



Romatoid Artritli Hastalarda Kornea Dansitometre Değerlendirmesi

Assessment of Corneal Densitometry in Rheumatoid Arthritis Patients

Mustafa Alpaslan Anayol*, Başak Bostancı**, Mehmet Ali Şekeroğlu*, Mert Şimşek*, Süleyman Günaydın***, Pelin Yılmazbaş*

*Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

**Keçiören Dönyagöz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

***Kırıkkhan Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

Öz

Amaç: Romatoid artritli (RA) hastaların kornea dansitometre ve ön segment parametrelerini incelemek ve bunları yaş uyumlu sağlıklı bireylerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: RA'lı hastaların ve sağlıklı bireylerin ön segment parametreleri ve kornea dansitometreleri Scheimpflug kornea topografi ile değerlendirildi. Dansitometre değerlendirmesi için 12 mm'lik kornea alanı 4 halkasal zon ve derinlemesine ön, merkezi ve arka olarak 3 bölgeye ayrıldı. Hastaların ve sağlıklı bireylerin sağ gözleri istatistiksel karşılaştırma için kullanıldı.

Bulgular: Yirmi üç ardışık RA hastası ve 22 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. İki grup arasında yaş ($p=0,487$) ve cinsiyet ($p=0,514$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ön segment parametreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Total kornea dansitometresi RA grubunda sağlıklı gruba göre yüksek olarak tespit edildi ($p=0,030$). 0-2 mm ve 2-6 mm halkasal zonlarda hem ön hem de total kornea dansitometresinin RA grubunda yüksek olduğu saptandı (0-2 mm halkasal zonda ön $p=0,001$, total $p=0,003$; 2-6 mm halkasal zonda ön $p=0,002$, total $p=0,009$). Her iki grupta kornea dansitometre değerlerinin merkezi kornea kalınlığı ve keratometri değeri ile korelasyonunun olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Klinik olarak saydam korneası olsa bile, RA'lı hastalarda kornea dansitometre değerlerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğunu tespit ettik. Kornea saydamlığının objektif bir ölçütü olan kornea dansitometrenin RA'lı hastalarda klinik önemini tespit etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kornea dansitometre, romatoid artrit, kornea topografisi

Abstract

Objectives: To evaluate corneal densitometry and anterior segment parameters of rheumatoid arthritis (RA) patients and compare these results with those of age-matched healthy control subjects.

Materials and Methods: Anterior segment parameters and corneal densitometry of patients with RA and healthy control subjects were assessed by Scheimpflug corneal topography. For densitometry analysis, the 12-mm diameter area of the cornea was subdivided into four concentric radial zones and anterior, central, and posterior layers based on corneal depth. Right eyes of subjects were used for statistical analysis.

Results: Twenty-three consecutive patients with RA and 22 healthy control subjects were included in the study. There was no significant difference with regard to age ($p=0,487$) or gender ($p=0,514$). When anterior segment parameters of both groups were compared, no significant difference was found ($p>0,05$). Total corneal densitometry values were statistically higher in the RA group ($p=0,030$). In addition, when subdivisions of the cornea were evaluated, higher densitometry values were found in the RA group in 0-2 and 2-6 mm radial zones both in the anterior and total depth ($p=0,001$, $p=0,003$ for the 0-2 mm zone and $p=0,002$, $p=0,009$ for the 2-6 mm zone). Corneal densitometry measurement was not correlated with central corneal thickness or simulated keratometry value in RA patients or healthy control subjects.

Conclusion: The corneal densitometry values were higher in RA patients when compared to healthy control subjects, even if they had clinically clear corneas. Corneal densitometry as an objective measure of corneal clarity warrants further studies in order to ascertain its clinical relevance in RA patients.

Keywords: Corneal densitometry, rheumatoid arthritis, corneal topography

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mustafa Alpaslan Anayol, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 505 293 44 99 E-posta: dranayol@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 06.06.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.10.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Romatoid artrit (RA) sinovyal eklem tutulumu ve subkütan nodüllerden, pulmoner, kardiyovasküler, kutanöz ve nörolojik tutulumu kadar uzanan eklem dışı belirtilerle karakterize kronik enflamatuvar otoimmün bir hastalıktır.^{1,2} Oküler yüzey sıklıkla etkilenir ve en sık oftalmik belirti kuru göz sendromu olup bunu sklerit, episklerit, anterior üveit ve retina vaskülitini takip eder.^{3,4,5,6} Perforan skleromalazi ve periferik ülseratif keratopati ise diğer nadir fakat korkutucu oküler komplikasyonlardır. RA korneayı en sık etkileyen otoimmün hastalık olarak bilinmektedir.^{7,8,9,10,11}

Scheimpflug görüntüleme korneanın değerlendirilmesinde yararlı bir araçtır. Pentacam® HR (Oculus, Inc., Wetzlar, Almanya) korneanın hem ön hem de arka yüzeylerinin görüntülenmesini sağlar ve bir tam pakimetri haritası elde edilebilir. Ayrıca, yeni yazılım eklentisiyle geri yansıyan ışık miktarı ölçülerek korneanın farklı bölgelerinin dansitometri değerlerini elde etmek de mümkündür.

Kolajen fibrillerinin anatomik düzgünlüğü, bağlayıcı dokunun bütünlüğü ve dengeli keratosit unsurları korneanın berraklığında önemli bir rol oynadığından, kornea bulanıklığı ya da hasarı olmasa bile, sistemik enflamatuvar bir hastalığın korneanın yoğunluk ölçümünü değiştirebileceği varsayılabilir.¹² Bu çalışmanın amacı klinik açıdan saydam korneaları olan RA hastalarında ön segment parametrelerini ve kornea dansitometrisini ölçmek ve bu sonuçları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif kontrollü klinik araştırma Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapıldı. Bu çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu ve yerel etik kuruldan onayı alındı. Çalışmaya 23 ardışık RA hastası ve bunlarla yaş uyumlu 22 sağlıklı birey dahil edildi. RA tanısında ve sınıflandırmasında daha önce yayımlanmış olan veriler temel alındı ve eklem deformasyonu olmayan hastalık düzeyi hafif olan hastalar çalışmaya dahil edildi.¹³ Scheimpflug görüntüleme öncesinde tüm hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ve göz içi basınçları ölçüldü, biyomikroskop muayenesi ve funduskopisi yapıldı. Kornea kesafeti; ciddi kuru gözü; glaukom; blefarit, konjonktivit, meibomit ve dakriyosistit dahil enflamatuvar göz hastalığı veya enfeksiyonu; biyomikroskop muayenesinde merkezi veya periferik incelleme; göz cerrahisi travma veya kontakt lens kullanımı öyküsü olan hastalar ve yapay gözyaşı dışında topikal ilaç kullanan hastalar çalışmanın dışında tutuldu.

Kornea gücü, kornea kalınlığı ve kornea hacmi ölçümleri Pentacam® HR ile yapıldı. Dansitometre değerlendirmesinde Pentacam® HR'nin standart yazılımına bir eklenti olarak gelen kornea dansitometre analizi kullanıldı. Tarama ayarı olarak 25 kullanıldı, kornea 0 ile 180 derece arasında rotasyonel olarak belli açılardan alınan her bir fotoğrafla görüntülendi.

Ölçümler aynı klinik değerlendirme odasında, firma tarafından sağlanan siyah örtü kullanılarak yapıldı. Korneal

hidrasyonda gün içinde meydana gelen değişikliklerin etkisini en aza indirmek için, tüm ölçümler günün aynı saatlerinde yapıldı (sabah 10:00 ile 12:00 arası). Manuel taramada ortaya çıkabilecek operatör kökenli değişkenleri azaltmak için doğru odağın belirlenmesi ve kornea apeksi ile hizalanmasında otomatik salıverme modu kullanıldı. Sonuç grilik skalası birimi olarak ifade edildi. Minimum şeffaflık (tamamen opak kornea), maksimum ışık saçılımı 100 olarak ve maksimum şeffaflık (bulanıklık yok), minimum ışık saçılımı 0 olarak tanımlandı.

Analiz için, 12 mm'lik kornea çapı 4 radyal bölgeye ayrıldı. Bu bölgeler merkezi bölge apekte 2 mm çaplı alan; ikinci bölge 2 mm ile 6 mm çapları arası; üçüncü bölge 6 mm ile 10 mm çapları arası ve dördüncü bölge 10 mm ile 12 mm çapları arasında kalan halkalardan oluşmaktaydı. Ayrıca kornea, derinlik temel alınarak üç bölüme ayrıldı. Ön katman en ön 120 µm, arka katman en posterior 60 µm, ve merkezi parça bu iki katman arasında kalan parça olarak tanımlandı. İstatistiksel analizlerde katılımcıların sağ gözleri kullanıldı. İki grup arasında demografik veriler, ortalama kornea gücü, kornea hacmi, ön kamara derinliği, merkezi kornea kalınlığı ve kornea yoğunluğu karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS yazılımı (sürüm 21.0, SPSS, Inc. Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama ± standart hatası olarak sunulmuştur. Veri dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. İki grup arasındaki ölçümleri karşılaştırmak için bağımsız örneklem t-testi ve ki-kare testleri kullanıldı. Simüle keratometri (Sim K) ile merkezi kornea kalınlığı arasındaki korelasyonun gücü Pearson korelasyon analizi ile hesaplandı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı. İstatistiksel gücün post-hoc hesaplanmasında NCSS-PASS yazılımı (NCSS, Utah, ABD) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 23 ardışık RA hastası ve yaş uyumlu 22 sağlıklı birey dahil edildi. Grupların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur. RA ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla, p=0,487 ve p=0,514).

Grupların Pentacam® sistemiyle ölçülen ön segment parametreleri Tablo 2'de sunulmuştur. Gruplar arasında Sim K

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Gruplar	n	Yaş (yıl)	Cinsiyet (Erkek/Kadın)
Romatoid artrit	23	53,96±2,73 (33-83)	5/18
Kontrol	22	51,91±0,85 (47-61)	7/15
P		0,487*	0,514**

*Bağımsız örneklem t-testi, **ki-kare testi, p<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edildi, sonuçlar ortalama ± standart hata (SEM) (minimum-maksimum) olarak gösterilmektedir

($p=0,381$), arka K ($p=0,837$), kornea hacmi ($p=0,337$) veya ön kamara derinliği ($p=0,487$) bakımından anlamlı fark bulunmadı. RA hastalarının merkezi kornea kalınlığı ölçümleri ve en ince kornea kalınlığı ($544,43 \pm 6,79 \mu\text{m}$, $535,13 \pm 7,22 \mu\text{m}$) kontrol grubundan daha düşüktü ($554,54 \pm 6,25 \mu\text{m}$, $547,68 \pm 6,34 \mu\text{m}$), ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Kornea densitometrisi bulguları kıyaslandığında, toplam kornea densitometrisinin RA grubunda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,030$), ancak belirgin bir kesafet yoktu. Ayrıca, kornea bölgeleri değerlendirildiğinde, RA grubunda ön katmanın 2 mm ve 2-6 mm arası halkasal bölgeleri (sırasıyla, $p=0,001$ ve $p=0,002$) ile merkezi ve arka katmanların 10-12 mm arası halkasal bölgesinde (sırasıyla, $p=0,035$ ve $p=0,018$) yoğunluğun daha yüksek olduğu görüldü. RA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun kornea densitometri ölçümleri Tablo 3'te detaylı olarak görülmektedir. RA hastalarında ve sağlıklı kontrol grubunda kornea densitometri değerleri ile Sim K ya da merkezi kornea kalınlığı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon yoktu.

Tartışma

Kornea densitometre analizi, Pentacam® densitometre yazılımının geliştirilmesinin ardından popülerlik kazanmıştır. Bu teknik sayesinde korneadaki patolojiler ve değişiklikler invazif olmayan, tekrarlanabilen ve hızlı bir yöntem ile

değerlendirilebilmektedir. Kornea saydamlığı kolajen fibrillerin düzenli aralıklarla dizilmesi, ekstraselüler matriks ve dengeli keratosit bileşenlerinden oluşan karmaşık bir düzenin sonucu olduğu için, korneada bulanıklık ya da skar olmasa bile yüksek düzeyde ışık saçılımı gözlemlenebilir.^{14,15} Bu çalışmada, klinik açıdan korneaları saydam RA hastalarının kornea densitometre değerlerini ölçtük ve bu sonuçları yaş uyumlu sağlıklı kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırdık.

Villani ve ark.¹⁶ RA hastalarının kornealarında sağlıklı bireylerle kıyaslandığında anlamlı derecede daha çok sayıda hiperreflektif stroma hücresi olduğunu bildirmiştir. Bu keratositlerin interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin başlattığı metabolik aktivasyonun özel bir aşamasında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bazal epitel hücrelerinin, ön ve arka stroma hücrelerinin de çoğaldığı aynı çalışmada gösterilmiştir. RA hastalarında kornea densitometre değerlerinin, korneanın hücre bileşenlerindeki değişikliklere ve subklinik enflamasyona bağlı olarak korneada bulanıklık veya yara olmasa da değişebileceği varsayımında bulunduk.

Çalışmamızda, belirgin bir kesafet veya infiltrasyon izlenmesi de, toplam kornea densitometresinin RA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca, korneanın bölümleri değerlendirildiğinde, RA grubunda ön katmandaki 0-2 ve 2-6 mm halkasal bölgelerde densitometrenin daha yüksek olduğu bulundu.

Merkezi ve arka katmanlarda, periferik 10-12 mm halkada densitometrenin yüksek olduğu görüldü. Ama periferik bölgeler bu yöntem ile elde edilen sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır çünkü önceki çalışmalarda tekrarlanabilirlik ve çoğaltılabilirlik oranları düşük bulunmuştur.^{17,18}

Sekonder Sjögren sendromu mevcut olmasa bile yüzeysel ve stromal kalınlığın azaldığı bildirilmiştir ve bu stromada proteolitik aktivite artışı ve anormal, düzensiz epitel yüzeyindeki tanjansiyel kuvvetlerin artışıyla ilişkilendirilmiştir.^{16,19} Cingü ve ark.²⁰ RA hastalarında merkezi kornea kalınlığı ve kornea hacminin azaldığını ancak kornea gücü değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik olmadığını kaydetmiştir. Bizim çalışmamızda da RA grubunda kornea kalınlığı kontrol grubundan düşüktü ama aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Bu durum olgu sayısının az olmasına bağlı olabilir. RA hastalarının diğer ön segment parametreleri değerlendirildiğinde, grupların ön kamara derinliği, kornea hacmi ve Sim K değerleri açısından benzer olduğu görüldü.

Bildiğimiz kadarıyla bu RA hastalarında anormal densitometre bulgularının gösterildiği ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda RA hastalarında kornea densitometre değerlerinin daha yüksek bulunması aktif keratosit sayısındaki artış ve saydam korneada subklinik enflamasyon nedeniyle meydana gelen bir hiperreflektif stromanın oluşumuyla açıklanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın önemli sınırlamalarından biri önceden gerekli örnek büyüklüğünün hesaplanmamış olmasıdır. Bu

	Romatoid artrit	Kontrol	p*
Simüle keratometri			
Ortalama $\pm$ SEM (D)	43,97 $\pm$ 0,33	43,62 $\pm$ 0,20	0,381
Medyan (D)	43,90	43,65	
Aralık (D)	41,20 ila 47,00	41,50 ila 45,60	
Posterior keratometri			
Ortalama $\pm$ SEM (D)	-6,30 $\pm$ 0,05	-6,31 $\pm$ 0,03	0,837
Medyan (D)	-6,30	-6,35	
Aralık (D)	-6,80 ila -5,80	-6,50 ila -6,00	
Merkezi kornea kalınlığı			
Ortalama $\pm$ SEM (μm)	544,43 $\pm$ 6,79	554,54 $\pm$ 6,25	0,281
Medyan (μm)	548	557	
Aralık (μm)	472 ila 602	502 ila 600	
En ince kornea kalınlığı			
Ortalama $\pm$ SEM (μm)	535,13 $\pm$ 7,22	547,68 $\pm$ 6,34	0,200
Medyan (μm)	548	551	
Aralık (μm)	464 ila 599	495 ila 596	
Kornea hacmi			
Ortalama $\pm$ SEM (mm^3)	59,95 $\pm$ 0,86	60,97 $\pm$ 0,56	0,337
Medyan (mm^3)	60,40	60,65	
Aralık (mm^3)	52,60 ila 69,30	55,90 ila 66,90	
Ön kamara derinliği			
Ortalama $\pm$ SEM (mm)	2,66 $\pm$ 0,10	2,56 $\pm$ 0,08	0,487
Medyan (mm)	2,71	2,58	
Aralık (mm)	1,88 ila 4,09	1,89 ila 3,21	

SEM: Standart hata, D: Dioptri, *bağımsız örneklem t-testi, $p<0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi

Table 3. Kornea dansitometre ölçümlerinin karşılaştırması

	0-2 mm	2-6 mm	6-10 mm	10-12 mm	Toplam
Ön katman (120 µm)					
Romatoid artrit	25,52±0,99 (18,60-41,20)	24,47±1,18 (17,90-40,00)	29,45±2,27 (19,50-54,90)	36,41±2,56 (20,50-64,70)	28,19±1,43 (21,40-47,60)
Kontrol	21,60±0,47 (18,10-26,30)	20,20±0,52 (16,10-27,60)	26,00±1,44 (14,70-45,40)	30,17±1,81 (12,60-47,20)	24,19±0,80 (16,50-34,20)
p*	0,001*	0,002*	0,212	0,058	0,021*
Merkezi katman					
Romatoid artrit	15,15±0,34 (12,40-18,40)	14,65±0,63 (11,90-26,50)	19,66±1,50 (12,40-39,40)	22,86±1,21 (15,50-38,80)	17,70±0,79 (13,70-26,90)
Kontrol	14,47±0,41 (12,00-18,80)	13,52±0,38 (11,40-18,90)	17,82±0,90 (11,30-28,90)	19,50±0,94 (10,60-28,00)	16,08±0,50 (12,00-21,00)
p*	0,210	0,144	0,306	0,035*	0,094
Arka katman (60 µm)					
Romatoid artrit	12,26±0,29 (10,30-15,00)	12,09±0,40 (9,40-17,80)	16,30±0,79 (11,50-24,60)	19,06±0,79 (13,90-27,30)	14,61±0,46 (11,60-18,80)
Kontrol	11,52±0,25 (9,00-14,30)	11,13±0,28 (9,30-15,40)	15,20±0,64 (10,70-23,40)	16,39±0,73 (10,20-25,50)	13,41±0,37 (10,40-18,40)
p*	0,066	0,062	0,292	0,018*	0,052
Toplam					
Romatoid artrit	17,63±0,42 (13,80-22,30)	17,07±0,66 (13,60-28,00)	21,81±1,49 (15,00-39,60)	26,11±1,42 (17,60-43,60)	20,16±0,84 (16,20-29,50)
Kontrol	15,85±0,36 (13,30-19,50)	14,95±0,39 (12,50-20,70)	19,67±0,96 (12,20-31,70)	22,65±1,29 (11,10-39,70)	17,90±0,53 (13,20-23,60)
p*	0,003*	0,009*	0,240	0,080	0,030*

*Bağımsız örneklem t-testi, p<0,05 istatistiksel anlamlı kabul edildi, sonuçlar ortalama ± standart hata (minimum-maksimum) olarak gösterilmektedir

çalışmada, yayımlanmış verilerin yetersizliği nedeniyle örnek büyüklüğünün hesaplanması yerine istatistiksel post-hoc güç analizi yapıldı. Grupların nispeten küçük olması bir sınırlama olsa da, bu çalışma RA hastalarında kornea dansitometre değerlerinin ölçülmesi açısından benzersizdir. Bu çalışmanın diğer bir sınırlaması da lens dansitometre ölçümlerinin tekrarlı olmamasıdır. Bununla beraber, Scheimpflug görüntülerinin ve dansitometrik analizlerinin aynı gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğu literatürde daha önce gösterilmiştir.²¹ Son olarak, kuru göz kornea dansitometre ölçümü için hataya neden olabilecek bir etken olabilir. Gruplar arasındaki önemli kornea dansitometre farklılıkları ön katmanda gözlemlendiğinden, bu durum kuru göze bağlı olabilir.

Sonuç

RA hastalarında kornea dansitometre değerleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak, bizim bulduğumuz sonuçlar RA'da ve oküler yüzeyi etkileyebilecek diğer enflamatuvar hastalıklarda kornea dansitometre değerlerinin araştırıldığı başka prospektif çalışmalarla doğrulanmalıdır. Kornea saydamlığının objektif bir ölçüsü olarak kornea dansitometresinin klinik değerini kesinleştirmek için daha ileri boylamsal çalışmalar yapılmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyuldu ve yerel etik kuruldan onayı alındı. Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Mustafa Alpaslan Anayol, Pelin Yılmazbaş, Dizayn: Mehmet Ali Şekeroğlu, Veri Toplama ve İşleme: Mert Şimşek, Süleyman Günaydın, Analiz ve Yorumlama: Mustafa Alpaslan Anayol, Literatür Arama: Başak Bostancı, Yazan: Başak Bostancı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2013;25:360-366.
2. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. Autoimmun Rev. 2011;11:123-131.
3. Vignesh AP, Srinivasan R. Ocular manifestations of rheumatoid arthritis and their correlation with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies. Clin Ophthalmol. 2015;25:393-397.

4. Generali E, Cantarini L, Selmi C. Ocular Involvement in Systemic Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:263-270.
5. Mohsenin A, Huang JJ. Ocular manifestations of systemic inflammatory diseases. *Conn Med*. 2012;76:533-544.
6. Tong L, Thumbbo J, Tan YK, Wong TY, Albani S. The eye: a window of opportunity in rheumatoid arthritis? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:552-560.
7. Choudhary MM, Hajj-Ali RA, Lowder CY. Gender and ocular manifestations of connective tissue diseases and systemic vasculitides. *J Ophthalmol*. 2014;2014:403042.
8. Can ME, Erten S, Can GD, Cakmak HB, Sarac O, Cagil N. Corneal Biomechanical Properties in Rheumatoid Arthritis. *Eye Contact Lens*. 2015;41:382-385.
9. Gunes A, Inal EE, Tok L, Tok O. Evaluation of central and peripheral corneal thicknesses in patients with rheumatoid arthritis. *Arq Bras Oftalmol*. 2015;78:236-240.
10. Schargus M, Wolf F, Tony HP, Meyer-Ter-Vehn T, Geerling G. Correlation between tear film osmolarity, dry eye disease, and rheumatoid arthritis. *Cornea*. 2014;33:1257-1261.
11. Artifoni M, Rothschild PR, Brézin A, Guillevin L, Puéchal X. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:108-116.
12. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res*. 2015;49:1-16.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.
14. Oliveira CM, Ribeiro C, Franco S. Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. *Clin Exp Optom*. 2011;94:33-42.
15. Quantock AJ, Winkler M, Parfitt GJ, Young RD, Brown DJ, Boote C, Jester JV. From nano to macro: studying the hierarchical structure of the corneal extracellular matrix. *Exp Eye Res*. 2015;133:81-99.
16. Villani E, Galimberti D, Viola F, Mapelli C, Del Papa N, Ratiglia R. Corneal involvement in rheumatoid arthritis: an in vivo confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:560-564.
17. Ní Dhubghaill S, Rozema JJ, Jongenelen S, Ruiz Hidalgo I, Zakaria N, Tassignon MJ. Normative values for corneal densitometry analysis by Scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:162-168.
18. Lopes B, Ramos I, Ambrósio R Jr. Corneal densitometry in keratoconus. *Cornea*. 2014;33:1282-1286.
19. Prata TS, Sousa AK, Garcia Filho CA, Doi LM, Paranhos A Jr. Assessment of corneal biomechanical properties and intraocular pressure in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:602.
20. Cingü AK, Cınar Y, Türkcü FM, Sahin M, Kaya S, Bozkurt M, Sahin A, Yüksel H, Ari S, Çaça I. Evaluation of corneal parameters with scheimpflug imaging in patients with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21:360-365.
21. Kirkwood BJ, Hendicott PL, Read SA, Pesudovs K. Repeatability and validity of lens densitometry measured with Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:1210-1215.