

# Nonkontakt Speküler Mikroskop İle Yapılan Otomatik Endotel Hücre Analizlerinin Tekrarlanabilirliği

Vuslat Pelitli Gürlü (\*), Ebru Demet Bülbül (\*\*), Sait Erda (\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Nonkontakt speküler mikroskop ile otomatik olarak yapılan kornea endoteli hücre analizlerinin tekrarlanabilirliğini araştırmak.

**Yöntem:** Oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan 15 olgu çalışmaya alınmıştır. Aynı gözlemci (1. gözlemci) tarafından, tüm olguların santral kornealarına ait iki ayrı endotel görüntüsü nonkontakt speküler mikroskop ile alınmıştır (Topcon SP 2000P). Olguların çalışmaya alınacak gözleri raslantısal olarak seçilmiştir. Alınan görüntülerden ilki 1.gözlemci tarafından hücre sınırları düzeltilerek ve standart çerçeve kullanılarak değerlendirilmiştir (IMAGEnet otomatik analiz sistemi). Bu analiz ile elde edilen sonuçlar; otomatik analiz sisteminin belirlediği hücre sınırlarında düzeltme yapılmadan (I), standart çerçeve yerine daha küçük boyutta çerçeve kullanılarak (II) ve 1.gözlemcinin farklı zamanda aldığı ikinci görüntünün analiz sonuçları (III) ile karşılaştırılarak "**gözlemci içi uyumluluk**" araştırılmıştır. Çalışmanın ikinci aşamasında, alınan ilk endotel görüntülerinin 2.gözlemci tarafından tekrar değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar, 1.gözlemcinin sonuçlarıyla karşılaştırılarak "**gözlemciler arası uyumluluk**" araştırılmıştır. Kornea endoteli hücre analizi sonucunda elde edilen parametrelerden **ortalama hücre alanı, değişkenlik katsayısı, hücre yoğunluğu ve hegzagonalite** istatistiksel değerlendirmelerde kullanılmıştır.

**Sonuçlar:** Hem gözlemci içi uyumluluk için yapılan değerlendirmelerde, hem de gözlemciler arası uyumluluk için yapılan değerlendirmede değişkenlik katsayısı ve hegzagonalite değerleri arasında orta-düşük derecede korelasyon, hücre yoğunluğu ve ortalama hücre alanı değerleri arasında ise yüksek korelasyon olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Sonuç olarak, nonkontakt speküler mikroskop ve otomatik analiz sistemi ile yapılan değerlendirmelerin, standart çerçeve kullanıldığı ve otomatik olarak belirlenen hücre sınırlarının düzeltildiği durumlarda, oldukça yüksek tekrarlanabilirlikleri vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Speküler mikroskopi, kornea endoteli, hücre yoğunluğu, ortalama hücre alanı, değişkenlik katsayısı, hegzagonalite.

(\*) Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD

(\*\*) Araş Gör. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD

(\*\*\*) Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD

Yazışma adresi: Vuslat Pelitli Gürlü, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. AD  
Edirne E-posta: gurluvuslat@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 07.08.2005

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 27.02.2006

Kabul Tarihi: 09.04.2006

## SUMMARY

### Reproducibility of Automatic Endothelial Cell Analysis Performed With Non-Contact Specular Microscopy

**Objective:** To investigate the reproducibility of automatic endothelial cell analysis performed with non-contact specular microscopes.

**Method:** Fifteen eyes of 15 case were included in the study. From each eye 2 consecutive endothelial images of central cornea obtained with the Topcon SP-2000P by the first observer. Firstly, first image of each eye was assessed by correcting the cell borders defined by automatic analysis system (IMAGEnet) and using standart frame. "Intra-operator reproducibility" was investigated by comparison of results of these analysis with the analysis results of uncorrected cell borders defined by the automatic analysis system (I), with the use of smaller frame rather than the standard frame (II) and with the analysis results of second image of each eye captured by the first observer (III). In the second phase, "inter-operator reproducibility" was investigated by comparison of the results of the first observer with the results obtained by assessment of the first image of each eye by a second observer.

**Findings:** Both the assesment made for the intra-operator reproducibility and inter-operator reproducibility revealed a medium-low degree of correlation for the coefficient of variation and hexagonality rates while a high correlation was observed for the values of cell density and average cell area.

**Conclusion:** In conclusion, assesments made with the non-contact specular microscopy and automatic analysis system have a substantially high rate of reproducibility when standard frame and corrected cell borders are used.

**Key Words:** Specular microscopy, corneal endothelium, cell density, coefficient of variation, hexagonality.

## GİRİŞ

Normal kornea endoteli, tek sıralı hegzagonal hücrelerden oluşmuştur. Doğumda 3500-4000 hücre/mm<sup>2</sup> olan endotel hücre yoğunluğu yaşam boyu değişikliğe uğrar ve endotel hücre yoğunluğunun kritik değerlerin altına düşmesi, korneanın saydamlığını yitirmesine neden olur (1,2).

Klinikte korneanın endotel tabakasının morfolojisini değerlendirmek amacı ile speküler mikroskoplar kullanılmaktadır. Speküler mikroskopi ile yapılan kornea endotel analizleri sonucunda elde edilen parametrelerden en çok kullanılanları; ortalama hücre alanı, değişkenlik katsayısı, hücre yoğunluğu ve hegzagonalitedir.

Topcon SP-2000P nonkontakt speküler mikroskoplardandır. Otofoküsü sayesinde endotel görüntüsü almak kolaydır. Santral ve periferik korneadan görüntü alabilir. IMAGEnet otomatik analiz sistemi ise hem alınan endotel görüntülerini saklamak hem de değerlendirme amacı ile kullanılmaktadır.

Literatürde Topcon SP-2000P ve IMAGEnet otomatik analiz sisteminin tekrarlanabilirliği ile ilgili tek çalışma bulunmaktadır (3). Cheung ve Cho'ya ait bu çalışmada, gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumluluk

araştırılmış olmakla birlikte, otomatik analiz sisteminde hücre sınırlarının düzeltilmesinin ve farklı büyüklükte çerçeve kullanımının etkileri üzerine değerlendirme yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, Topcon SP-2000P nonkontakt speküler mikroskobu ve IMAGEnet otomatik analiz sistemi ile yapılan kornea endotel hücre analizlerinin gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumluluğunu araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kırma kusuru dışında oküler ve sistemik hastalık öyküsü bulunmayan 15 olgu alınmıştır. Her olgunun rutin oftalmik muayenesi yapılmış ve oküler patoloji olmamasına özen gösterilmiştir. Muayene sonrasında, 1. gözlemci tarafından olguların santral kornealarına ait endotel görüntüleri nonkontakt speküler mikroskop ile (Topcon SP-2000P -Topcon Corporation, Tokyo, Japan) alınmıştır. Her gözden alınan 2 net görüntü dijitalize edilerek daha sonraki değerlendirmeler için IMAGEnet sisteminde saklanmıştır. Kornea endoteli hücre analizi için IMAGEnet otomatik analiz sistemi kullanılmıştır.

Kornea endoteli hücre analizi sonucunda aşağıdaki parametreler elde edilmektedir:

**Sayılan hücre:** Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücre sayısı.

**En küçük hücrenin alanı:** Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en küçüğünün alanı ( $\mu\text{m}^2$ ).

**En büyük hücrenin alanı:** Değerlendirme çerçevesinin içinde kalan hücrelerden en büyüğünün alanı ( $\mu\text{m}^2$ ).

**Ortalama hücre alanı (OHA):** Ortalama büyüklükteki hücre alanı ( $\mu\text{m}^2$ ).

**Toplam alan:** Kullanılan çerçevenin içinde kalan toplam alan ( $\mu\text{m}^2$ ).

**Standart sapma:** Hücre alanı ortalamasının standart sapması ( $\mu\text{m}^2$ ).

**Değişkenlik katsayısı:** OHA'nın, hücre alanı ortalamasının standart sapmasına oranıdır (%). Normalde 0.30 dan az olmalıdır. Polimegatizm, hücre alanlarının farklılığının arttığını gösterir.

**Hücre yoğunluğu:**  $\text{mm}^2$  deki hücre sayısıdır ( $\mu\text{m}^2$ ).

**Hekzagonalite:** Hekzagonal hücre oranı (%). İdeali bu oranın %100 olmasıdır. Düşük oranlar endotel sağlığının iyi olmadığını gösterir. Pleomorfizm, hücre şekillerinin farklılığını tanımlar.

Bu çalışmada, yukarıdaki parametrelerden **OHA, değişkenlik katsayısı, hücre yoğunluğu ve hegzagonalite** istatistiksel değerlendirmelerde kullanılmıştır.

Her olgunun rastlantısal olarak seçilen gözüne ait ilk görüntü, 1.gözlemci tarafından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede standart çerçeve kullanılmış ve sistemin yanlış yorumladığı hücre sınırları manuel olarak tekrar düzenlenmiştir. Bu ilk değerlendirmeden elde edilen sonuçlar, aşağıda belirtilen "üç farklı değerlendirme"nin sonuçları ile karşılaştırılarak "**gözlemci içi uyumluluk**" araştırılmıştır:

I. Otomatik analiz sisteminin belirlediği hücre sınırlarında hiçbir değişiklik yapılmadan elde edilen analiz sonuçları ile ilk görüntünün standart şekilde değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

II. Otomatik analiz sisteminin kullandığı çerçeve büyüklüğü değiştirilmiştir. Hücre analizi için kullanılan çerçeve standart çerçevenin yaklaşık yarısı büyüklüğünde ayarlanmış ve hücre sınırları düzeltilerek otomatik hücre analizi gerçekleştirilmiştir.

III. 1.gözlemci tarafından, aynı gözün ikinci görüntüsü standart şekilde değerlendirilmiştir.

"**Gözlemciler arası uyumluluğu**" belirlemek için de 1.gözlemcinin aldığı ilk kornea endoteli görüntüleri 1. ve 2. gözlemci tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel değerlendirmelerde eşli t testi ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Eşli t testinde p değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. Korelasyon analizine ait r değerinin >0.80 olması yüksek, 0.80-0.60 arasında olması orta, <0.60 olması düşük korelasyon olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma, oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan 15 olgunun 15 gözünden oluşturulan olgu grubunda gerçekleştirilmiştir. "**Gözlemci içi uyumluluk**" için yapılan değerlendirmenin I. aşamasında; her olgunun rastlantısal olarak seçilen bir gözüne ait görüntü, 1. gözlemci tarafından standart çerçeve kullanılarak ve hücre sınırları gereken yerlerde düzeltilerek analiz edilmiştir. Bu analiz ile elde edilen sonuçlar, aynı görüntüde otomatik analiz sisteminin belirlediği hücre sınırlarında düzeltme yapılmaksızın elde edilen analiz sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda, değerlendirmeye alınan **OHA, değişkenlik katsayısı, hücre yoğunluğu ve hegzagonalite** parametrelerinin tümünün ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu (eşli t testi,  $p = 0.00$ ,  $p = 0.00$ ,  $p = 0.00$ ,  $p = 0.00$ ) ve aralarındaki korelasyonun oldukça düşük olduğu görülmüştür (Pearson korelasyon analizi,  $r = 0.59$ ,  $r = 0.50$ ,  $r = 0.59$ ,  $r = 0.61$ ) (Tablo 1).

II. aşamada, her olgunun ilk alınan kornea endoteli görüntüleri 1. gözlemci tarafından farklı çerçeve büyüklükleri kullanılarak değerlendirilmiş ve ulaşılan sonuçların ortalamaları standart çerçeve büyüklüğü kullanılarak yapılan analiz sonuçlarının ortalamaları ile eşli t testi kullanılarak karşılaştırılmış ve aralarındaki korelasyon araştırılmıştır. İki analiz şekli arasında değişkenlik katsayısına ait ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmakla birlikte (eşli t testi,  $p = 0.04$ ), diğer parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Korelasyon analizinde, farklı büyüklükte çerçeve kullanımına ait OHA ve hücre yoğunluğu değerleri için yüksek ( $r = 0.92$ ,  $r = 0.91$ ); hegzagonalite için orta ( $r = 0.66$ ) ve değişkenlik katsayısı için düşük ( $r=0.50$ ) derecede korelasyon saptanmıştır. (Tablo 2).

Olgulardan alınan ilk net görüntü ile ikinci net görüntü aynı gözlemci tarafından ayrı ayrı değerlendiril-

**Tablo 1.** Aynı görüntünün hücre sınırları düzeltilerek ve düzeltilmeden, standart büyüklükteki çerçeve kullanılarak yapılan değerlendirmeleri ile elde edilen parametrelerin ortalamaları eşli t testine ait p değerleri ve korelasyon katsayıları (r).

GÖZLEMCİ İÇİ UYUMLULUK-I				
PARAMETRELER	1. görüntü düzeltmeli	2. görüntü düzeltmeli	p	r
OHA ( $\mu\text{m}^2$ ).	389.4±40.1	302.1±28.9	0.00	0.59
Değişkenlik katsayısı (%)	32.6 ± 4.6	58.5 ± 6.8	0.00	0.50
Hücre yoğunluğu (/mm <sup>2</sup> )	2593.5 ± 268.2	3339.6 ± 331.6	0.00	0.59
Hekzagonalite (%)	57.7 ± 9.9	34.1 ± 6.2	0.00	0.61

**Tablo 2.** Aynı görüntünün farklı büyüklükteki çerçeveler kullanılarak yapılan değerlendirmesi sonucu elde edilen parametrelerin ortalamaları, eşli t testine ait p değerleri ve korelasyon katsayıları (r).

GÖZLEMCİ İÇİ UYUMLULUK-II				
PARAMETRELER	1.görüntü standart çerçeve	1.görüntü küçük çerçeve	p	r
OHA ( $\mu\text{m}^2$ )	389.4 ± 40.1	391.5 ± 42.6	0.66	<b>0.92</b>
Değişkenlik katsayısı (%)	32.6±4.6	30.2 ± 3.3	0.04	0.50
Hücre yoğunluğu (/mm <sup>2</sup> )	2593.5 ± 268.2	2583.2 ± 286.2	0.74	<b>0.91</b>
Hekzagonalite (%)	57.7 ± 9.9	61.9 ± 13.0	0.12	0.66

mesi (standart büyüklükte çerçeve ve hücre sınırları düzeltilerek) ile elde edilen parametre ortalamaları birbirleri ile karşılaştırıldığında (III. aşama) sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (eşli t testi,  $p = 0.79$ ,  $p = 0.31$ ,  $p = 0.63$ ,  $p = 0.91$ ). Ayrıca, iki grup için elde edilen değişkenlik katsayısı ve hekzagonalite değerleri arasında orta derecede korelasyon ( $r = 0.74$ ,  $r = 0.77$ ), hücre yoğunluğu ve OHA değerleri için ise yüksek korelasyon olduğu görülmüştür ( $r = 0.92$ ,  $r = 0.92$ ) (Tablo 3).

"Gözlemciler arası uyumluluk" için yapılan değerlendirme sonucunda; 1. ve 2. gözlemcinin aynı görüntüyü ayrı ayrı değerlendirmelerine ait OHA, değişkenlik katsayısı, hücre dansitesi ve hekzagonalite ortalamaları arasında farklılık saptanmazken (eşli t testi,  $p = 0.92$ ,  $p = 0.43$ ,  $p = 0.75$ ,  $p = 0.22$ ), değişkenlik katsayısı ve hekzagonalite değerleri arasında orta derecede korelasyon ( $r = 0.79$ ,  $r = 0.61$ ), hücre yoğunluğu ve OHA değerleri arasında da yüksek korelasyon olduğu görüldü ( $r = 0.90$ ,  $r = 0.88$ ) (Tablo 4).

**Tablo 3.** Aynı gözlemci tarafından değerlendirilen iki farklı görüntüye ait parametre ortalamaları, eşli t testine ait p değerleri ve korelasyon katsayıları (r).

GÖZLEMCİ İÇİ UYUMLULUK-III				
PARAMETRELER	1.görüntü	2.görüntü	p	r
OHA ( $\mu\text{m}^2$ )	389.4±40.1	388.2 ± 45.4	0.79	<b>0.92</b>
Değişkenlik katsayısı (%)	32.6 ± 4.6	33.6 ± 5.5	0.31	0.74
Hücre yoğunluğu (/mm <sup>2</sup> )	2593.5 ± 268.2	2609.5 ± 310.1	0.63	<b>0.92</b>
Hekzagonalite (%)	57.7 ± 9.9	57.5 ± 9.9	0.91	0.77

**Tablo 4.** Farklı iki gözlemci tarafından değerlendirilen aynı görüntüye ait parametre ortalamaları, eşli t testine ait p değerleri ve korelasyon katsayıları (r).

GÖZLEMCİLER ARASI UYUMLULUK				
PARAMETRELER	1. gözlemci	2. gözlemci	p	r
OHA ( $\mu\text{m}^2$ )	389.4±40.1	388.9 ± 46.4	0.92	<b>0.90</b>
Değişkenlik katsayısı (%)	32.6±4.6	32.0 ± 4.1	0.43	0.79
Hücre yoğunluğu (/mm <sup>2</sup> )	2593.5 ± 268.2	2606.0 ± 314.4	0.75	<b>0.88</b>
Hekzagonalite (%)	57.7 ± 9.9	60.5 ± 9.2	0.22	0.61

## TARTIŞMA

Speküler mikroskopi; yaşlanmanın (4), kontakt lens kullanımının (5-7), diabetin (8), yapılan intraoküler cerrahi girişimlerin (9) neden olduğu kornea endotel hücrelerindeki değişikliklerini ortaya koymaktadır. Bu durumların tümünde izlem amacı da olduğu için, kullanılan kornea endotel hücre analiz yönteminin tekrarlanabilirliğinin ortaya konmuş olması gerekmektedir.

Nonkontakt speküler mikroskoplardan olan Topcon SP-2000P; kullanımı kolay, ölçüm süresi kısa, otomatik analiz ünitesi ile kombine edilmiş ve nonkontakt olduğu için kornea epitel hasarı ve kontaminasyon riski taşımayan bir alettir. Kornea endotel bu özelliklerinden dolayı, klinikte preoperatuar ve postoperatuar dönemde kornea endotel hücre yoğunluğunu değerlendirmekte ve izlemi gereken korneal patolojilerde rahatlıkla kullanılacak bir alet olmakla birlikte, tekrarlanabilirliğine ait çalışma sayısı sınırlıdır.

Literatürde Topcon SP-2000 P nonkontakt speküler mikroskopun tekrarlanabilirliğini araştıran tek çalışma vardır (3). Cheung ve Cho'ya (3) ait olan bu çalışmada, manuel yapılan endotel hücre analizi ile IMAGEnet sisteminin kullanıldığı kornea endotel otomatik hücre analizi sonuçları karşılaştırılmış ve otomatik olarak yapılan analizlerinde OHA ve hekzagonalite değerlerinin manuel yöntemle göre daha düşük ve hücre yoğunluğu ile değişkenlik katsayısı değerlerinin de daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmanın gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumluluğunun araştırıldığı bölümünde otomatik hücre analizlerinin tekrarlanabilirliği; OHA ve hücre yoğunluğu için yüksek, değişkenlik katsayısı ve hekzagonalite için ise düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmada Cheung ve Cho otomatik analizlerde hücre sınırlarının düzeltilmediği durumların ve farklı büyüklükte çerçeve kullanımının tekrarlanabilirliği nasıl etkilediğini araştırmamışlardır. Biz de çalışmamızda, gözlemci içi uyumluluğu hem farklı muayenelerde alınan görüntülerin değerlendirilmesi ile hem de aynı görüntünün farklı

şekillerde (hücre sınırlarında düzeltme yapılmadan ve farklı büyüklükte çerçeve kullanımı ile) değerlendirilmesiyle araştırdık. Ayrıca, tekrarlanabilirliği arttırmak için dikkat edilmesi gereken noktaları ortaya koymayı amaçladık.

Bu çalışmanın ilk aşamasında, otomatik analiz sisteminin belirlediği hücre sınırları gözden geçirilmediği takdirde, değerlendirmeye alınan parametrelerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmüş, korelasyon katsayıları da oldukça düşük bulunmuştur. Örneğin, hücre sınırları düzeltilmeden elde edilen kornea endotel hücre analiz sonuçlarında; hücre yoğunluğu anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu şekilde elde edilen dijitalize fotoğraflar gözden geçirildiğinde; bazı hücre sınırlarının yanlış yorumlandığı görülmüştür. Bu nedenle, otomatik analiz sistemi kullanılsa bile mutlaka hücre sınırları gözden geçirilmeli ve sistemin yanlış yorumladığı hücre sınırlarında gereken düzeltmeler manuel olarak yapılmalıdır. Bir başka deyişle sistem yarı otomatik olarak kullanılmalıdır.

Yine bizim çalışmamız sonucu ulaştığımız bir diğer sonuç da, farklı büyüklükte çerçeve kullanımı ile OHA ve hücre yoğunluğu için yüksek, hekzagonalite için orta ve değişkenlik katsayısı için oldukça düşük tekrarlanabilirlik oranlarıdır. Özellikle değişkenlik katsayısı için bulunan düşük korelasyon katsayısı polimegatzim ölçütü olarak kullanılan bu parametrenin sağlıklı bir şekilde belirlenebilmesi ve izlem amaçlı olarak kullanılabilmesi için değerlendirmede kullanılan çerçevenin büyüklüğünün mutlaka standart olması gerektiğini ortaya koymaktadır. Aynı gözlemci tarafından değerlendirilen iki farklı görüntü için de benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte, farklı görüntüler kullanılsa bile standart çerçeve kullanımının tekrarlanabilirliği arttırdığı görülmüştür. OHA ve hücre yoğunluğu için oldukça yüksek, değişkenlik katsayısı ve hekzagonalite için de iyi düzeyde tekrarlanabilirlik bulunmuştur.

Gözlemci içi uyumlulukta tekrarlanabilirliğin en yüksek olduğu durum, aynı gözlemcinin farklı görüntüleri standart çerçeve kullanarak ve hücre sınırlarını düzelterek değerlendirmesidir.

Gözlemciler arası uyumluluk için yapılan değerlendirme sonucunda; hücre yoğunluğu ve OHA için yüksek korelasyon değerleri, değişkenlik katsayısı için iyi, hegzagonalite için orta derecede korelasyon bulmuştur. Elde edilen bu sonuçlar Cheung ve Cho'nun sonuçları ile uyumludur.

Sonuç olarak, Topcon SP-2000P nonkontakt speküler mikroskobu ve IMAGEnet otomatik kornea endoteli analiz sistemi ile yapılan değerlendirmelerde, standart büyüklükte çerçeve kullanılması ve sistemin otomatik olarak belirlediği hücre sınırlarının düzeltilmesi gözlemci içi ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği arttırmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Sevel D, Isaacs R. A reevaluation of corneal development. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1988; 36: 178-207.
2. Polse KA, Brand RJ, Cohen SR, Guillon M. Hypoxic effects on corneal morphology and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1990; 31: 1542-1554.
3. Cheung SW, Cho P. Endothelial cell analysis with the Topcon specular microscope SP-2000P and IMAGEnet system. *Curr Eye Res* 2000; 21(4): 788-798.
4. Kayhan BA, Devranoğlu K, Kayhan U, Özyazgan Y, Özkan Ş. Türkiye'de normal kornea endotelinin morfolojik özelliklerinin yaşa bağlı değişikliklerinin incelenmesi. *T Oft Gaz.* 1999; 29(6): 488-492.
5. Carlson KH, Bourne WM, Brubaker RF. Effect of long-term contact lens wear on corneal endothelial cell morphology and function. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988; 29: 185-193.
6. MacRae SM, Matsuda M, Philips DS. The long-term effects of polymethylmethacrylate contact lens wear on the corneal endothelium. *Ophthalmology.* 1994; 101: 365-370.
7. Setaelae K, Vasara K, Vest E, Ruusuvaara P. Effects of long-term contact lens wear on the corneal endothelium. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; 76: 299-303.
8. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and II. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114: 9-14.
9. Schultz RO, Glasser DB, Matsuda M, Yee RW, Edelhauser HF. Response of the corneal endothelium to cataract surgery. *Arch Ophthalmol.* 1986; 104: 1164-1169.