Phacoemulsification. *Cornea.* 2018;37(5):587-590. doi: 10.1097/ICO.0000000000001502.

Pflugfelder SC. Tear Dysfunction and the Cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture *Am J Ophthalmol.* 2011;152(6):900-909.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.023.

Piatigorsky J. Review: A case for corneal crystallins. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16(2):173-80. DOI: 10.1089/jop.2000.16.173.

Polack S. Restoring sight: how cataract surgery improves the lives of older adults , *Community Eye Health.* 2008;21(66): 24–25.

Polse KA, Brand RJ, Cohen SR, et al. Hypoxic effects on corneal morphology and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990;31(8):1542-54.

Polse KA, Mandell RB. Critical oxygen tension at the corneal surface. *Arch Ophthalmol.* 1970;84(4):505-8.

Posa A, Paulsen F, Dietz R, Garreis F, Sander R, Schicht M, et al. Quantification of surfactant proteins in tears of patients suffering from dry eye disease compared to healthy subjects. *Ann Anat.* 2018;216:90-94. doi: 10.1016/j.aanat.2017.11.006.

Rajasekaran SA, Palmer LG, Moon SY, Peralta Soler A, Apodaca GL, Harper JF, et al. Na,K-ATPase activity is required for formation of tight junctions, desmosomes, and induction of polarity in epithelial cells. *Mol Biol Cell.* 2001;12(12):3717-32.

Rantamäki AH, Telenius J, Koivuniemi A, Vattulainen I, Holopainen JM. Lessons from the biophysics of interfaces: lung surfactant and tear fluid. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(3):204-15. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.02.002.

- Rantamäki AH, Wiedmer SK, Holopainen JM. Melting points—the key to the anti-evaporative effect of the tear film wax esters, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013;54(8):5211-7. doi: 10.1167/iovs.13-12408. DOI: 10.1167/iovs.13-12408.
- Rao GN, Aquavella JV, Goldberg SH, Berk SL. Pseudophakic bullous keratopathy. Relationship to preoperative corneal endothelial status. *Ophthalmology.* 1984;91(10):1135-40.
- Rausch F, Schicht M, Paulsen F, Ngueya I, Brauer L, Brandt W. SP-G, a putative new surfactant protein—tissue localization and 3D structure. *PLoS One.* 2012;7(10):e47789. doi: 10.1371/journal.pone.0047789.
- Recupero SM, Cruciani F, Picardo V, Sposato PA, Tamanti N, Abdolrahimzadeh S. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of secondary keratoendotheliosis. *Ann Ophthalmol.* 1992;24(12):448-52.
- Ren S, Liu T, Jia C, et al. Physiological expression of lens  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -crystallins in murine and human corneas. *Mol Vis.* 2010;16:2745-52.
- Reuschel A, Bogatsch H, Barth T, Wiedemann R. Comparison of endothelial changes and power settings between torsional and longitudinal phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(11):1855-61.
- Ridsdale RA, Palaniyar N, Possmayer F, Harauz G. Formation of folds and vesicles by dipalmitoylphosphatidylcholine monolayers spread in excess. *J Membr Biol.* 2001;(180),1, :s21–32. Doi: 10.1007/s002320010055.
- Rigos CF, de Lima Santos H, Ward RJ, Ciancaglini P. Lipid bilayer stabilization of the Na,K-ATPase reconstituted in DPPC/DPPE liposomes. *Cell Biochem Biophys.* 2006;44(3):438-45.
- Riley M. Transport of ions and metabolites across the corneal endothelium. *Cell Biology of the Eye.* 1982;53–95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-483180-3.X5001-1>.
- Riley MV. Physiologic neutralization mechanisms and the response of the corneal endothelium to hydrogen peroxide. *CLAO J.* 1990;16(1 Suppl):S16-21; discussion S21-2.
- Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):991-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.04.013.

Sacchetti M, Mantelli F, Marengo M, Macchi I, Ambrosio O, Rama P. Diagnosis and management of iridocorneal endothelial syndrome. *BioMed Research International*, vol. 2015; Article ID 763093, 9 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/763093>.

Salvi SM, Soong TK, Kumar BV, Hawksworth NR. Central corneal thickness changes after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(8):1426-8.

Saville JT, Zhao Z, Willcox MD, Ariyavidana MA, Blanksby SJ, Mitchell TW. Identification of phospholipids in human meibum by nano-electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Exp. Eye Res*. 2011;92(3):238-40. doi: 10.1016/j.exer.2010.12.012.

Schicht M, Rausch F, Finotto S, Mathews M, Mattil A, Schubert M, et al. SFTA3, a novel protein of the lung: three-dimensional structure, characterisation and immune activation. *Eur. Respir. J*. 2014;44(2):447-56. doi: 10.1183/09031936.00179813.

Schlötzer-Schrehardt UM, Dörfler S, Naumann GO. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(5):666-74. DOI: 10.1001/archopht.1993.01090050100038.

Schob S, Schicht M, Sel S, et al. The detection of surfactant proteins A, B, C and D in the human brain and their regulation in cerebral infarction, autoimmune conditions and infections of the CNS. *PLoS One* 2013;8(9):e74412. doi: 10.1371/journal.pone.0074412.

Sengupta S, Chang DF, Gandhi R, Kenia H, Venkatesh R. Incidence and long-term outcomes of toxic anterior segment syndrome at Aravind Eye Hospital. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(9):1673-8. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.03.053.

Setälä NL, Metso J, Jauhiainen M, Holopainen JM. Dry eye symptoms are increased in mice deficient in phospholipid transfer protein. *Am. J. Pathol*. 2011;178(5):2058-65. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.027.

Shahzad M, Sugar A. Surgical trauma: pseudophakic and aphakic corneal edema. Eds: Krachmer JH, Holland EJ, Mannis MJ. *Cornea*, Vol. 1. Fundamentals, Diagnosis and Management. Elsevier 2nd ed. 2004:1263–76.

Sharifipour F, Panahi-Bazaz M, Idani E, Hajizadeh M, Saki A. Oxygen therapy for corneal edema after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(7):1370-5. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.10.033.



Sharma N, Gupta S, Maharana P, Shanmugam P, Nagpal R, Vajpayee RB, et al. Anterior segment optical coherence tomography-guided management algorithm for descemet membrane detachment after intraocular surgery. *Cornea*. 2015;34(9):1170-4. doi: 10.1097/ICO.0000000000000514.

Sharma N, Singhal D, Nair SP, Sahay P, Sreeshankar SS, Maharana PK. Corneal edema after phacoemulsification. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(12):1381–1389. doi: 10.4103/ijo.IJO\_871\_17.

Shine WE, McCulley JP. Polar lipids in human meibomian gland secretions. *Curr. Eye Res*. 2003;26(2):89-94. DOI: 10.1076/ceyr.26.2.89.14515.

Shoshani Y, Pe'er J, Doviner V, et al. Increased expression of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in pseudophakic corneal edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(6):1940-7. DOI: 10.1167/iovs.04-1203.

Siddique, A. Corneal Endothelial Change after Phacoemulsification. *Journal of Enam Medical College*, September 2016;(6),3. <https://doi.org/10.3329/jemc.v6i3.29679>.

Simmons PA, Carlisle-Wilcox C, Vehige JG. Comparison of novel lipid-based eye drops with aqueous eye drops for dry eye: a multicenter, randomized controlled trial *Clin Ophthalmol*. 2015;9:657–664. doi: 10.2147/OPTH.S74849.

Singh V, Agrawal V, Santhiago MR, Wilson SE. Stromal fibroblast-bone marrow-derived cell interactions: implications for myofibroblast development in the cornea. *Exp Eye Res*. 2012;98(1):1-8. doi: 10.1016/j.exer.2012.03.006.

Skou JC, Esmann M., The Na,K-ATPase. *J Bioenerg Biomembr*. 1992;24(3):249-61.

Spurr-Michaud S, Argueso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp. Eye Res*. 2007;84(5):939-50. DOI: 10.1016/j.exer.2007.01.018.

Steinert RF. Corneal edema after cataract surgery. Eds:Chang DF et al. *Cataract Surgery*, 3rd ed. Philadelphia, PA, Saunders Elsevier, 2010;595–602.

Storr-Paulsen A, Norregaard JC, Ahmed S, Storr-Paulsen T, Pedersen TH. Endothelial cell damage after cataract surgery: divide-and-conquer versus phaco-chop technique. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(6):996-1000.

Sudhir RR, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Cornea*. 2012;31(10):1119-22. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8e00.

Sun M, Chen S, Adams SM, et al. Collagen V is a dominant regulator of collagen fibrillogenesis: dysfunctional regulation of structure and function in a corneal-stroma-specific *Cola5a1*-null mouse model. *J Cell Sci*. 2011;124(Pt 23):4096-105. doi: 10.1242/jcs.091363.

Tenner AJ, Robinson SL, Borchelt J, Wright JR. Human pulmonary surfactant protein (SP-A), a protein structurally homologous to C1q, can enhance FcR- and CR1-mediated phagocytosis. *J. Biol. Chem*. 1989;264(23):13923-8.

Ti SE, Chee SP, Tan DT, et al. Descemet membrane detachment after phacoemulsification surgery: risk factors and success of air bubble tamponade. *Cornea*. 2013;32(4):454-9. doi: 10.1097/ICO.0b013e318254c045.

Tiffany JM, Winter N, Bliss G. Tear film stability and tear surface tension, *Curr Eye Res*. 1989;8(5):507-15. DOI: 10.3109/02713688909000031.

Tiffany JM. Tears and conjunctiva. Ed: Harding, J.J. *Biochemistry of The Eye*. Chapman & Hall, London, 1997;45-78.

Uchino Y, Goto E, Takano Y, Dogru M, Shinozaki N, Shimmura S, et al. Long-standing Bullous Keratopathy Is Associated with Peripheral Conjunctivalization and Limbal Deficiency, *Ophthalmology* 2006;113(7):1098-101 doi:10.1016/j.ophtha.2006.01.034.

Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochim. Biophys. Acta*. 1998;1408(2-3):90-108.

Vieira F, Kung JW, Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017;211:184-201. doi: 10.1016/j.aanat.2017.03.002.

Vincent SJ. Painless bilateral bullous keratopathy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2018;41(5):452-454. doi: 10.1016/j.clae.2018.03.009.

Von Neergaard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik-Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z. Gesamt. Exp. Med*. 1929;66:373-394.

Von Wichert P, Müller B (eds): Basic Research on Lung Surfactant. 3rd International Symposium, Marburg, September 1988. Prog Respir Res. Basel, Karger, 1990;(25):237-246. doi: 10.1159/000417829.

Wang JJ, Mitchell P, Simpson JM, Cumming RG, Smith W. Visual impairment, age-related cataract, and mortality. Arch Ophthalmol 2001;119(8):1186-90. DOI: 10.1001/archophth.119.8.1186.

Waring GO III, Bourne WM, Edelhauser HF, Kenyon KR. The corneal endothelium; normal and pathologic structure and function. Ophthalmology 1982;89(6):531-90.

Watanabe, H. Significance of mucin on the ocular surface. Cornea. 2002;21(2 Suppl 1):S17-22. DOI: 10.1097/00003226-200203001-00005.

Weaver TE, Beck DC. Use of knockout mice to study surfactant protein structure and function. Biol. Neonate. 1999;76 Suppl 1:15-8. DOI: 10.1159/000047041.

Weisbrod DJ, Sit M, Naor J, Slomovic AR. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure. Cornea. 2003;22(5):429-34.

Weissman BA, Fatt I, Rasson J. Diffusion of oxygen in human corneas in vivo. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1981;20(1):123-5.

Whikehart, DR. Corneal Endothelium: Overview. Encyclopedia of the Eye. 2010;424-434. 10.1016/B978-0-12-374203-2.00074-9.

WHO. Visual impairment and blindness. 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>

Wirbelauer, N. Anders, D. T. Pham, and J. Wollensak, Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery, Arch Ophthalmol. 1998;116(2):145-9. DOI: 10.1001/archophth.116.2.145.

Wongchaisuwat N, Methetrairat A, Chonpimai P, Nujoi W, Prabhasawat P. Comparison of central corneal thickness measurements in corneal edema using ultrasound pachymetry, Visante anterior-segment optical coherence tomography, Cirrus optical coherence tomography, and Pentacam Scheimpflug camera tomography. Clin Ophthalmol 2018;12:1865-1873. doi: 10.2147/OPHTH.S172159.

Woodward MA, Edelhauser HF, Corneal endothelium after refractive surgery, *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(4):767-77. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.01.012.

Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol. Rev.* 1997;77(4):931-62. DOI: 10.1152/physrev.1997.77.4.931.

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(6):671-8. DOI: 10.3109/02713688509017661.

Yeniad B, Corum I, Ozgun C. The effects of blunt trauma and cataract surgery on corneal endothelial cell density. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17(4):354-8. doi: 10.4103/0974-9233.71604.

Yi DH, Dana MR. Corneal edema after cataract surgery: Incidence and etiology. *Semin Ophthalmol.* 2002;17(3-4):110-4.

Yin GHW, Levy N, Hoffart L. Clinical Results After 5% Sodium Chloride Treatment in Post-operative Corneal Oedema. *J Eye Dis Disord.* 2018;03:10.35248/2684-1622.18.3.113.

Ytteborg J, Dohlman CH. Corneal edema and intraocular pressure: ii. Clinical results. *Arch Ophthalmol.* 1965;74(4):477-84. DOI: 10.1001/archopht.1965.00970040479008.

Zavala J, Lopez Jamine GR, Rodriguez Barriento CA, Valdez-Garcia J. Corneal endothelium: developmental strategies for regeneration. *Eye (Lond).* 2013;27(5):579-88. doi: 10.1038/eye.2013.15.

Zusman NB, Waring GO III, Najarian LV, Wilson LA. Sulfur hexafluoride gas in the repair of intractable Descemet's membrane detachment. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(6):660-2. DOI: 10.1016/0002-9394(87)90183-8.