



PSEUDOEXFOLIATION GLAUCOMA – ALWAYS ACTUAL PROBLEM IN OPHTHALMOLOGY

PSEUDOEXFOLIATION GLAUKOM – UVEK AKTUELAN PROBLEM U OFTALMOLOGIJI

Dolika Vasović¹, Vujica Marković^{1,2}

¹ University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia

² Clinical Center of Serbia, Clinic for Eye Diseases “Prof. dr Đorđe Nešić”, Belgrade, Serbia

Correspondence: dolika.vasovic@gmail.com

Abstract

Introduction: Pseudoexfoliation (PEX) syndrome is not only an ocular disease but also a general disorder that involves the abnormal production and disposal of extracellular matrix material in intra- and extraocular tissues. Intraocular pressure (IOP) of the pseudoexfoliative eyes is higher than IOP of the nonpseudoexfoliative eyes which leads to more severe eye damage during longer period of time. Glaucoma in the pseudoexfoliation syndrome has been shown to have a more serious clinical course than in primary open-angle glaucoma.

Aim: The aim of our study was to determine the presence and frequency of capsular glaucoma compared to other types of glaucoma among patients examined in one month period and in total number of glaucoma operated patients during last year.

Materials and methods: Our study involved 105 patients examined and diagnosed in November 2016 and 346 glaucoma patients operated between January and October 2016 at Clinic for eye diseases, Clinical Centre of Serbia. Methods used in examination and monitoring of patients were: biomicroscopy, applanation tonometry, computerized perimetry, ophthalmoscopy, gonioscopy and Heidelberg Retinal Tomography II.

Results: Although the frequency of capsular glaucoma in our sample was more common in women 14 (13.4 %) compared to men 11 (10.4 %), statistically significant difference related to sex was not observed ($p = 0.352$). Binocular expression was 3.7 times more often than monocular in women and 1.7 times in men. Among glaucoma operated patients, capsular glaucoma was found in 94 (27.2 %) cases, which leads to conclusion that every fourth patient operated last year had this type of glaucoma.

Conclusion: Based on the results of our study it can be concluded that capsular glaucoma, as the most important ocular manifestation of PEX syndrome, shows high frequency in our population. Careful clinical examination should be performed in patients over the age of 50 due to the importance of early recognition and appropriate management of pseudoexfoliative material in the eye.

Keywords:

PEX syndrome,
capsular glaucoma,
frequency



Sažetak

Uvod: Pseudoeksfolijativni (PEX) sindrom nije samo bolest oka, već je i opšti poremećaj sa abnormalnom produkcijom i deponovanjem depozita ekstracelularnog matriksa u intra i ekstraokularnim tkivima. Povišen intraokularni pritisak u očima sa pseudoeksfolijacijama dovodi do glaukomatoznih oštećenja u toku dužeg vremena i to u većem stepenu nego u očima bez pseudoeksfolijacija. Prognoza je lošija kod pseudoeksfolijativnog (kapsularnog) glaukoma nego kod primarnog glaukoma otvorenog ugla.

Cilj: Cilj ovog rada bio je da ispita prisustvo i učestalost kapsularnog glaukoma u odnosu na druge tipove glaukoma u bolesničkom materijalu u toku mesec dana ambulantnog praćenja i u ukupnom broju glaukomno operisanih bolesnika u protekloj godini.

Materijal i metode: Ispitivanjem je obuhvaćeno 105 pacijenata koji su oftalmološki pregledani u toku novembra 2016. godine, dok je uvidom u operativni protokol obuhvaćen uzorak od 346 pacijenata kod kojih je glaukom operisan u periodu od januara do oktobra iste godine na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije. U pregledu su korištene metode: biomikroskopije, aplanacione tonometrije, kompjuterizovane perimetrije, oftalmoskopije, gonioskopije i Hajdelbergove tomografije retine II.

Rezultati: Iako je učestalost kapsularnog glaukoma u našem uzorku bila češća kod žena 14 (13,4 %) u odnosu na muškarce 11 (10,4 %), statistički značajna razlika u odnosu na pol nije zapažena ($p = 0,352$). Rezultati naše studije govore da se binokularni oblik kapsularnog glaukoma javlja 3,7 puta češće od monokularnog oblika kod žena, dok je kod muškaraca binokularni oblik 1,7 puta češći u odnosu na monokularni. Od ukupnog broja operisanih, zastupljenost kapsularnog glaukoma u odnosu na ostale vrste glaukoma iznosila je 94 (27,2 %) što ukazuje da je svaki četvrti operisani bolesnik imao dijagnozu kapsularnog glaukoma.

Zaključak: Na osnovu rezultata ove studije može se zaključiti da kapsularni glaukom, kao najznačajnija okularna manifestacija PEX sindroma, pokazuje veliku učestalost i u našoj populaciji. Obavljanje pažljivog oftalmološkog pregleda kod osoba starijih od 50. godina se savetuje radi rane dijagnostike i otkrivanja prisustva pseudoeksfolijacija u oku.

Ključne reči:

PEX sindrom,
kapsularni glaukom,
učestalost

Uvod

Pseudoeksfolijativni (PEX) sindrom nije samo bolest oka, već je i sistemski poremećaj sa abnormalnom produkcijom i deponovanjem depozita ekstracelularnog matriksa u intra i ekstraokularnim tkivima (1,2). Javlja se u celom svetu i kod svih rasa, sa najvećom zastupljenostišću među pripadnicima skandinavskih i mediteranskih zemalja (3,4). Iako učestalost raste sa povećanjem godina života, PEX sindrom nije sastavni deo normalnog procesa starjenja. Tačan biohemski sastav ili osnovni defekt odgovoran za nastanak ove bolesti još uvek nije poznat, pa je dijagnoza PEX sindroma verovatno najčešće promašena dijagnoza bolesti prednjeg segmenta oka (5,6).

PEX sindrom je prvi put 1917. godine opisao finski oftalmolog Lingberg koji je zabeležio prisustvo sivkastih ili plavičasto-sivih ljuspica (mrlja) na pupilarnoj ivici kod 50 % svojih pacijenata sa hroničnim glaukom (7). Ipak, detaljnijom opisu ove kliničke slike najviše su doprineli radovi Vogt- a sa karakterističnim sivkastim ili sivo-plavičastim pahuljicama na pupilarnoj ivici i/ili membranoznim formacijama na prednjoj kapsuli sočiva, kao i na zadnjoj strani rožnjače. Smatrajući da eksfolijativni materijal potiče od kapsule sočiva i da je povezan sa glaukomom otvorenog ugla, Vogt predlaže termine "senile exfoliatio" i "glaucoma capsulare" (7,8). Termin "pseudoeksfolijativni" prvi put je upotrebila Dvorak-Theobald (1953) u cilju razlikovanja ovih promena od prave eksfolijacije prednje

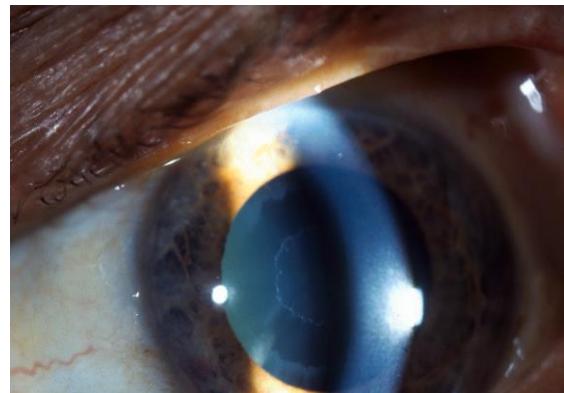
kapsule sočiva koja nastaje kod duvača stakla (8). Obzirom na mišljenje o verovatno mnogim mestima produkcije ovog materijala, Sunde (1956) predlaže termin "exfoliation syndrome" koji ukazuje na generalizovanu očnu bolest bazalnih membrana. Sunde je smatrao da eksfolijacije potiču od degenerativnog stanja kapsule sočiva, a da je karakterističan raspored nastao usled pokreta dužice i skidanja ovog materijala sa kapsule sočiva (9).

Međutim, pseudoeksfolijativni materijal je pronađen i na drugim okularnim strukturama kao što su cilijarno telo, dužica i konjunktiva (vežnjača). Upotreboom transmisione elektronske mikroskopije tipična pseudoeksfolijativna vlakna su nađena i u autopsijom dobijenim, tkivnim uzorcima kože, moždanih ovojnica, pluća, srca i drugih viscerálnih organa (10). Pseudoeksfolijativni materijal proizvode različite ćelije, kao što su epitelne ćelije, fibroblasti i sve vrste mišićnih ćelija i nalaze se ne samo u orbiti već i u celom organizmu pacijenata sa PEX sindromom (11). Sve ovo ukazuje na sistemsku prirodu PEX sindroma koji očigledno uključuje aberantni metabolizam veziva u telu.

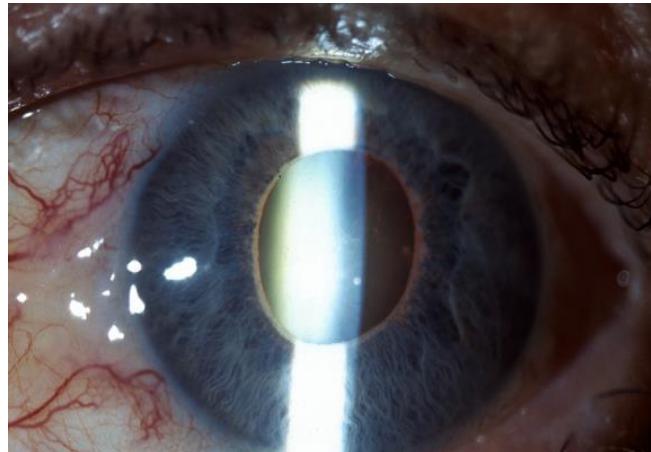
Najvažnija klinička osobina ovog sindroma je visoka učestalost glaukoma i ona se menja u zavisnosti od autora i vrste populacije, a dobijeni podaci od kriterijuma koji su korišćeni prilikom istraživanja (12). Većina pacijenata ima otvoreni komorni ugao, ali i glaukom zatvorenog ugla može biti u vezi sa pseudoeksfolijacijama. Nezavisno od prisustva glaukoma, većina depozita je lokalizovana u

ju stakanalikularnom tkivu (JCT), uz unutrašnje i spoljne zidove Šlemovog kanala, kao i u uvealnoj mreži (trabekulu-mu) (13). Prognoza je lošija kod pseudoeksfolijativnog (kapsularnog) glaukoma nego kod primarnog glaukoma otvorenog ugla. Povišen intraokularni pritisak (IOP) u pseudoeksfolijativnim očima dovodi do glaukomatoznih oštećenja u toku dužeg vremena i to u većem stepenu nego u očima bez pseudoeksfolijacija (14).

U dijagnozi kapsularnog glaukoma pomaže pažljiv pregled prednjeg segmenta oka, naročito pupilarne ivice koji otkriva postojanje pseudoeksfolijacija (u vidu plavo-belečastih, nalik na celofan, poluprovidnih ljuspica), kao i na endotelu rožnjače, prednjoj kapsuli sočiva i atrofičnom pupilarnom rubu (15) (Slika 1, 2).



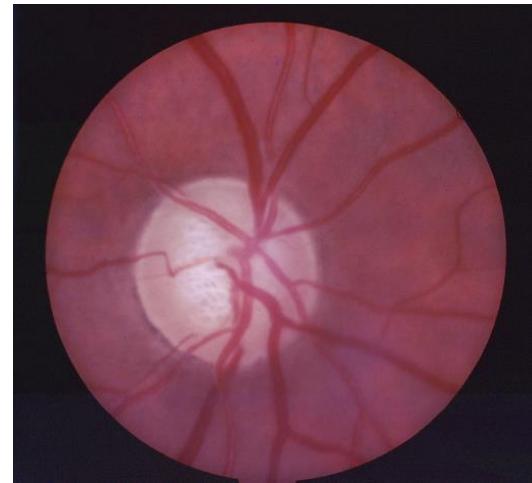
Slika 1. Prisustvo pseudoeksfolijacija na prednjoj kapsuli sočiva



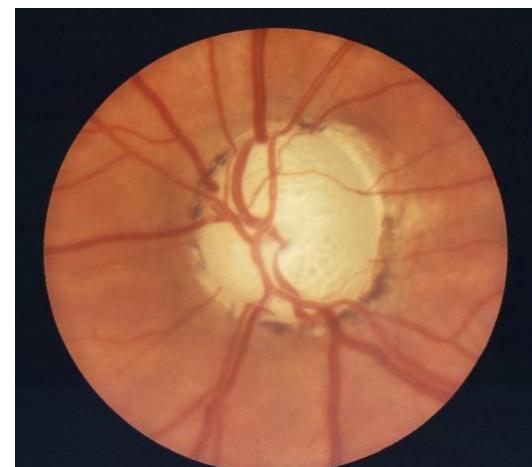
Slika 2. Depoziti pseudoeksfolijacija na pupilarnom rubu u vidu inja

Kod kapsularnog glaukoma nalazimo jaču pigmentaciju komornog ugla kao i taloženje pigmenta na nivou Schwalbeove linije. Ugao je u najvećem broju slučajeva otvoren, ali se nalaze i oči sa uzanim i uskim uglom (16). Delovanjem povišenog IOP-a nastaju ishemičke promene na papili očnog živca (PNO) što pored morfološki vidljive ekskavacije dovodi i do tipičnih fascikularnih, paracentralno postavljenih skotoma u vidnom polju koji tokom vremena progrediraju (17-19). Kako prva oštećenja nervnih elemenata nastaju na papili očnog živca gde dolazi do atrofije nervnih

vlakana i stvaranja tipične glaukomatozne ekskavacije, to je pregled PNO od značaja u dijagnozi, progresiji bolesti kao i praćenju efekata primenjene terapije (Slika 3, 4). Progresija ispada kod kapsularnog glaukoma je znatno brža u poređenju sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (20-22).



Slika 3. Početna glaukomna ekskavacija PNO



Slika 4. Totalna glaukomna ekskavacija PNO sa vidljivim Schnabelovim "kavernama"

Stoga je cilj ovog rada bio da se ispita prisustvo i učestalost kapsularnog glaukoma u odnosu na druge tipove glaukoma u bolesničkom materijalu u toku mesec dana ambulantnog praćenja i u ukupnom broju operisanih glaukoma u protekloj godini.

Materijal i metode

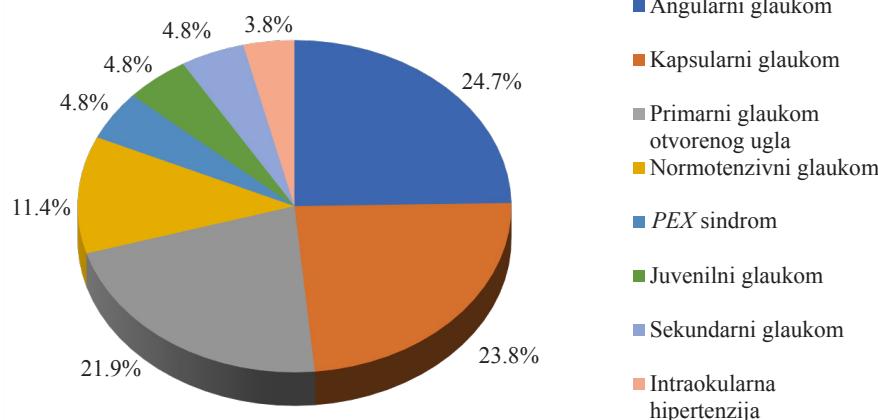
Ispitivanjem je obuhvaćeno 105 pacijenata, starosti između 18 i 88 godina, koji su oftalmološki pregledani na odeljenju i u ambulanti glaukoma Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Srbije u toku novembra 2016. godine. Nakon uzimanja oftalmološke i opšte anamneze, rađen je kompletan oftalmološki pregled koji je obuhvatao: određivanje oštine vide sa i bez korekcije (Snellen), biomikroskopski pregled (BM 900, Haag-Stret,

Switzerland), merenje IOP- a metodom Goldmanove aplanacione tonometrije (Goldmann aplanacioni tonometar, Haag-Streit, Koniz, Switzerland), određivanje centralne debline rožnjače metodom pahimetrije (Palm Scan AP 2000, Ophthalmic ultrasound, 2007, Micro Medical Devices Inc. Calabasas, CA, 91302 USA), pregled komornog ugla goniokopijom, testiranje vidnog polja primenom kompjuterizovane perimetrije (Humphrey Field Analyzer Model 745i, 2005 Carl Zeiss Meditec Inc Dublin CA USA), pregled papile vidnoga živca oftalmoskopom i primenom Hajdelbergove tomografije retine II (HRT II, Heidelberg Retinal Tomography II, Heidelberg Engeneering, Heidelberg, Germany).

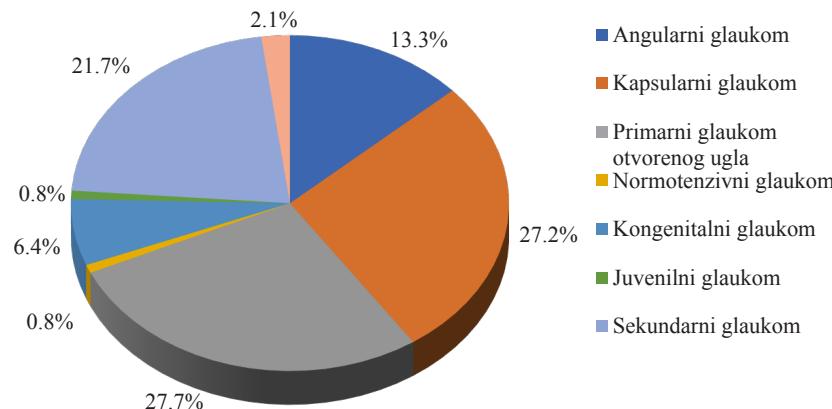
Radi utvrđivanja zastupljenosti kapsularnog glaukoma u ukupnom broju operisanih glaukoma, uvidom u operativni protokol Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Srbije, obuhvaćen je uzorak od 346 pacijenata kod kojih je operisan glaukom u periodu od januara do oktobra 2016. godine.

Statistička analiza

Pri obradi podataka korišćene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Za testiranje razlike u distribuciji odgovora u odnosu na određena obeležja posmatranja (pol, starost) korišćeni su Hi-kvadrat (χ^2 test) i Studentov t test. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. Rezultati su prikazani grafički i tabelarno.



Grafikon 1. Učestalost kapsularnog glaukoma u odnosu na ostale tipove glaukoma u bolesničkom materijalu u toku meseca ambulantnog praćenja.



Grafikon 2. Učestalost kapsularnog operisanog glaukoma u ukupnom broju operisanih glaukoma na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od januara do oktobra meseca 2016. godine.

Rezultati

Od ukupnog broja (105) ambulantno pregledanih bolesnika u toku novembra 2016. godine, muškaraca je bilo 38 (36,2 %) a žena 67 (63,8 %). U našem uzorku zastupljenost kapsularnog glaukoma iznosila je 25 (23,8 %), od čega kod muškaraca 11 (10,4 %) i kod žena 14 (13,4 %), bez značajne razlike u odnosu na pol ($p = 0,352$) (**Grafikon 1**). Od ukupnog broja muškaraca obolelih od kapsularnog glaukoma, monokularni oblik ispoljavanja je bio prisutan u 4 slučaja, dok je muškaraca sa binokularnim ispoljavanjem bilo 7 (**Tabela 1**). Od ukupnog broja žena obolelih od kapsularnog glaukoma, monokularni oblik je bio prisutan u 3, a binokularni u 11 slučajeva što ukazuje da je binokularni oblik kapsularnog glaukoma 3,7 puta češći od monokularnog oblika kod žena u ispitivanom uzorku (**Tabela 1**). Statistički značajna razlika oblika ispoljavanja u odnosu na pol nije zapažena ($p = 0,409$). Prosečna starost bolesnika sa dijagnozom kapsularnog glaukoma iznosila je 77,28 godina ($SD = 7,26$) bez značajne razlike u odnosu na pol ($p = 0,785$) (**Tabela 2**).

Od ukupnog broja operisanih glaukoma (346) u toku perioda praćenja, zastupljenost kapsularnog glaukoma u odnosu na ostale vrste glaukoma iznosila je 94 (27,2 %) što ukazuje da je svaki četvrti operisani bolesnik imao dijagnozu kapsularnog glaukoma (**Grafikon 2**).

Tabela 1. Distribucija kliničkog oblika ispoljavanja kapsularnog glaukoma kod ambulantno pregledanih pacijenata

	<i>Muškarci</i>		<i>Žene</i>		<i>p vrednost*</i>
<i>Monokularno</i>	Broj (n)	%	Broj (n)	%	
4	36,4	3	21,4		$p > 0,05$
<i>Binokularno</i>	7	63,6	11	78,6	$p > 0,05$
Ukupno	11	100	14	100	$p > 0,05$

* Hi-kvadrat test

Tabela 2. Prosečna starost pacijenata obolelih od kapsularnog glaukoma u materijalu kod ambulantno pregledanih pacijenata

	<i>Broj</i>	<i>Prosečna starost</i>	<i>SD</i>	<i>Najmlađi</i>	<i>Najstariji</i>	<i>p vrednost*</i>
<i>Muškarci</i>	11	76,82	6,06	67 godina	85 godina	$p > 0,05$
<i>Žene</i>	14	77,64	8,28	65 godina	88 godina	$p > 0,05$
Ukupno	25	77,28	7,26	65 godina	88 godina	$p > 0,05$

* Studentov t test

Diskusija

Pseudoeksfolijacije su sistemski metabolički poremećaj vezivnog tkiva, verovatno nastao kao rezultat poremećaja sinteze i rasporeda mikrofibrila (23). Dugo se smatralo da je u pitanju poremećaj metabolizma bazalne membrane. Da bi ovo ispitala Schloetzer-Schrehardt (1992) je imunohistohemijski analizirala komponente bazalne membrane u PEX materijalu na kapsuli sočiva. Nađeni su: heparin i hondroitin sulfat proteoglikani, laminin, entaktin, nidogen, fibronektin i amiloid P protein; kolagen tipa IV je ograničen na mikrofibrilarni sloj između površine kapsule i tipičnog PEX materijala (24). Dodatno, prisustvo epitopa elastina ukazuje da je PEX materijal multikomponentna ekspresija poremećaja u sintezi ekstraćelijskog matriksa, uključujući inkorporaciju osnovnih nekolagenih komponenti bazalne membrane (25,26). Ekstenzivna obeleženost materijala na hondroitin sulfat pokazuje preveliku produkciju i abnormalni metabolizam glikozaminoglikana kao osnovne promene u ovom poremećaju (27).

Kapsularni glaukom je poseban tip sekundarnog glaukoma najčešće otvorenog ugla sa trabekularnim nivoom blokade u drenaži komorne tečnosti (28). Smatra se da između 30 i 80 % osoba sa pseudoeksfolijacijama oboli od ovog tipa glaukoma (29,30). Kapsularni glaukom je u našem uzorku bio prisutan kod 25 (23,8 %) bolesnika i po učestalosti se nalazi na drugom mestu, odmah nakon angularnog glaukoma prisutnog kod 26 (24,7 %). Dijagnoza PEX sindroma bez glaukomnih promena imalo je svega 5 (4,8 %) bolesnika (**Grafikon 1**). Manja učestalost u odnosu na očekivanu se može objasniti malim brojem ispitanika u našem uzorku.

Mehanizam i uzročni faktori nastanka kapsularnog glaukoma u PEX sindromu su pre svega vezani za lokalnu produkciju i akumulaciju PEX materijala i taloženja

u JCT- u praćenih disfunkcijom endotelnih ćelija i dezorganizacijom JCT- a i Šlemovog kanala (31). Prisustvo nekih komponenti ekstraćelijskog matriksa (elastin, kolagen, glikoproteini, amiloid P, hondroitin sulfat, sulfatni proteoglikani i sijalinska kiselina) u kribriformnom sloju trabekuluma odgovorno je za povećan otpor oticanju komorne tečnosti dok je sniženje parcijalnog pritiska O₂ u očnoj vodici izazvano prisustvom i delovanjem eksfolijativnog materijala u zidovima ekstremno izmenjenih krvnih sudova dužice odgovorno za ozbiljne promene u vitalnosti trabekularnih endotelnih ćelija (32).

Starenje i povećan indeks UV zračenja predstavlja ju dodatni faktor rizika za razvoj kapsularnog glaukoma i to bez razlike u polnoj distribuciji (33), čemu govore u prilog i rezultati naše studije ($p = 0,785$). Prosečna starost pacijenata sa dijagnozom kapsularnog glaukoma iznosila je 77,28 godina (**Tabela 2**). Iako je učestalost kapsularnog glaukoma u našem uzorku bila češća kod žena 14 (13,4 %) u odnosu na muškarce 11 (10,4 %), statistički značajna razlika u odnosu na pol nije zapažena ($p = 0,352$). Binokularni oblik ispojavanja kapsularnog glaukoma je češći od monokularnog oblika u kome drugo oko može biti zdravo-nezahvaćeno ili zahvaćeno nekim drugim tipom glaukoma (34,35). Rezultati naše studije govore da se binokularni oblik kapsularnog glaukoma javlja 3,7 puta češće od monokularnog oblika kod žena u ispitivanom uzorku, dok je kod muškaraca binokularni oblik 1,7 puta češći u odnosu na monokularni. Statistička značajnost oblika ispoljavanja u odnosu na pol u našem uzorku nije zapažena ($p = 0,409$) (**Tabela 1**).

Inicijalni pristup u lečenju kapsularnog glaukoma podrazumeva primenu medikamentne terapije (35). Ipak, treba naglasiti da je lečenje ovog tipa glaukoma teže u poređenju sa primarnim glaukomom otvorenog ugla (36,37). Usled nemogućnosti postizanja kompenzacije i adekvatne

regulacije IOP- a upotreboom medikamenata, veći uspeh može se postići sproveđenjem operativnog lečenja (38,39). Od ukupnog broja operisanih, kapsularni glaukom je bio prisutan kod 94 (27,2 %), odmah posle primarnog glaukoma otvorenog ugla prisutnog kod 96 (27,7 %) operisanih bolesnika u protekloj godini (**Grafikon 2**).

Zaključak

Kapsularni glaukom, kao najznačajnija okularna manifestacija PEX sindroma, pokazuje veliku učestalost i u našoj populaciji. Treba imati u vidu činjenicu da PEX sindrom ima progresivni tok i da starenje predstavlja faktor rizika za nastavak pseudoeksfolijacija i razvoj kapsularnog glaukoma. Obavljanje pažljivog oftalmološkog pregleda kod osoba starijih od 50. godina se savetuje radi rane dijagnostike i otkrivanja prisustva pseudoeksfolijacija u oku.

Literatura

1. Ariga M, Nivean M, Utkarsha P. Pseudoexfoliation Syndrome. J Current Glau Prac 2013;7(3):118-20.
2. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am J Ophthalmol 2006;141:921-37.
3. Ringvold A. Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand 1999;77:371-75.
4. Forsman E, Cantor RM, Lu A, Eriksson A, Fellman J, Järvelä I, Forsius H. Exfoliation syndrome: prevalence and inheritance in a subisolate of the Finnish population. Acta Ophthalmol Scand 2007;85:500-7.
5. Forsius H, Forsman E, Fellman J, Eriksson AW. Exfoliation syndrome: frequency, gender distribution and association with climatically induced alterations of the cornea and conjunctiva. Acta Ophthalmol Scand 2002;80:478-84.
6. Ekström C, Alm A. Pseudoexfoliation as a risk factor for prevalent open-angle glaucoma. Acta Ophthalmol 2008;86:741-6.
7. Tarkkanen A, Kivela T, John G. Lindberg and the discovery of exfoliation syndrome. Acta Ophthalmol Scand 2002;80(2):151-4.
8. Plateroti P, Plateroti AM, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review of the literature with updates on surgical management. J Ophthalmol 2015;2015:370371.
9. Sunde OA. Senile exfoliation of the anterior lens capsule. Acta Ophthalmol 1956;45:1.
10. Lee RK. The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2008;19:95-101.
11. Anastasopoulos E, Founti P, Topouzis F. Update on pseudoexfoliation syndrome pathogenesis and associations with intraocular pressure, glaucoma and systemic diseases. Curr Opin Ophthalmol 2015;26(2):82-9.
12. Scharfenberg E, Schlötzer-Schrehardt U. PEX syndrome. Clinical diagnosis and systemic manifestations. Ophthalmologe 2012;109(10):952-61.
13. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, Konstas AGP. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? Prog Retin Eye Res 2003;22(3):253-75.
14. Jeng SM, Karger RA, Hodge DO, Burke JP, Johnson DH, Good MS. The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome. J Glaucoma 2007;16(1):117-21.
15. Ariga M, Nivean M, Utkarsha P. Pseudoexfoliation Syndrome. Journal of Current Glaucoma Practice. 2013;7(3):118-20.
16. Shuba L, Nicolela MT, Rafuse PE. Correlation of capsular pseudoexfoliation material and iridocorneal angle pigment with the severity of pseudoexfoliation glaucoma. J Glaucoma 2007 Jan;16(1):94-7.
17. Åström S, Stenlund H, Lindén C. Intraocular pressure changes over 21 years – a longitudinal age-cohort study in northern Sweden. Acta Ophthalmol 2014;92:417-20.
18. Chihara E. Assessment of true intraocular pressure: the gap between theory and practical data. Surv Ophthalmol 2008;53:203-18.
19. Kida T, Liu JH, Weinreb RN. Effects of aging on corneal biomechanical properties and their impact on 24-hour measurement of intraocular pressure. Am J Ophthalmol 2008;146:567-72 .
20. Zheng X. New findings for an old disease: morphological studies on pseudoexfoliation syndrome-related keratopathy and binocular asymmetry. Cornea 2013;32(Suppl 1):84-90.
21. Conway RM, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Naumann GO. Pseudoexfoliation syndrome: pathological manifestations of relevance to intraocular surgery. Clin Exp Ophthalmol 2004;32(2):199-210.
22. Schweitzer C. Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. J Fr Ophthalmol 2018 Jan;41(1):78-90.
23. Zenkel M, Lewczuk P, Jünemann A, Kruse FE, Naumann GO, Schlötzer-Schrehardt U. Proinflammatory cytokines are involved in the initiation of the abnormal matrix process in pseudoexfoliation syndrome/glaucoma. Am J Pathol 2010;176:2868-79.
24. Lee RK. The molecular pathophysiology of pseudoexfoliation glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 2008;19:95-101.
25. Elhawy E, Kamthan G, Dong CQ, Danias C. Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations. Hum Genomics 2012;6:22-31.
26. Stafiej J, Hałas-Wiśniewska M, Izdebska M, et al.

- Immunohistochemical analysis of microsomal glutathione S-transferase 1 and clusterin expression in lens epithelial cells of patients with pseudoexfoliation syndrome. *Exp Ther Med* 2017;13(3):1057-63.
27. Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, Jünemann A, Naumann GO. Relevance of the pseudoexfoliation syndrome for the glaucomas. *Ophthalmologe* 2002;99(9):683-90.
 28. Jonasson F, Damji KF, Arnarsson A, Svartsson T, Wang L, Sasaki H, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in Iceland: Reykjavik Eye Study. *Eye* 2003;17(6):747-53.
 29. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82:401-4.
 30. Aström S, Stenlund H, Lindén C. Incidence and prevalence of pseudoexfoliations and open-angle glaucoma in northern Sweden: II. Results after 21 years of follow-up. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:832-7.
 31. Schlötzer-Schrehardt U. Oxidative stress and pseudoexfoliation glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd* 2010;227(2):108-13.
 32. Gartaganis SP, Patsoukis NE, Nikolopoulos DK, Georgiou CD. Evidence for oxidative stress in lens epithelial cells in pseudoexfoliation syndrome. *Eye* 2007;21:1406-11.
 33. Kang JH, Loomis S, Wiggs JL, Stein JD, Pasquale LR. Demographic and geographic features of exfoliation glaucoma in 2 United States-based prospective cohorts. *Ophthalmology* 2012 Jan;119:27-35.
 34. Hammer T, Schlötzer-Schrehardt U, Jünemann A. Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Klin Monbl Augenheilkd* 2000;217:100-8.
 35. Harju M. Intraocular pressure and progression of glaucoma in exfoliative eyes with ocular hypertension or glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:699-702.
 36. Holló G, Katsanos A, Konstas AG. Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol* 2015;9:907-19.
 37. Ritland JS, Egge K, Lydersen S, Juul R, Semb SO. Exfoliative glaucoma and primary open-angle glaucoma: associations with death causes and comorbidity. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(4):401-4.
 38. Arnarsson A, Sasaki H, Jonasson F. Twelve-year incidence of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:157-162.
 39. Desai MA, Lee RK. The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48(4):95-113.