



Gut Hastalığı Olan Bireylerde Kornea Endotel ve Kalınlık Değişiklikleri

Corneal Endothelial Morphology and Thickness Changes in Patients with Gout

İD Pınar Kösekahya*, İD Cemile Üçgül Atılğan**, İD Kadir Gökhan Atılğan**, İD Mustafa Koç*,
İD Kemal Tekin***, İD Mehtap Çağlayan****, İD Yasin Şakir Göker*

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

**Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

***Van Erciş Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Van, Türkiye

****Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

Öz

Amaç: Gut hastalarında kornea endotel hücre yoğunluğu, morfolojisi ve merkezi kornea kalınlığını (MKK) araştırmak ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Gut hastalığı tanısı ile takip edilen 50 hastanın 50 gözü ve gut ya da herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 50 sağlıklı bireyin 50 gözü çalışmaya dahil edildi. Detaylı göz muayenesi sonrasında tüm bireylere speküler mikroskopi (Tomey EM-4000; Tomey Corp) ile ölçüm yapıldı. Endotel hücre yoğunluğu (EHY), ortalama hücre boyutu (OHB), hücre alanının varyasyon katsayısı (VK), hegzagonal hücrelerin yüzdesi (HHY) ve MKK değerleri not edildi.

Bulgular: Gut grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama EHY ve HHY değerleri daha düşük ($p=0,004$ ve $p=0,002$); VK, OHB ve MKK değerleri daha yüksek ($p=0,001$, $p=0,007$ ve $p=0,001$) bulundu. Gut hastalığı süresi ile EHY ve HHY arasında ($p=0,019$ ve $p=0,043$) ve ürik asit düzeyi ile HHY ve MKK arasında ($p=0,044$ ve $p=0,003$) anlamlı korelasyonlar saptandı.

Sonuç: Kornea endotel fonksiyonu gut hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha bozuk idi ve endotel fonksiyonundaki bozulma hastalık süresi ve kontrolsüz ürik asit düzeyi arttıkça artma eğiliminde idi.

Anahtar Kelimeler: Gut, kornea endotel sayısı, kornea endotel fonksiyonu, speküler mikroskop

Abstract

Objectives: To investigate corneal endothelial cell density (ECD), morphology, and central corneal thickness (CCT) in patients with gout compared with healthy subjects.

Materials and Methods: Fifty eyes of 50 gout patients and 50 eyes of 50 healthy subjects without gout or any other systemic disease were included in this study. After detailed ophthalmologic examination, specular microscopy (Tomey EM-4000; Tomey Corp) measurement was performed for all participants. ECD, average cell area (ACA), coefficient of variation (CV), hexagonality ratio, and CCT values were recorded.

Results: Mean ECD and hexagonality ratio were lower ($p=0.004$ and $p=0.002$) and CV, ACA, and CCT values were higher ($p=0.001$, $p=0.007$, and $p=0.001$) in patients with gout when compared to healthy subjects. There were significant correlations between gout disease duration and CD and hexagonality ratio ($p=0.019$ and $p=0.043$) and also between uric acid value and hexagonality ratio and CCT ($p=0.044$ and $p=0.003$).

Conclusion: Altered corneal endothelial function was found in patients with gout when compared to healthy subjects and the alteration increased as gout duration and uric acid value increased.

Keywords: Gout, corneal endothelial cell density, corneal endothelial function, specular microscopy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Kösekahya, Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 967 56 91 E-posta: drkosekahya2@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-7493-5779

Geliş Tarihi/Received: 12.08.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.12.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Gut, ekstraselüler alanlar, özellikle eklemlerde monosodyum ürat (MSÜ) birikimi ile karakterize bir enflamatuvar metabolik hastalıktır.¹ Ürik asit düzeyi yüksekliği ($\geq 6,8$ mg/dL) en önemli risk faktörüdür, MSÜ kristallerinin aşırı doymuş vücut sıvısından ligamanlar, yumuşak dokular ve eklem içine çökmesi ile tetiklenir.² Klinik özellikleri tekrarlayan artrit atakları, nefrolitiazis, nefropati ve tofus birikimlerini içerir.³

Gut prevelansı dünyanın çeşitli yerlerinde %1 ile %4 arasında bildirilmiştir.⁴ Ülkemizde yapılan iki prevelans çalışmasında gut prevelansı Havsa bölgesinde %0,02 ve İzmir bölgesinde %0,31 olarak tespit edilmiştir.^{5,6} Gut hastalığının sıklığı toplumdan topluma genetik ve kültürel farklılıklar nedeniyle değişmektedir⁷ ancak tüm dünyada gut hastalığının sıklığı 1990 yılı ile 2010 yılı arasında neredeyse iki kat artmıştır.⁸ Bu artışın nedeni yeme alışkanlıklarının değişmesi ve obezite sıklığının artması olabilir. Gut hastalığı ile ilgili yapılan akademik çalışmalarda da 2005 yılı ile 2015 yılı arasında üç kat artış olmuştur.⁹

Oküler tofus birikimleri lateral kantus, üst göz kapağı, orbita, iris, ön kamara, subkonjonktival bölge ve korneada gösterilmiştir.¹⁰ Korneadaki ürik asit birikimi iki olgu sunumunda polarize ışık mikroskopu ile teyit edilmiştir.^{11,12}

İyi bir görme keskinliği için şeffaf kornea ve şeffaf bir kornea için sağlıklı bir endotel fonksiyonu ve sağlıklı stroma tabakası dizilimi gereklidir.¹³ Korneal şeffaflık ölçümü korneal dansitometri analizi ile yapılabilmektedir. Daha önce yaptığımız bir çalışmada gut hastalarında korneal dansitometriyi değerlendirdik ve gut hastalarında sağlıklı bireylere göre artmış korneal dansitometri değerleri, dolayısıyla azalmış korneal şeffaflık tespit ettik.¹⁴ Tekin ve ark.'nın¹⁵ bir çalışmasında korneal dansitometri analizinin kornea endotel morfometrisi ile korelasyonu bulunduğu sağlıklı kornealarda gösterilmiş ve korneal dansitometrinin endotel sağlığının göstergesi olabileceği söylenmiştir.

Gut hastalarında azalmış korneal şeffaflık stromada ürik asit birikimi veya endotel fonksiyon bozukluğu nedeniyle olabilir. Bu nedenle bu çalışmamızda gut hastalarında kornea endotel hücre yoğunluğu, morfolojisi ve merkezi kornea kalınlığını araştırmayı ve sağlıklı bireylerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışma Helsinki Bildirgesi'ne ve yasal düzenlemelere uygun biçimde yapılmıştır. Tüm hastalar ve sağlıklı bireylerden, yerel etik kurul tarafından onaylanmış (1151/2017) yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Gut hastalığı olan bireyler 2015 Amerikan Romatoloji Koleji Gut Sınıflandırma Kriterleri'ne uyularak dahil edildi.¹⁶ Bu kriterler klinik (eklem/bursa tutulumu, karakteristik semptomatik epizodlar), laboratuvar (serum ürik asit düzeyi, sinovyal sıvıda MSÜ kristalleri) ve görüntüleme bulgularını içerir.

Gut harici diabetes mellitus, kronik böbrek rahatsızlığı, kardiyak hastalık ve kanser gibi sistemik hastalığı olan bireyler, ürik asit düzeyini artırabilecek sistemik ilaç kullanan bireyler

çalışma dışı bırakıldı. Geçirilmiş göz içi cerrahisi, travma, üveit, optik sinir hastalığı, glokom, korneal skar ve ektazi, kontakt lens kullanımı, topikal damla kullanımı öyküsü olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya Dışkapı Eğitim Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği'nde gut nedeniyle takip edilen 50 hastanın 50 gözü ve gut ya da herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 50 sağlıklı bireyin 50 gözü dahil edildi. Gut hastalarının hastalık süresi ve ürik asit düzeyleri not edildi. Tüm gut hastaları düşük doz kolşisin (günde 0,5-1,5 mg) kullanmakta idi. Allopurinol ise hastaların ürik asit düzeyine göre ayarlanmakta idi.

Tüm hastalar ve sağlıklı bireylere Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, yarıklı lamba biyomikroskopi ve fundus muayeneleri yapıldı. Tüm bireylere aynı teknisyen tarafından temassız ölçüm yapabilen speküler mikroskop (Tomey EM-4000; Tomey Corp) ile ölçüm yapıldı. Tüm ölçümler üçer kez yapıldı, "center" metodu kullanıldı ve her ölçümde en az 110 hücre dahil edildi. Endotel hücre yoğunluğu (EHY), ortalama hücre boyutu (OHB), en küçük hücre alanı (EKHA), en büyük hücre alanı (EBHA), hücre alanının standart sapması (SS), hücre alanının varyasyon katsayısı (VK), hegzagonal hücrelerin yüzdesi (HHY) ve merkezi kornea kalınlığı (MKK) değerleri not edildi. Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basıncı (GİB) ölçümü yapıldı ve Ehlers formülüne (düzeltilmiş GİB = düzeltilmemiş GİB - [MKK - 520] x [5/70]) göre düzeltilti.

İstatistiksel Analiz

Her katılımcının her iki gözü muayene edilmekle birlikte, istatistiksel analiz için her katılımcının birer gözü Microsoft Excel programında rastgele sayılar oluşturularak seçildi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22,0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ SS olarak verildi. Kategorik değerler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. İki grup karşılaştırmasında bağımsız örneklem t-test kullanıldı. Gut hastalığı süresi ve ürik asit düzeyleri ile endotel morfometrisi parametrelerinin korelasyonu Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. İstatistiksel açıdan p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaş gut grubunda $59,12 \pm 7,50$ ve kontrol grubunda $59,92 \pm 7,45$ yıl idi ($p=0,59$). Gut grubunda 18 kadın ve 32 erkek ve kontrol grubunda 27 kadın ve 23 erkek bulunmakta idi ($p=0,10$).

Ortalama hastalık süresi gut grubunda $79,05 \pm 62,39$ (12-240) ay idi. Ürik asit düzeyi gut grubunda $8,49 \pm 2,14$ ve kontrol grubunda $3,30 \pm 0,75$ mg/dL idi ($p<0,001$).

Snellen eşeli ile değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği gut grubunda $0,89 \pm 0,11$ ve kontrol grubunda $0,92 \pm 0,10$ idi ($p=0,15$). Ortalama Goldmann GİB gut grubunda $17,04 \pm 3,82$ ve kontrol grubunda $15,05 \pm 3,33$ idi ($p=0,03$). Ortalama düzeltilmiş GİB gut grubunda $14,44 \pm 2,57$ iken kontrol grubunda $14,26 \pm 2,60$ mmHg idi ($p=0,72$).

Ortalama EHY ve HHY değerleri gut grubunda kontrol grubundan daha düşük bulundu ($p=0,004$ ve $p=0,002$). Gut

grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında VK, SS, OHB, EBHA ve MKK değerleri daha yüksek bulundu ($p=0,001$, $p<0,001$, $p=0,007$, $p=0,002$ ve $p=0,001$). EKHA gut grubunda kontrol grubundan daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,176$) (Tablo 1).

Gut hastalığı süresi ile EHY ve HHY arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($r=-0,400$, $p=0,019$ ve $r=-0,348$, $p=0,043$). Ürik asit düzeyi ile HHY arasında anlamlı negatif ve ürik asit düzeyi ile MKK arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=-0,245$, $p=0,044$ ve $r=0,355$, $p=0,003$) (Tablo 2).

Tartışma

Kornea endoteli korneal saydamlığın devam ettirilmesinde önemli göreve sahip ve mitoz kabiliyeti olmayan bir dokudur. Kornea endotelinin tıpkı damar endotel hücreleri gibi bariyer görevi vardır.¹⁷ Aköz hümanın stromaya geçişi ve stromadan ön kamaraya pompalanması dengesini yürütür. Sağlıklı bir korneada endotel sayısının yaşla azalması endotel pompa fonksiyonunun temeli olan Na-K-ATPaz aktivite artışı ile dengelenir.¹⁸ Endotel geçirgenliğinin artması ve metabolik pompanın bunu dengeleyecek oranda aktif çalışmaması stromal kalınlaşma ve ilerleyen dönemlerde korneal ödeme sonuçlanan bir süreci başlatır.¹⁹

Kornea endotelinin noninvaziv görüntülenmesi ve morfolojik analizinde spekül mikroskopi kullanılmaktadır. EHY endotel fonksiyonunu belirlemede en sık kullanılan parametredir ve mm^2 'de hücre sayısı olarak ifade edilir.²⁰ EHY yanında endotel

morfolojisi ve stabilitesini değerlendirmek için VK ve HHY de sık kullanılır. VK hücre alanları arasındaki varyasyonu değerlendirir ve polimegatizmin objektif bir kriteridir. VK bir endotelial zondaki OHB standart sapmasının OHB'ye oranıdır ve ideali %30'un altında olmasıdır. HHY, hegzagonal şekilli hücrelerin farklı geometrik şekillerdeki hücrelere oranıdır. İdeal oran %100 olmakla birlikte, sağlıklı birey çalışmalarında değeri %60 ile %70 arasında bildirilmiştir.²¹ MKK de endotelin hem bariyer hem pompa fonksiyonları hakkında bilgi veren bir belirteç olarak kullanılabilir ve spekül mikroskopi ile ölçülebilir.²⁰

Üç yüz seksen gut hastasının dahil edildiği bir çalışmada, 1 hastada kornea epitelinde, 1 hastada kornea stromasında olmak üzere 2 hastada korneal kristal birikimi görüldü.²² Altmış dokuz gut hastasının incelendiği bir diğer çalışmada ise 1 hastada kornea stromasında birikim görüldü.²³ Bildiğimiz kadarıyla, literatürde gut hastalarında kornea endotelini araştırarak çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda, gut hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, EHY ve HHY düşük, VK ve MKK yüksek bulundu. Buna göre gut hastalarında benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı bireylere kıyasla kornea endotel fonksiyonlarının daha bozuk olduğu söylenebilir.

İnsanlarda ürik asit yıkımında görevli üreaz geni aktif değildir, bu nedenle ürik asitin aşırı üretimi veya azalmış atılımı hiperürisemi ile sonuçlanır.²⁴ Hiperürisemi ile alakalı en bilinen hastalık gut olmakla birlikte sistemik inflamasyon, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve endotelial

Tablo 1. Gut hastalığı olan bireyler ile sağlıklı kontrollerin kornea endotel ve kalınlık değerlerinin karşılaştırılması

	Gut grubu	Kontrol grubu	p değeri*
EHY (hücre/ mm^2)	2463,08±276,89	2638,41±200,52	0,004
SS	159,79±29,64	133,82±20,32	<0,001
VK	38,73±4,52	35,11±4,44	0,001
HHY (%)	45,00±5,73	49,26±5,35	0,002
MKK (μm)	540,79±39,50	512,15±29,28	0,001
OHB (μm^2)	412,26±58,86	381,14±29,02	0,007
EKHA (μm^2)	106,08±22,65	98,82±21,14	0,176
EBHA (μm^2)	1027,23±210,92	856,79±223,69	0,002

EHY: Endotel hücre yoğunluğu, SS: Hücre alanının standart sapması, VK: Hücre alanının varyasyon katsayısı, HHY: Hekzagonal hücrelerin yüzdesi, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, OHB: Ortalama hücre boyutu, EKHA: En küçük hücre alanı, EBHA: En büyük hücre alanı, *Bağımsız örneklem t-testi

Tablo 2. Gut hastalığı süresi ve ürik asit düzeyleri ile korneal parametrelerin korelasyon analizi

	Gut hastalığı süresi	Ürik asit düzeyi
EHY	$r=-0,400$, $p=0,019^*$	$r=-0,201$, $p=0,100$
VK	$r=0,011$, $p=0,952$	$r=0,236$, $p=0,053$
HHY	$r=-0,348$, $p=0,043^*$	$r=-0,245$, $p=0,044^*$
MKK	$r=-0,313$, $p=0,072$	$r=0,355$, $p=0,003^*$

EHY: Endotel hücre yoğunluğu, VK: Hücre alanının varyasyon katsayısı, HHY: Hekzagonal hücrelerin yüzdesi, MKK: Merkezi kornea kalınlığı, *Pearson korelasyon analizi

disfonksiyonla ilişkisi de çalışmalarda gösterilmiştir.^{25,26,27} Bir çalışmada hiperüriseminin oksidatif stres ve enflamatuvar cevabı tetikleyerek nitrik oksit salınımını azalttığı ve endotelial disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir.²⁸ Oküler inflamasyonun kornea endotel fonksiyonlarını negatif etkileyerek kornea kalınlığını artırdığı ve başka bir çalışmada oküler tutulumu olmayan Behçet hastalarında dahi kornea endotel değişiklikleri olduğu bildirilmiştir.^{29,30} Gut hastalığı olan bireylerde ön kamarada ürik asit birikimi olduğu daha önce gösterilmiştir.³¹ Üremik toksinler hem proenflamatuvar-enflamatuvar faktörlerin hem de proapoptotik-apoptotik faktörlerin dengesini bozabilirler.³² Apoptozis dengesinin bozulması ön kamaradaki ürik asitle temas halinde olan endotel hücrelerinde hücre apoptozisini hızlandırabilir³³ ve gut hastalarındaki düşük EHY'nin nedeni artmış apoptozis hızı olabilir.

Gut hastalığı süresi arttıkça EHY ve HHY azalırken, ürik asit düzeyi arttıkça HHY azalmakta ve MKK artmakta idi. *In vitro* yapılan bir çalışmada artan dozlarda ürik asite maruz bırakılan hücrelerde Na-K-ATPaz aktivitesinin dozla korele olarak azaldığı gösterilmiştir.³⁴ Hasta ne kadar uzun süredir gut tanısı ile takip edilmekte ise ve ne kadar yüksek ürik asit düzeyine sahipse kornea endotel fonksiyonu o kadar bozulmaktadır. Bu durum da gut hastalığında ürik asit düzeylerinin yakın takibinin önemini göstermektedir.

Merkezi kornea kalınlığı artışının nedeni bozulmuş kornea endotel fonksiyonu, buna bağlı stromal hidrasyon artışıdır, stromal hidrasyondaki artış bir önceki çalışmamızda ortaya koyduğumuz gut hastalarında azalmış korneal şeffaflığının nedenini ortaya koymak açısından da önemlidir.¹⁴ Merkezi kornea kalınlığının bir diğer önemi de GİB ölçümünde hala altın standart olan Goldmann aplanasyon tonometresi ile ölçülen GİB değerlerinin MKK'den etkilenmesidir.³⁵ Goldmann ile ölçülen GİB kalın kornealarda olduğundan yüksek, ince kornealarda olduğundan düşük ölçülebilir. Bu çalışmada Goldmann ile ölçülen GİB gut grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksek iken düzeltilmiş GİB gruplar arasında benzer idi. Gut hastalarında GİB ölçümleri değerlendirilirken MKK'deki artışın göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

Kolşisin intraselüler mikrotübül ve lökosit fonksiyonunu bozarak anti-enflamatuvar etkinlik gösteren bir alkaloiddir.³⁶ Sistemik kolşisin kullanan hastaların gözyaşında kolşisin varlığı gösterilmiştir.³⁷ Nötrofil membranlarındaki adezyon molekül ekspresyonunu ve migrasyonu azaltması nedeniyle kornea epitel hasarlarında gecikmiş iyileşmeye yol açtığı söylenmiştir.³⁸ Kornea endotel hücrelerine direkt etkisi ile ilgili çalışma olmamakla birlikte hastalık aktivitesini, enflamatuvar mediyatör ve sitokinlerin miktarını etkileyeceği söylenebilir. Bu anti-enflamatuvar özelliklerin kornea endotel fonksiyonunu azaltıcı değil ürik asit hasarına karşı koruyucu rolde olması beklenir ancak bu hipotezleri destekleyici *in vitro* çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bir kısıtlılığı speküler mikroskopik ölçümlerin getirdiği hata olabilir. Bu hatayı en aza indirebilmek

için ölçümlerin tamamı aynı teknisyen tarafından yapıldı ve üç kez tekrarlandı. Bir diğer kısıtlılık gut hastalarının kullandığı sistemik ilaçlardır. Tüm hastalar kolşisin ve allopurinol kullanmakta idi. Bu ilaçların kornea endotelini etkileyip etkilemediği ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Kolşisinin kornea endoteline etkisinin *in vitro* çalışmalarda değerlendirilmesi faydalı olabilir. Buna ek olarak ürik asitin kornea endoteline etkileri *in vitro* çalışmalarda gösterilmelidir. Daha geniş hasta serilerinde laboratuvar incelemelerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Gut hastalarında hastalık süresi ve kontrolsüz ürik asit düzeyi arttıkça artma eğiliminde olan kornea endotel fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir. Ürik asit birikimi Na-K-ATPaz pompa aktivitesini azaltarak endotel stabilitesini bozup kornea kalınlığını artırıyor olabilir. Gut hastaları olası komplikasyonlar yönünden incelenirken, ileri yaşlarda sıklığı artan katarakt ve glokom gibi hastalıkları tedavi ederken, kronik hiperüriseminin kornea endoteline etkisinin göz önünde bulundurulması faydalı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi onay no: 1151/2017.

Hasta Onayı: N/A.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Kemal Tekin, Kadir Gökhan Atılğan, **Konsept:** Mustafa Koç, Cemile Üçgül Atılğan, **Dizayn:** Pınar Kösekahya, Mustafa Koç, **Veri Toplama veya İşleme:** Kadir Gökhan Atılğan, Pınar Kösekahya, **Analiz veya Yorumlama:** Mehtap Çağlayan, **Literatür Arama:** Cemile Üçgül Atılğan, **Yasin Şakir Göker, Yazan:** Pınar Kösekahya.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039-2052.
2. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E. Gümüşdiş G. Kristallere bağlı artropatiler. *Klinik Romatoloji*. 1. Basım. İstanbul; 1999:489-496.
3. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*. 1993;7:105-118.
4. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalés G, Flipo RM, Lioté F, Perez V, Poiraud T, Schaeverbeke T, Richette P. Prevalence of gout in the adult population of France. *Arthritis Care Res*. 2016;68:261-266.
5. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, Elelçi E, Erdem G, Sarvan FO, Senocak M. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32:895-908.
6. Birlik M, Gurler O, Akar S, Sari I, Onen F, Akkoc N. The prevalence of gout in an urban area of Izmir, Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:775-782.
7. Anton FM, Garcia Puig J, Ramos T, Gonzalez P, Ordas J. Sex differences in uric acid metabolism in adults: evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta (E2) on the renal handling of urate. *Metabolism*. 1986;35:343-348.

8. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:30-38.
9. Singh JA. Gout: will the "King of Diseases" be the first rheumatic disease to be cured? *BMC Med*. 2016;14:180.
10. Lin J, Zhao GQ, Che CY, Yang SS, Wang Q, Li CG. Characteristics of ocular abnormalities in gout patients. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:307-311.
11. Bernad B, Narvaez J, Diaz-Torné C, Diez-García M, Valverde J. Clinical image: corneal tophus deposition in gout. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1025.
12. Sarma P, Das D, Deka P, Deka AC. Subconjunctival urate crystals: a case report. *Cornea*. 2010;29:830-832.
13. Srinivas SP. Dynamic regulation of barrier integrity of the corneal endothelium. *Optom Vis Sci*. 2010;87:239-254.
14. Kosekahya P, Atilgan KG, Atilgan CU, Tekin K, Koc M, Caglayan M, Ayli D, Yilmazbas P. Could corneal densitometry be used as a diagnostic and screening tool for ocular involvement in patients with gout? *Int Ophthalmol*. 2019;39:991-1001.
15. Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, Yilmazbas P. Corneal densitometry in healthy corneas and its correlation with endothelial morphometry. *Cornea*. 2017;36:1336-1342.
16. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Lioté F, Naden RP, Nuki G, Ogdie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundy JS, Tausche AK, Vazquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2557-2568.
17. Lass JH, Spurney RV, Dutt RM, Andersson H, Kocher H, Rodman HM, Stern RC, Doershuik CE. A morphologic and fluorophotometric analysis of the corneal endothelium in type I diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Am J Ophthalmol*. 1985;100:783-788.
18. Greene DA, Yagihashi S, Lattimer SA, Sima AA. Nerve Na⁺-K⁺-ATPase, conduction, and myo-inositol in the insulin-deficient BB rat. *Am J Physiol*. 1984;247:534-539.
19. Watsky MA, McDermott ML, Edelhauser HE. In vitro corneal endothelial permeability in rabbit and human: the effects of age, cataract surgery and diabetes. *Exp Eye Res*. 1989;49:751-767.
20. de Sanctis U, Machetta F, Razzano L, Dalmaso P, Grignolo FM. Corneal endothelium evaluation with 2 noncontact specular microscopes and their semiautomated methods of analysis. *Cornea*. 2006;25:501-506.
21. González-Méijome JM, Jorge J, Queirós A, Peixoto-de-Matos SC, Parafita MA. Two single descriptors of endothelial polymorphism and pleomorphism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248:1159-1166.
22. Lin K, Zhao FQ, Che CY, Yang SS, Wang Q, Li CG. Characteristics of ocular abnormalities in gout patients. *Int J Ophthalmol*. 2013;6:307-311.
23. Ferry AP, Safir A, Melikian HE. Ocular abnormalities in patients with gout. *Ann Ophthalmol*. 1985;17:632-635.
24. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, Knott SA, Kolcic I, Polasek O, Graessler J, Wilson JF, Marinaki A, Riches PL, Shu X, Janicijevic B, Smolej-Narancic N, Gorgoni B, Morgan J, Campbell S, Biloglav Z, Barac-Lauc L, Pericic M, Klaric IM, Zgaga L, Skaric-Juric T, Wild SH, Richardson WA, Hohenstein P, Kimber CH, Tenesa A, Donnelly LA, Fairbanks LD, Aringer M, McKeigue PM, Ralston SH, Morris AD, Rudan P, Hastie ND, Campbell H, Wright AF. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet*. 2008;40:437-442.
25. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, Krotova K, Block ER, Prabhakar S, Johnson RJ. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67:1739-1742.
26. Feig DI, Johnson RJ. The role of uric acid in pediatric hypertension. *J Ren Nutr*. 2007;17:79-83.
27. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Eng J Med*. 2008;359:1811-1821.
28. Cai W, Duan XM, Liu Y, Yu J, Tang YL, Liu ZL, Jiang S, Zhang CP, Liu JY, Xu JX. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the HMGB1/RAGE signaling pathway. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4391920.
29. Macdonald JM, Geroski DH, Edelhauser HE. Effect of inflammation on the corneal endothelial pump and barrier. *Curr Eye Res*. 1987;6:1125-1132.
30. Cankaya C, Cumurcu T, Gunduz A, Firat I. Corneal endothelial changes in Behçet's patients with inactive ocular involvement. *Curr Eye Res*. 2018;43:965-971.
31. Coassin M, Piovanetti O, Stark WJ, Green WR. Urate deposition in the iris and anterior chamber. *Ophthalmology*. 2006;113:462-465.
32. Cohen G, Hörl WH. Immune dysfunction in uremia—an update. *Toxins (Basel)*. 2012;4:962-990.
33. Jung JW, Yoon MH, Lee SW, Chin HS. Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure. Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:153-162.
34. Xiao J, Zhang X, Fu C, Yang Q, Xie Y, Zhang Z, Ye Z. Impaired Na⁺-K⁺-ATPase signaling in renal proximal tubule contributes to hyperuricemia-induced renal tubular injury. *Exp Mol Med*. 2018;50:452.
35. Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, Kass MA; Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:717-722.
36. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10:218-227.
37. Leibovitch I, Alster Y, Scherrmann JM, Azmon B, Barequet IS, Livneh A, O'Brien TP, Lazar M, Loewenstein A. Colchicine in tear fluid of treated patients with Familial Mediterranean fever. *Cornea*. 2003;22:191-193.
38. Molad Y. Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep*. 2002;4:252-256.