

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



UNİLATERAL ANTİGLOKOMATÖZ DAMLA KULLANAN HASTALARDA  
TOPOGRAFI İLE MEİBOMİUS BEZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah Saleh ALBAKERİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ

ÇANAKKALE – 2019

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UNİLATERAL ANTİGLOKOMATÖZ DAMLA KULLANAN HASTALARDA  
TOPOGRAFI İLE MEİBOMİUS BEZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Abdullah Saleh ALBAKERİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ

ÇANAKKALE – 2019

**T.C.**  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

Göz Hastalıkları A.B.D uzmanlık  
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Dr. Abdullah Saleh ALBAKERİ Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15/11/2019

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

**Unilateral Antiglokomatöz Damla Kullanan Hastalarda Topografi ile  
Meibomius Bezlerin Değerlendirilmesi**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Taşkiran ÇÖMEZ

**Tez Jürisi Üyeleri:**  
**Adı Soyadı**

Prof. Dr. Selim DOĞANAY

Prop. Dr. Burak TURGUT

Doç. Dr. Arzu Taşkiran ÇÖMEZ

**İmzası**

.....  
.....  
.....

**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki  
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim  
Kurulunun 21.11.2019 tarih ve 1.40.1.10... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Tamer DEMİR**  
**Dekan**

.....  
**Dekan**

## BEYAN

Bu tezde görsel, işitsel ve yazılı biçimde sunulan tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uyularak tarafımdan elde edildiğini, tez içinde yer alan ancak bu çalışmaya özgü olmayan tüm sonuç ve bilgileri tezde kaynak göstererek belirttiğimi beyan ederim.

Dr. Abdullah Saleh ALBAKERİ

## TEŞEKKÜR

Bu çalıřmanın yűrűtűlmesi sırasında desteęini esirgemeyen saygı deęer danıřmanım Doç. Dr. Arzu Tařkıran ÇÖMEZ'e, istatistiksel analize olan katkı ve yardımlarından dolayı Dr.Öęr.Üyesi etin TORAMAN'a, tűm asistan arkadaşlarıma ve bűlűm hocalarıma, aileme ve űzellikle sevgili anneme ve babama teőekkűrű bir borç bilirim. Çalıřmam boyunca bana manevi destek olan sevgili ocuklarım Kemal ve Riham'a, bűyűk fedakarlıklar yapıp sabır gűsterdięi için sevgili eřim Emanı SALİH'e sonsuz teőekkűrlerimi sunarım.

**Dr. Abdullah Saleh ALBAKERİ**

**Ekim-2019**

## ÖZET

**AMAÇ:** Tek taraflı glokomu olup tek taraflı antiglokomatöz damla tedavisi alan hastaların meibomius bezlerinin anatomisini, fonksiyonu ve morfolojisini diğer gözdeki meibomius bezleri ile karşılaştırmak.

**GEREÇ ve YÖNTEM:** Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim dalı polikliniğinde 2014 ile 2018 yılları arasında takip edilen 1100 hastanın dosyası tarandı. Tek taraflı antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar tespit edildi. Toplamda tek gözüne antiglokomatöz kullanan 84 hastadan kriterlere uyan ve kabul eden 38 hastanın 38 gözü alındı. İlaç kullanılmayan diğer göz kontrol olarak kabul edildi. Hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene yapıldı. Sonrasında hastalara sırayla non invaziv yöntemler olan, OSDİ, gözyaşı ozmolaritesi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, Meibomografi, alt kapak menisküs yüksekliği ölçüldü. Non-invaziv yöntemler sonrasında sırasıyla Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı uygulandı.

### **BULGULAR:**

Yaş ortalaması  $68,6 \pm 12,8$  yıl olan hastaların 13'ü (%34,3) kadın, 25'i (%65,7) erkekti. Ortalama ilaç kullanma süresi 37,97 ay olan hastaların 17'inin ( % 44,7 ) tek ilaç, 13'ünün ( % 34,2 ) iki ilaç, 8'inin ise ( % 21,1 ) üç ve daha fazla ilaç kullandığı izlenmiştir. OSDİ skor ortalaması  $33,76 \pm 16,2(4,10-77)$  idi. Hastaların damla kullanılan ve kullanılmayan gözlerinde topografi ile değerlendirilen non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NİGKZ) ve meibomografi (MEBG) ile ölçülen meibomius bezlerinin atrofi yüzdesi arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (NİGKZ),  $9,08 \pm 2,98$ ;  $12,01 \pm 4,30$ ,  $p:0.001$ , sırasıyla) (MEBG),  $41,15 \pm 14,04$ ;  $28,33 \pm 11,77$ ;  $p:0,0001$ , sırasıyla). Gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY), gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), ve Schirmer testi, damla kullanılan gözde kullanılmayan göze göre anlamlı olarak düşük izlendi ( $p:0.001$ ;  $p:0.0001$ ;  $p:0.009$ , sırasıyla) Gözyaşı ozmolaritesi, damla kullanılan göz grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p= 0,0001$ ).

**SONUÇ:** Topikal antiglokomatöz damlaların gözyaşının aköz komponentine olan

negatif etkilerinin yanısıra, tarsın içindeki meibomius bezlerine olan geri dönüşümsüz hasarı nedeniyle, glokomun tedavisine en az sayıda damla ile başlanması, hastaların kuru göz bulgularının da göz içi basıncı kadar yakından takip edilmesi ve prezervansız ilaçların kullanımının yaygınlaştırılması hastaların tedaviye uyumu açısından önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** glokom, meibomius bez disfonksiyonu, meibomografi, gözyaşı ozmolaritesi, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı menisküs yüksekliği, benzalkonyum klorür, BAK, prezervan, poliquad, purite



## ABSTRACT

**AIM:** To compare the anatomy, function and morphology of meibomius glands in patients with unilateral glaucoma who received unilateral antiglaucomatous eye drops treatment with meibomius glands in the other eye.

**MATERIALS and METHODS:** The files of 1100 patients who were followed up in the ophthalmology unit of Çanakkale University Medical Faculty Hospital between 2014 and 2018 were scanned. Unilateral antiglaucomatous medications were detected. In total, 38 eyes of 38 patients who met and accepted the criteria were taken from 84 patients using antiglaucomatous one eye. The other eye that was not used was considered as control group. The patients underwent general ophthalmologic examination including best corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopic and ophthalmoscopic examination. Then, non-invasive methods, OSDI, tear osmolarity, non-invasive tear breaking time, Meibomography, lower lid meniscus height were measured. After non-invasive methods, Schirmer test and tear breaking time were applied respectively.

**RESULTS:** The mean age of the patients was  $68.6 \pm 12.8$  years, 13 (34.3%) were female and 25 (65.7%) were male. The mean duration of drug use was 37.97 months. Seventeen (44.7%) patients were using one, 13 (34.2%) were using two, and 8 (21.1%) were using three or more. It was monitored. The mean OSDI score was  $33.76 \pm 16.2$  (4.10–77). The difference between the percentage of atrophy of the non-invasive tear breakage time (NIGZZ) and the meibomius glands measured by meibomography (MEBG), which was evaluated by topography, was found to be statistically significant in the eyes of the patients with and without drops (NIGCZ,  $9.08 \pm 2.98$ ;  $12.01 \pm 4.30$ ,  $p: 0.001$ , respectively) (MEBG,  $41.15 \pm 14.04$ ;  $28.33 \pm 11.77$ ;  $p: 0.0001$ , respectively). Tear meniscus height (EVF, tear break time (BUT), and Schirmer test were significantly lower in the eye with drops than in unused eyes ( $p: 0.001$ ;  $p: 0.0001$ ;  $p: 0.009$ , respectively). as high ( $p = 0.0001$ ).



**CONCLUSION:** In addition to the negative effects of topical antiglaucomatous drops on the aqueous component of the tears, due to irreversible damage to the meibomius glands in the tars, glaucoma treatment should be started with the minimum number of drops, the follow-up of the dry eye findings as well as the intraocular pressure of patients and dissemination of the use of non-preservative drugs is important in terms of compliance with the treatment.

**Key Words:** glaucoma, meibomius gland dysfunction, meibomography, tear osmolarity, tear break time, tear meniscus height, benzalkonium chloride, BAK, preservative, poliquad, purite

## İÇİNDEKİLER

<b>İç kapak</b>	<b>i</b>
<b>Kabul-onay sayfası</b>	<b>ii</b>
<b>Beyan</b>	<b>iii</b>
<b>Teşekkür</b>	<b>iv</b>
<b>Özet</b>	<b>v</b>
<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>İçindekiler</b>	<b>ix</b>
<b>Şekiller dizini</b>	<b>xi</b>
<b>Tablolar dizini</b>	<b>xii</b>
<b>1- GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2- GENEL BİLGİLER</b>	<b>1</b>
2.1 Glokom	1
2.1.1. Giriş	3
2.1.2. Prevalans	3
2.1.3. Risk Faktörleri	4
2.1.4. Fizyopatoloji	7
2.1.5. Tanı yöntemleri ve klinik bulguları	8
2.1.5.1. Anamnez	8
2.1.5.2. Ayrıntılı oftalmolojik muayene	8
2.1.6. Tedavi	15
2.2. Oküler yüzey ve lakrimal fonksiyonel ünite	24
2.2.1. Gözyaşı bezi	24
2.2.2. Yardımcı gözyaşı bezleri	24
2.2.3. Kornea	25
2.2.4. Konjonktiva	26

2.2.5. Gözyaşı	26
2.2.6. Gözyaşının yapısı	26
2.2.6.1. Müsin tabaka	27
2.2.6.2. Aköz tabaka	27
2.2.6.3 Lipid tabaka	28
2.3. Meibomius Bezi Disfonksiyonu	29
2.3.1. Giriş	29
2.3.2. Meibomius Bezi Disfonksiyonu patofizyoloji	32
2.3.3. Meibomius Bezi Disfonksiyonu epidemiyolojisi	33
2.3.4. Meibomius Bezi Disfonksiyonu tanısı	34
2.3.5. Meibomius Bezi Disfonksiyonu tedavisi	40
<b>3- GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>45</b>
<b>4- BULGULAR</b>	<b>49</b>
<b>5- TARTIŞMA</b>	<b>60</b>
<b>7- KAYNAKLAR</b>	<b>73</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>ŞEKİL</u></b>	<b><u>SAYFA NO.</u></b>
Şekil 1. Korneanın katları	24
Şekil 2. OKT ile ölçülen Gözyaşı Menisküs yüksekliği	31
Şekil 3: normal topografik görüntü	32
Şekil 3. Damla sayısı ile topografik atrofi alan ilişkisi	45

## TABLolar DİZİNİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA NO.</u>
Tablo 1. Shaeffer derecelendirme sistemi	12
Tablo 2. Glokom tedavisinde prezervan içeren tekli ilaçlar	16
Tablo 3. Glokom tedavisinde prezervan içeren ikili ilaçlar	17
Tablo 4. Yaygın kullanılan prezervan maddeler	20
Tablo 5. MBD evrelendirmesi	37
Tablo 6. OSDİ anketi	39
Tablo 7. Demografik veriler	42
Tablo 8. Kontrol göz ve hasta göz karşılaştırması	44
Tablo 9. Hasta göz vs kontrol göz MEBG evre yüzdeleri	44
Tablo 10. İlaç kullanım süresine göre parametre değişiklikleri	45
Tablo 11. Damla kullanım süresine göre testlerinin ortalamaları	47

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Glokom, retina gangliyon hücre ölümüne bağlı olarak gelişen ilerleyici optik sinir hasarı ve bununla ilişkili görme alanı kayıpları ile karakterize kronik bir optik nöropatidir (1). Glokomun primer ve tek tedavi edilebilen risk faktörü, artmış göz içi basıncı (GİB)'dir (2). Glokomun tedavisinde göz içi basıncının düşürülmesi için ömür boyu antiglokomatöz tedavi kullanılması gerekmektedir. Göz tansiyonunun artışı ile görme siniri hasarlanmakta ve geri dönüşsüz olarak görme kaybı oluşmaktadır. Göz tansiyonunun takibinde ve tedavisinde en önemli amacımız göz tansiyonunu düşürmektir. Antiglokomatöz tedavi gün içinde tek, 2 x1 veya 3x1 pozoloji ile çoklu damla kullanımını gerektirebilen ve ömür boyu devam eden bir tedavidir.

Glokom hastalarında kuru göz sendromu da sık görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda medikal tedavi alan glokom olgularının %40-59'unda oküler yüzey hastalığı olduğu görülmüştür (3,4). Hastalar sıklıkla yanma, batma, alerji ve kızarıklık gibi şikayetlerle başvurmakta, ve ek tedaviler almak zorunda kalmaktadırlar.

Gözyaşının 3 tabakası vardır. En dışta lipid tabaka, ortada aköz tabaka, en içte ise müsinoz tabaka bulunur. Lipid tabaka, lakrimal gland tarafından salınan gözyaşının aköz tabakasının üzerini yağlı bir tabaka ile kaplayarak evaporizasyonunu önler. Lipid tabaka, meibomius bezlerinden salınır. Bu bezler, gözkapaklarının içinde bulunan tars adlı yapının içinde bulunur (5,6).

Enfeksiyonlarda, inflamasyonlarda, topikal ve sistemik ilaç kullanımında meibomius bezlerinin konfigürasyonunda ve sayısında azalmalar, morfolojisinde değişiklikler görülebilmektedir. İlacın bırakılmasıyla geri dönebilen bu bozukluklar, antiglokomatöz tedavi sırasında geri dönüşsüz olarak fonksiyonunu yitirebilme, hastada kuru göz bulgularına neden olabilmektedir (7).

Meibomius bezlerin görüntülenmesi meibomografi gibi invaziv bazı yöntemlerle de yapılabilmekle birlikte, son yıllarda noninvaziv olarak topografi ile görüntülenmesi mümkün olabilmektedir. Biz de bu çalışmamızda tek taraflı glokomu olup tek taraflı damla tedavisi alan hastaların meibomius bezlerinin anatomisini, sayısını ve morfolojisini diğer gözdeki meibomius bezleri ile karşılaştırmayı amaçladık.



## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 GLOKOM

#### 2.1.1 GİRİŞ

Glokom, dünya çapında geri dönüşü olmayan körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir. Glokom, yüksek göz iç basıncı (GİB) ( $\geq 21$ mmHg), glokomatöz optik disk, retina gangliyon hücreleri ve bu hücrelerin aksonları olan retinal sinir lifi tabakası (RSLT) hasarı ile karakterize, progresif nörodejeneratif bir optik nöropatidir(8). Oluşan glokomatöz hasar sonucunda ciddi görme alanı, kontrast duyarlılık ve görme keskinliği kayıpları gelişmektedir (8).

Hastalığın ilerlemesinde en büyük risk faktörü yüksek GİB'dir. Primer açık açılı glokom (PAAG) en sık görülen açık açılı glokom tipi olup önlenebilir körlük nedenlerinin de başında gelmektedir. PAAG erken dönemlerde asemptomatik olduğundan tanı genellikle geri dönüşümsüz görme hasarı meydana geldikten sonra konulabilmektedir (9). Taramalar ile erken tanı konulması, görmede belirgin kayıp gelişmeden erken tedaviye olanak sağlamaktadır.

Oküler hipertansiyon (OHT) ise glokomatöz yapısal ve fonksiyonel hasar olmaksızın yüksek GİB ( $\geq 21$  mmHg) ile giden klinik tablo olup, PAAG'un erken evresi olarak kabul edilmektedir (9,10).

#### 2.1.2 Prevalans

Tüm dünyada 2013 yılında yaklaşık 44 milyon PAAG olgusu mevcutken, 2020 yılında bu sayının 53 milyon dolayına çıkacağı tahmin edilmektedir(4). Yaşlanan nüfus ile birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. Etnik farklılıklara çok sık rastlanmakta, siyah ırkta, beyaz ırk ve Asya ırkına göre daha fazla gözlenmektedir (11).

En sık görüldüğü siyah ırkta prevalansı, 60 yaşında %5,2,; 80 yaşında %12,2 olarak bulunmuştur. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır. Bazı çalışmalarda kadın ve erkeklerde benzer oranlarda, bazı çalışmalarda ise erkeklerde biraz daha fazla gözlenmiştir (3,12).



### 2.1.3 Risk Faktörleri

#### A-Demografik risk faktörleri:

Yaş: Glokom riski yaşla birlikte artar. PAAG gelişimi ve progresyonunda ileri yaş en önemli risk faktörlerinden birisidir (13). Yapılan çalışmalarda özellikle siyah ırkta 80 yaş ve üzeri olgularda PAAG prevalansının %11'i geçtiği bildirilmektedir(13). Tielsch ve Lee çalışmalarında, 60 yaş ve üzeri glokom olgularında, 40 yaşındaki olgulara göre daha fazla görme alanı kaybı geliştiği bildirilmiştir (14,15).

İrk: Asya popülasyonlarında beyaz hastalara kıyasla PAAG sıklığı daha fazla izlenmiştir (16). Yine Latin ırkında ve Afrika kökenli Amerikalılarda da diğer ırklara göre daha yaygındır. Aynı zamanda bu ırklarda PAAG daha erken yaşta ortaya çıkmakta ve PAAG' ye bağlı körlük prevalansı 6 kat daha fazla oranda görülmektedir (17).

Aile öyküsü: Ortaya konulmuş bir kalıtım şekli bulunmamakla birlikte aile hikayesi de iyi bilinen bir risk faktörüdür (15). PAAG'lu hastaların kardeşlerinde glokom gelişme riski 3,7 kat daha fazla iken, çocuklarında ve diğer akrabalarında bu oran daha az bulunmuştur (15). Bunun yanında PAAG'li hastanın birinci derece akrabalarında PAAG riskinin normal popülasyona göre 7-10 kat yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (15). PAAG gelişiminde rolü olan bazı aleller saptansa da PAAG için rutin genetik tarama önerilmemektedir (14,15).

Sistemik hipertansiyon ve hipotansiyon: Klinik bazlı çalışmalarda sistemik hipertansiyon, vazospazm ve akut hipotansiyon, glokom için potansiyel risk faktörleri olarak bildirilmiştir (18). Arteriyel hipertansiyonla, PAAG arasında belirgin bir ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (11,19).

Blue Mountain göz çalışmasında sistemik hipertansiyon, glokomu olan hastalarda %65,7 iken glokomu olmayan hastalarda %45,4 oranında saptanmıştır. Sistolik kan basıncı 130 mmHg'nın üzerinde olan olgularda PAAG prevalansının yüksek olduğu bulunmuştur (20).

Sistemik hipertansiyonun, siliyer cismin perfüzyonunu artırarak aköz yapımını artırabildiği ve GİB'in yükselmesine yol açabileceği düşünülmektedir (11). Glokomatöz hasarın ilerlemesinde sistemik hipotansiyonun ve noktürnal kan basıncı düşüşlerinin rolü de gösterilmiştir (11). Arteriyel hipotansiyon optik sinir başı (OSB) perfüzyon basıncını düşürerek; uzun süreli sistemik hipertansiyon ise OSB'nin kapiller kan akımını azaltarak etkili olabilmektedir (11).

Diabetes Mellitus (DM): Nüfusa dayalı altı kohort çalışmasından beşi, DM ve PAAG arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (11,21–24). PAAG gelişiminde diabetin etkisi tartışmalı olup, bazı çalışmalarda PAAG prevalansı diabetik kişilerde (%4,2), diabet olmayanlara (%2) göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak Baltimore göz taramasında ise diabet ve PAAG arasında zayıf ilişki bulunmuştur (12,14).

Sigara: Glokom ile sigara arasındaki ilişki ile ilgili farklı çalışmalar farklı sonuçlar mevcuttur (25). Ancak sigara kullanımı küçük damar hastalığı tablosu yaratarak optik disk perfüzyonu üzerinde olumsuz etkili olabilir (26).

Kortikosteroid duyarlılığı: Topikal ve sistemik kortikosteroidler genel popülasyonun yaklaşık %30'unda ve PAAG'luların 1.derece yakınlarında yaklaşık %60 oranında GİB'da anlamlı artış ile birliktelik göstermektedir (27).

Psödoeksfoliyasyon sendromu (PEX): PEX, anormal ekstrasellüler matriks materyalinin çeşitli oküler dokularda yapılması ve birikmesi ile karakterize yaşa bağlı elastozis olarak tanımlanır (28). Glokom gelişme riskini arttırdığını yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (13).

## B-Göze ait risk faktörleri

Yüksek GİB: Bilinen tek değiştirilebilir faktördür. Bir hastada yüksek GİB'in glokomatöz hasarı nasıl başlattığı konusunda birçok teori ileri sürülmüştür (29). Bunlar arasında en çok kabul görenleri mekanik teori ve iskemik teoridir (29). Mekanik teoriye göre yüksek GİB, lamina kribroza yoluyla buradan geçen

aksonları sıkıştırarak hasara neden olmaktadır (29). İskemik teoride ise vasküler fonksiyon bozukluğu nedeni ile optik sinir başında iskemi meydana gelmektedir (30). Glokomatöz optik nöropatide etkili diğer faktörler ise retinal glutamat seviyesinde artışa bağlı nöronal büyüme faktörlerinde azalma, nitrik oksit sentaz aktivitesinde artışa bağlı peroksinitrit toksisitesi ve oksidatif stres sayılabilir (31). GİB ne kadar yüksekse glokomatöz optik sinir başı hasarı o kadar hızlı ilerleyecektir. Glokomatöz hasarın hangi GİB seviyesinde oluşacağı konusunda kesin bir rakam vermek güç olmakla birlikte GİB 28 mmHg olan hastada görme alanı kaybının 22 mmHg olan hastaya göre 15 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. (32,33).

Oküler perfüzyon basıncında düşüklük: Oküler perfüzyon basıncı, kan basıncı ile GİB arasındaki farktır. Oküler perfüzyon basıncındaki düşüklük ile glokomatöz optik sinir başı hasarı arasında yakın ilişki vardır (34). Diastolik perfüzyon basıncı 50 mmHg altında olan olgularda PAAG görülme riski artmaktadır (34). Son yapılan araştırmalarda nokturnal ortalama arteriyel kan basıncının gündüz basıncından 10 mmHg daha düşük olmasının, glokomatöz progresyon için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (35). Düşük diastolik perfüzyon basıncının sadece sistemik hipertansiyon için tedavi almakta olan hastalarda glokom oluşumu açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir (36).

Miyopi: Glokom için önemli bir risk faktörü olarak bulunmuştur (37). LALES (The Los Angeles Latino Eye Study) çalışmasından elde edilen verilere göre aksiyel uzunluğu yüksek olan olgularda glokom prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (38). Aksiyel miyopisi olan olgular, lamina kribroza seviyesinde skleral desteğin zayıf olması nedeniyle glokomatöz hasar gelişimine daha yatkın olmaktadır (39,40).

İnce kornea ve düşük kornea histerezisi: Toplum araştırmalarında normal kabul edilen merkezi kornea kalınlığı 500-550 mikron arası değişmektedir(41). Oküler hipertansiyon hastalarında ince kornea varlığı PAAG'a dönüşüm için risk faktörüdür (41). Bu durum bir taraftan daha ince kornada yanlış olarak düşük ölçüm yapılmasına bir taraftan da daha ince korneaya sahip bireylerin optik disk etrafındaki destek dokularının da zayıf olması ve muhtemel hasarın daha yüksek

olabileceği teorisine dayanmaktadır (41,42).

#### **2.1.4 Fizyopatoloji:**

Glokomun patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen, göz içi basıncı seviyesi retina ganglion hücresi ölümü ile ilişkilidir (8). Orta kamarada üretilen humor aköz (HA), büyük oranda iridokorneal açıdan jukstakanaliküler trabeküler ağ ve Schlemm kanalı yoluyla (konvansiyonel), daha az olarak da uveoskleral yol ile dışa atılmakta ve venöz dolaşıma katılmaktadır (8). PAAG'da genel olarak dışa akıma bir direnç olduğu bilinmektedir (8).

Glokomlu gözlerde, trabeküler ağın kollajen yapısında, trabeküler ağ arası boşluklarda, jukstakanaliküler bağ dokusunda oluşan histolojik değişiklikler ile endotelial hücre fonksiyonlarında değişiklikler olduğu saptanmıştır(43). Bunlarla birlikte dışa akım direncini artıran değişik teoriler öne sürülmüştür (44). Bu teoriler şu şekilde sıralanabilir:

- Biriken maddeler tarafından trabeküler ağın tıkanması
- Trabeküler endotel hücrelerinin kaybı
- Trabeküler ağ por yoğunluğunun azalması
- GİB'ı düzenleyen nörolojik feedback mekanizmasındaki bozukluklar.

Ayrıca, artmış oksidatif stres, eksitotoksisite, lamina kribrosa yapısının sertleşmesi, vasküler regülasyon bozukluğu ve iskemi, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, mekanik strese bağlı aksoplazmik akımın bozulması sonucunda nörotrofik faktörlerin azalması, otoimmünite, düşük beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı gibi kompleks mekanizmalar da etyopatogeneizde rol oynamaktadır (43–45).

#### **2.1.5 Tanı yöntemleri ve klinik bulguları:**

##### **2.1.5.1 Anamnez:**

Hastanın göz muayenesine başlamadan önce şunlar sorulmalı ve kaydedilmelidir:

- Göze ait öykü (refraksiyon kusuru, travma, geçirilmiş göz cerrahisi gibi)

- Irk, etnik köken
- Aile öyküsü
- Sistemik anamnez (astım, migren, vazospazm, diyabet, kardiyovasküler hastalık)
- Kullanmakta olduğu topikal, oral veya inhaler ilaçlar (özellikle steroid kullanımı)
- LASIK veya fotorefraktif keratektomi (korneanın incilmesi nedeniyle GİB hatalı olarak düşük ölçülür)
- Geçirilmiş katarakt, glokom cerrahisi
- Şikayetleri (gece görme ve araba kullanma zorlukları, karanlık adaptasyonunda uzama, merdiven inme ve okumada artan güçlük, sık düşme ve kırık öyküsü vs)

#### **2.1.5.2 Ayrıntılı oftalmolojik muayene:**

Görme keskinliği, pupilla muayenesi, ön segment muayenesi, GİB ölçümü, gonyoskopik muayene, optik sinir başı ve retina sinir lifi muayenesi yapılmalıdır.

#### **1.Tonometri:**

Tonometri İmbert-Fick prensibine göre çalışır (46). Hava püskürtmeli (air-puff) tonometreler pratik GİB ölçüm yöntemleridir (47). Ancak altın standart Goldmann applanasyon tonometrisi (GAT) yöntemidir (47). Ölçüm gonyoskopi ve pupil dilatasyonundan önce yapılmalıdır. PAAG'da GİB genellikle 21mmHg'nın üzerindedir. Ölçüm zamanı yazılarak diurnal varyasyon ve antiglokomatözlerin etkinliği değerlendirilmelidir. GİB diurnal fluktuasyonu glokom hastalarında normal kişilere oranla oldukça fazladır ve genel olarak sabah saatlerinde daha yüksektir (48).

Tedavi planlama aşamasında ölçümler tekrar tekrar yapılmalıdır. Başta merkezi korneal kalınlık (MKK) ve korneal histerezis olmak üzere pek çok faktör GİB ölçümlerini etkileyebilmektedir(49). Örneğin MKK'taki her 70-100 µm'lik kalınlık artışı GİB değerinde 5-7 mmHg'lık bir yüksek ölçüme, tersi de düşük ölçüme sebep olabilmektedir (47). Bu sebeple GİB ölçümünün kornea kalınlığından etkilenmediği yeni ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (49).

PASCAL dinamik kontür tonometrisi'nin de korneanın biyomekanik parametreleri ve kalınlığından etkilenmeden GİB'İ ölçtüğü bildirilmektedir (50). Ayrıca bu cihaz, sistol veya diastolde oküler kan akım değişiklikleri ile oluşan pulsatil GİB fluktasyonlarını da ölçebilir (50). Korneal veya skleral rijiditenin arttığı olgularda bu yöntemlere ilaveten tonopen veya pnömotometri ile daha uygun GİB ölçümleri yapılabilir (51).

## **2. Gonyoskopi :**

Gonyoskopi, glokomun alt tiplerin tanısının konulmasında önemli rol oynamanın yanısıra, trabeküloplastı ve gonyotomi gibi tedavi edici işlemlerde de kullanılır. Drenaj açısının bileşenleri periferik kornea, ön sklera ve siliyer cisim yüzeyi boyunca yerleşmişlerdir. Bu yapıların gonyolensteki görünüşleri, pigmentli açılarda daha kolay ayırt edilebilir (52). Pigmentsiz açılarda ise oluşumları ayırt etmek her zaman kolay olmamaktadır (52).

Direkt ve indirekt olmak üzere iki gonyoskopi şekli mevcuttur. Her ikisinde görülecek açı elemanları şu şekildedir :

### **Schwalbe Hattı**

Gonyoskopi esnasında trabekülumun hemen önünde bir çıkıntı şeklinde görülebilir. Açı elemanlarının kolay fark edilemediği zamanlarda, gonyoskopi esnasında dar yarık ışık açığına oblik olarak düşürüldüğünde, korneanın dış ve iç yüzeylerine düşen ışık çizgileri kama şekli oluşturacak biçimde Schwalbe hattında birleşirler (52).

Schwalbe hattının üzerinde veya önünde, özellikle inferior açıda değişen derecelerde pigment bulunabilir (53). Bu şekildeki pigment birikimine Sampolesi çizgisi adı verilir ve genellikle eksfoliasyon sendromunda belirgin olarak görülür (53). Schwalbe hattının iyi tanınması çok önemlidir. Aksi takdirde açı elemanlarının seçilememesi nedeniyle açı kapanması glokomu olduğu düşünülebilir. Tam tersine, pigmentli olduğu durumda da Schwalbe hattı trabekülum gibi algılanabilir ve aslında kapalı olan bir açının açık olduğu düşünülebilir (52).

### **Trabeküler Ağsı Yapı (Trabeküler meshwork)**

Gonyoskopide trabeküler ağsı yapı Schwalbe hattının hemen gerisinde yer alır (52).

Gerideki pigmentli trabekülüm aköz dışa akımının gerçekleştiği bölgedir ve skleral mahmuzun hemen önünde, Schlemn kanalını trabekülümünden ayıran jukstakanaliküler dokunun iç kısmındadır. Trabeküler ağsı yapı skleral mahmuz ve Schwalbe hattından farklı olarak, süngerimsi yapısı nedeniyle bir yüzeyden daha çok eleğimsi bir görüntü verir (52).

### Skleral Mahmuz

Gonyoskopide trabeküler ağsı yapı ile siliyer cisim bandı arasında parlak beyaz tümseğimsi yapı olarak görülür (52). Pigmentasyonun daha az olduğu saat 12 bölgesinde daha kolay ayırt edilebilir. Yaşlı kişilerde sarımsı renkte olabilir. Bazen uveal ağsı yapı tarafından maskelenebilir. Aşırı pigmentli açılarda, iris proseslerinin yoğun olduğu durumlarda, açıda hemorajik ya da enflamatuvar debris birikmesi durumunda ve periferik ön sineşi varlığında skleral mahmuz görülemeyebilir (52). Künt travma neticesi uveal ağsı yapı yırtıldığında ya da siliyer kas ayrıldığında skleral mahmuz anormal beyazlıkta farklı bir yapı gibi izlenebilir (54).

### İris Uzantıları

İris uzantıları periferik iristen başlarlar ve siliyer cisme ya da skleral mahmuza, bazen de trabeküluma kadar uzanırlar (52). Çoğunlukla ince yapıda, bazen de daha kalın ve yoğun, dantelimsi yapıda olurlar (52). Periferik ön sineşiden ayırt edilmesinde üzerinde damarların yer almaması önemli bir ipucudur (54).

### Siliyer Cisim Bandı

Gonyoskopi esnasında siliyer cismin ön kısmı irisin siliyer cisme yapışma yerinin hemen önünde, skleral mahmuzun hemen gerisinde izlenir (52). Siliyer cisim bandı, irisin siliyer cisme yapışması neticesi ön kamaradan görülebilen siliyer cisim kısmını ifade eder. Bu bandın genişliği irisin yapışma seviyesine göre değişmektedir (52).

Miyoplarda, psödo-faklarda, afaklarda ve irisin geriye insersiyoy yaptığı olgularda daha geniş, hipermetroplarda ve irisin öne insersiyoy yaptığı olgularda daha dar olma eğilimindedir. Künt travma sonrası açı resesyonu gelişmiş olgularda da siliyer cisim bandı genişler (54).

Travmatik veya cerrahi siklodyalizlerde siliyer kas ile sklera arasında dipsiz tünel görünümü vardır(54). Konjenital glokom gibi iris kökünün öne insersiyoy yaptığı durumlarda, periferik ön sineşi varlığında, iris kökünden skleral mahmuza uzanan kaba iris prosesleri varlığında, irisin bombe olduğu durumlarda siliyer cisim bandı görülemeyebilir (54).

## İris

Gonyoskopi esnasında önce pupil kenarına bakılarak neovaskülarizasyon, ektropion uvea, eksfoliasyon, sfinkter rüptürü gibi bulgular arandıktan sonra irisin konturuna bakılır (54).

Normalde iris konturu düz ya da hafif konveks yapıda olur (52). Artmış konveksite hipermetropik gözlerde sıkışık açığa bağlı olabileceği gibi, ileri yaşlarda lens kalınlığının artmasına ya da patolojik pupiller bloğa bağlı olabilir (54). Konkav iris konturu afaki ve psö dofakiye bağlı olabileceği gibi, orta ve yüksek derecelerdeki miyopide de artmış ön kamara derinliğine bağlı olabilir (54).

## Gonyoskopi Endikasyonları

- Aile hikayesinde açı kapanması ve açık açılı glokom bulunması
- Açı kapanmasını düşündürecek semptomların bulunması
- Açı kapanması olasılığının yüksek olduğu ırklardan (Asya, Alaska, Hintli) olmak
- Herhangi bir tipte glokom hikayesi bulunması
- Göze künt travma ya da göz içi yabancı cisim hikayesi bulunması
- Diabetes mellitus ya da proliferatif retinopati
- Oküler tümör bulunması
- Görmede azalma olması
- Topiramet kullanımı
- Oküler cerrahi hikayesi olması
- İlk defa göz muayenesi olan hasta ya da 2-4 yıldan beri gonyoskopi yapılmamış olması
- Geçmiş dosya kayıtlarında gonyoskopik muayeneye ait kayıt bulunmaması

## Gonyoskopinin Kontrendikasyonları



- Lasere ya da perfore glob şüphesi bulunan olgular
- Taze hifemalı olgular (mümkünse birkaç hafta beklenmelidir)
- Kornea ya da konjonktiva yüzeyinin herpetik keratit ya da adenoviral konjonktivit gibi problemleri
- Korneada epitel bazal membran distrofisi bulunması (bu durumda topikal anesteziği de az kullanmak gerekir)

Proparakain gibi bir anestezi ile topikal anestezi uygulandıktan sonra hasta rahat olacak şekilde biyomikroskoba yerleştirilmelidir (54). Biyomikroskobun magnifikasyonu başlangıçta 10X ile 25X arasında olmalıdır. Bu sayede başlangıçta açının panoramik bir şekilde görülmesi mümkün olur (54). Bu esnada ışığın parlak tutulması açılı yapılarının seçilmesini kolaylaştırır, daha sonra yarı ışıkla incelemeye devam edilir (54). Yarı ışığın boyu, pupil alanından girmesini engellemek için 2 ile 3mm civarında olacak şekilde kısa tutulur. Aksi takdirde miyozis normalde dar olan açının genişmiş gibi yanlış algılanmasına sebep olabilir.

#### Gonyoskopide Derecelendirme

Shaffer 1960 yılında periferik irisin göz iç duvarına yapıştığı yerdeki birleşme açısına göre bir derecelendirme sistemi tanımlamıştır (Tablo 1) (55). Bu sistem daha sık olarak kullanılmaktadır ve açılı açıklık miktarına göre değil, kapalılık miktarına göre derecelendirmektedir. Burada irisin yapışma yerine göre trabekülüm ile arasındaki açı değerlendirilmektedir ve açı 20° ve altında ise kapanma riski vardır (55).

**Tablo 1. Shaffer Derecelendirme Sistemi**

<b>Derece</b>	<b>Açı genişliği</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kapanma riski</b>
4	45°-35°	Geniş açık	Yok
3	35°-20°	Geniş açık	Yok
2	20°	Dar	Kapanma riski var
1	≤ 10°	İleri derecede dar	Kapanabilir
Çok dar	Çok dar	Dar veya çok dar	Kapanabilir
0	0°	Kapanmış	Kapalı

### **3.Perimetri**

Traquair tarafından “*karanlık bir deniz ile çevrili görme adası*” olarak tanımlanmıştır (56). Görme adası foveaya uyan santral bölgede en üst retinal duyarlılığın saptandığı uç noktası ve perifere doğru giderek azalan duyarlılık eğimine sahip bir tepe görünümündedir (56). Normal görme alanı üstte ve nazalde 60°, temporalde 100°,altta ise 70°lik alanı kaplar (56). Perimetri kelime anlamı olarak “*periferik alan muayenesi*” anlamına gelir ve görme fonksiyonunun temel öğelerinden birisi olan kontrast duyarlılık ayırımı esasına dayanır (56). Kontrast duyarlılık daha koyu veya daha açık bir zemin üzerinde bir ışık veya şeklin algılanmasıdır(57). Günümüzdeki otomatik statik perimetriler bu temel prensibe dayanarak görme alanı içindeki retinal duyarlılık haritasını oluştururlar (57). Humphrey perimetrisi glokom tanısında 25 yıldır ana testlerden birisi olarak kullanılmaktadır(58). Son jenerasyon olan Humphrey Field Analyzer 3 (HFA3); Liquid Lens Teknolojisi, SmartTouch Ekran, Kinetik Perimetri, bakış takibinde yeni gelişmeler ile beraber *Zeiss FORUM* ile OCT ve görme alanı sonuçlarının kombinasyonunu sağlayan yenilikleri de içerir (58).

### **4. Optik Koherens Tomografi (OKT)**

Glokom kronik bir patoloji olup, ağrısızdır ve optik sinire ciddi şekilde zarar verene kadar hastalar herhangi bir görsel kaybın farkına varmadığından, optik sinirde kademeli olarak hasar oluşmuş olur (59). Tedavi geciktiğinde, geri dönüşsüz görme kaybına neden olması nedeniyle optik sinir başına (OSB) kalıcı bir zarar gelmesini önlemek için glokomun erken tespit edilmesi ve ilerlemesinin izlenmesi kritik öneme sahiptir (60).

Geçmiş yıllarda, OSB'daki glokomla ilişkili hasar, oftalmoskop ile tanınıp, takip edilirken, bu yöntemle gözlemcilerin arasında bazı klinik bulguların değişkenlik gösterdiği ve daha objektif yöntemlere gereklilik olduğu ortaya konulmuştur(61).

Geçtiğimiz otuz yıl boyunca, optik sinirin ve retina sinir lifi tabakasının (RNFL) optik özelliklerinden yola çıkarak daha objektif sonuçlara ulaşmak için oküler görüntüleme teknolojilerinde belirgin gelişmeler olmuş ve bu cihazlar glokom hastalarının teşhis ve yönetiminde yaygın bir kullanım kazanmıştır.

Son zamanlarda, bazı çalışmalarda OSB'yi görselleştirmek için Spektral Domain Optik Koherens Tomografi (SD-OKT) kullanılmıştır (58,59). Lee ve ark., SD-OKT'nin gelişmiş derinlik görüntüleme tekniğini kullanarak insan OSB'nin geriye doğru yayılmasının görüntülerini göstermiştir (62). Na ve ark., SD-OKT kullanılarak OSB, RNFL ve maküler parametrelerin ölçülmesinin glomatöz gözlerde ilerlemeyi gösterdiğini ortaya koymuştur (63).

### **2.1.6 Tedavi:**

Glokomda optik sinir hasarının oluşumunun ve ilerlemesinin önlenmesinde en önemli faktör erken tanı ve tedavidir (36). Tedaviye başlamadan önce her hastaya özel hedef basınç belirlenmelidir(36). Hedef basınç, optik sinir başında basınca bağlı meydana gelen ilerleyici hasarı durdurmak için tedavide aşılması gereken GİB değerinin üst sınırıdır ve her hasta için farklıdır (64,65).

Örneğin, glokom şüphesi olan veya oküler hipertansiyonlu hastalarda GİB, 20 mmHg veya başlangıç GİB'den en az %20 düşük olmalıdır (65). Erken glokomda; 18-20 mmHg veya başlangıç GİB'den en az %25 düşük, orta dönem glokomda; 16-18 mmHg veya başlangıç GİB'den %30 düşük, ileri glokomda; <14 mmHg veya başlangıç GİB'den %30 düşük olmalıdır (65).

Hedef basınç belirlendikten sonra hastanın yaşına, yaşam beklentisine, GİB ve merkezi kornea kalınlığı (MKK) değerleri ve diğer klinik özelliklerine, ayrıca yapısal ve fonksiyonel testlerin sonuçlarına, diğer gözün durumuna, tercih edilecek tedaviye ait muhtemel olumsuz etkilere, hastanın tercihinine ve eşlik eden risk faktörlerine göre tedavi seçimi planlanır(66). Hedef basınç, OSB hasarındaki ilerlemeye (progresyon) göre belirli aralıklarla yeniden düzenlenmelidir (66). Hedef GİB değerlerine büyük oranda ilaç tedavisi ile ulaşılsa da tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda lazer ve cerrahi yöntemler de sıkça kullanılmaktadır (66).

### 2.1.6.1 Tıbbi tedavi

Glokomda başlangıç tedavisinde tam bir fikir birliği bulunmamakla birlikte, çok büyük bir oranda ilk aşama olarak, tıbbi tedavi tercih edilmektedir (66). İlaç tedavisinin başarılı olmasında hem ilacın etkinliği hem de tedaviye hasta uyumu çok önemlidir (66).

Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar mevcuttur. İlaçların çoğu prezervanlı preparatlar şeklindedir (Tablo 2). Tıbbi tedavide kullanılan ilaçlar 5 ana gruba ayrılır:

- Prostaglandin (PG) analogları
- Beta blokerler
- Karbonik anhidraz inhibitörleri
- Alfa agonistler
- Kolinerjik agonistler

**Tablo 2: Glokom tedavisinde kullanılan ve prezervan içeren tekli ilaçlar**

<b>GRUP/ETKEN MADDE</b>	<b>JENERİK İSİM</b>	<b>ILAÇ KONSANTRASYONU</b>	<b>PREZERVAN</b>	<b>PREZERVAN KONSANTRASYONU</b>
<b>Prostaglandin analogları:</b> Latanoprost Bimatoprost Travoprost	Xalatan Lumigan Travatan	50 µg / mL 100 ve 300 µg / mL 40 µg / mL	BAK BAK Polyquad	% 0.02 % 0.02 % 0.01
<b>Beta blokerler:</b> Timolol Levobunolol Betaksolol	Timolol Timolol LA Betagan Betoptic	2,5 ve 5 mg / mL, 5 mg / mL 2,5 ve 5 mg / mL	BAK BAK BAK	% 0.01 % 0.004 % 0.01
<b>Alfa agonistler:</b> Brimonidin Apraklonidin	Alphagan İopidin	2 mg / mL 5 ve 10 mg / mL	BAK BAK, propilen glükol	% 0.005 % 0.01
<b>Karbonik Anhidraz İnhibitörleri</b> Brinzolamid Dorzolamid	Azopt Trusopt	10 mg / mL 20 mg / mL	BAK, disodyum edetat BAK	% 0.01 %0,0075

**BAK:** Benzalkonyum klorür

**Tablo 3: Glokom tedavisinde kullanılan ve prezervan içeren kombine ilaçlar**

<b>KOMBİNASYON İLAÇLAR</b>	<b>JENERİK İSİM</b>	<b>PREZERVAN</b>	<b>PREZERVAN KONSANTRASYONU</b>
Latanoprost 50 µg/mL, Timolol 5 mg / mL	Xalacom	BAK	% 0.02
Lumigan 300 ug / mL, Timolol 5 mg / mL	GANFORT	BAK	% 0.05
Travatan 40 µg, Timolol 5 mg / mL	DuoTrav	Polyquad	
Brinzolamid 10 MB/mL, Timolol 5 mg / mL	Azarga	BAK	% 0.01
Brimonidin 2 mg / mL, Timolol 5 mg / mL	Combigan	BAK	% 0.1
Dorzolamid 20 mg / mL, Timolol 5 mg / mL	Cosopt/Tomec	BAK	% 0.05 0,0075%

**BAK:** Benzalkonyum klorür

#### **Prezervan maddeler:**

1900'lerin başından beri klasik göz damlalarının içeriğinde aktif maddelere ek olarak antimikrobiyal ve antifungal özellikli prezervanlar kullanılmaktadır (67). Göz damlası şişenin kontaminasyonunun önlenmesi yanında göz içine aktif madde geçişini arttırması nedeniyle eklenen prezervan maddeler, kısa süreli kullanılan antibiyotik türü ilaçlarda faydalı iken, uzun süreli kullanılan glokom damlalarında istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (67).

Deterjanlar ve okside edici ajanlar olmak üzere iki grup prezervan, göz damlası üretiminde kullanılmaktadır (68). Günümüzde benzalkonyum klorür (BAK) tüm prezervanlar arasında en sık kullanılan prezervandır. BAK'ın toksisitesi ile ilgili endişe, başka prezervan sınıfların da geliştirilmesine neden olmuştur. Bunlar, bir deterjan olan polikuaternyum-1, Stabilize Oksikloro Kompleksi (SOC), Sodyum perborat, iyonik tamponlu prezervan ve oksitleyici prezervan maddelerdir (69–71). (Tablo:3)

### **1-Benzalkonyum klorür (BAK)**

BAK, oftalmolojide 1940'lı yıllardan beri kullanılmaktadır. En yaygın prezervandır, göz damlalarının yaklaşık %70'inde bulunur (72). Yüzde 0,004 ile Yüzde 0,02 arasında değişen farklı konsantrasyonlarda kullanılır. Deterjan işlevi gören, hücre zarlarını parçalayan ve böylece mikroorganizmaları öldüren dördü bir amonyum bileşiğidir. Koruyucu olarak oldukça etkilidir. Ayrıca başlangıçta BAK'ın deterjan etkisinin, aktif bileşenin penetrasyonu için gerekli olabileceği düşünülmüştür (73).

Son zamanlarda birçok çalışma, çok düşük dozlarda BAK'ın konjonktival epitel hücreleri üzerinde proapoptotik etkilere neden olduğunu göstermiştir (74–76).

Kornea üzerinde epitel hücrelerinde şişme ve hücrelerin arasında inflamatuvar süreçlerinin başlatılması yanında, BAK'ın lens epitelyal hücrelerinde enflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu kuvvetle indüklediği gösterilmiştir (77,78).

BAK'ın glokom ilaçlarında bulunması kornea epitelinde ve konjonktivada oluşturduğu yüzey problemlerine ek olarak, göz içine geçerek, siliyer cisimde ve trabeküler alanda da istenmeyen değişikliklere sebep olmaktadır (79,80). BAK içeren ilaçlar ile kronik olarak tedavi edilen hastaların trabeküler ağ alanında BAK birikimi bulunmuştur (81). Bu nedenle BAK içeren glokom ilaçlarını uzun yıllardır kullanan hastalarda yıllar içinde, BAK'ın trabeküler alana verdiği zarar nedeniyle GİB'da yükselme tespit edilmiştir(67). Oküler hipertansiyon tedavisi çalışmasında ilaç verilmeyen oküler hipertansiflerin GİB'ları yıllar içinde aynı kalırken, BAK içeren tedavi alan hasta grubunda GİB'larının progresif olarak arttığını ve yeni ilaç eklemesi gerektiğini gösterilmiştir (82,83).

## **2-Polyquad**

1980 yılında BAK'dan sonra ortaya çıkan deterjan bir prezervandır. Kontakt lens solüsyonlarında ve suni gözyaşlarında kullanılmaktadır. Kontakt lensin BAK'ı emmesine bağlı toksisiteyi englenmesi için ortaya çıkmıştır (84). Poliquad,kontakt lensten emilmemekle birlikte, kornea ve konjonktiva üzerine hala istenmeyen etkiler oluşturabilmektedir (85).

## **3- Stabilize Oksikloro Kompleksi**

Deterjan prezervanların zararlarının farkına varılması ile ilaç firmaları daha az toksik etkiye sahip prezervan üretmeyi planlamışlardır. Okside edici bir ajan olan Purite, stabilize oksikloro kompleksidir (67).

Klorin dioksit, klorit ve klorat karışımından oluşan Purite, göze damlatıldığında, maruz kaldığı ışığın etkisi ile su, oksijen ve klorin serbest radikallerine ayrılır (86). Bu serbest radikaller bakterilere toksiktir (69). Oküler yüzeye BAK kadar olmasa da toksik etkileri olduğu gösterilmiştir (87).

## **4-Prezervansız antiglokomatöz damlalar**

Son zamanlarda, topikal ilaçlarda prezervanlarla ilişkili oküler yüzey bozukluğu oluşumunu azaltmak için prezervansız göz damlaları geliştirilmiştir.

Prezervan koruması altında olmayan damla şişesi, kontaminasyona müsait bir ortam oluşturduğundan dolayı özel filtreli şişeler yada tek kullanımlık flakonlar üretilmeye başlanmıştır.

Daha önce birçok çalışma prezervansız anti-glokom topikal ilaçlarının oküler yüzey hastalığının oluşmaması yada ilerlememesinde avantajlara sahip olduğunu bildirmiştir (88,89)



**Tablo 4 :Günümüzde yaygın kullanılan prezervan maddeler ve etki mekanizmaları**

<b>Bileşik</b>	<b>Sınıf</b>	<b>Antimikrobiyal etki</b>	<b>Ticari unvan</b>	<b>örnek</b>
BAK	Dörtlü amonyum	Deterjan etkisi ile hücre duvarlarını ve zarlarını çözer	N / A	Lumigan, Xalatan
Polyquartenium-1	Deterjan	Hücre zarlarına etki eder	Polyquad	Travatan
Stabilize Oksikloro Kompleksi.	Oksitleyici	Hücre içi lipitlerin oksidasyonu	Purite	Alphagan P
Borat, sorbitol, propilen glikol ve çinko	İyonik tampon	Çoklu etki	SofZia	Travatan Z

BAK: Benzalkonyum klorür

### **Monoterapi**

Tıbbi tedaviye genellikle monoterapi (tek molekül tedavisi) ile başlanır(90). Monoterapide ilk seçenек ilaçlar Prostaglandin (PG) analogları veya beta blokerlerdir (90). PG analogları uveoskleral dışa akımı artırarak GİB'i düşürür. Beta blokerler ise hümeör aköz yapımını azaltarak etki gösterirler(8). Unutulmaması gereken, glokom tedavisinde kullanılan tüm ilaçların lokal (göz ve çevresine) ve sistemik yan etkilerinin varlığıdır(91). Beta blokerlerin topikal yan etkileri tolere edilebilirken, kardiyak ve solunum sistemine ait yan etkileri ciddi olabilir (91). PG analogları ise kullanım kolaylığı (günde tek damla), sistemik yan etkilerinin az olması, beta blokerlere eşdeğer ve/veya daha fazla GİB düşürme etkileri nedeniyle günümüzde tıbbi tedavide en çok ve ilk tercih edilen ilaç grubudur (92).

PG analoglarının kullanılmaya başlaması ile glokom cerrahisi daha az yapılmaya başlamıştır(92). PG analoglarının göz etrafında pigmentasyon, orbita yağ dokusunda atrofi, kirpik uzaması, konjonktival hiperemi, iriste renk değişiklikleri gibi başlıca lokalize yan etkileri vardır (93). Özellikle tek taraflı kullanımlarda bu etkiler dikkate alınarak ilaç başlanmalıdır (93).

## **Değiştirme veya Additif Tedavi**

Monoterapi ile GİB istenildiği kadar dūřmezse etki mekanizması farklı olan bir ilaca geçilir (değiştirme=switch) veya kullanılmakta olan ilaca başka bir ilaç eklenir (additif tedavi)(66). İkinici seçenek ilaçlar alfa agonistler ve topikal karbonik anhidraz inhibitörleridir(66). Alfa agonistler hem hümör aköz yapımını azaltır, hem de uveoskleral dışa akımı arttırlar (66). Karbonik anhidraz inhibitörleri ise hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterirler (66).

Miyotikler trabeküler dışa akımı artırarak etki gösterirler ve özellikle açı kapanması glokomunda tercih edilirler(66). Gençlerde akomodasyon spazmına neden olması, kataraktlı hastalarda görmeyi azaltması ve günlük uygulama dozunun 2 kereden fazla olması nedeniyle psödoafakik glokom dışında tercih çok tercih edilmemektedir (94).

Miyotiklerin sistemik ciddi yan etkileri yoktur(94). Ancak genç miyop hastalarda, periferik retina yırtığı ve retina dekolmanı riski yüksektir (94). Alfa agonistler ve beta blokerler dışındaki diğer ilaçlar hem gece hem gündüz etkilidirler (66). Alfa agonist ve beta blokerlerin sempatik sistem aktivasyonu nedeniyle geceleri etkinlikleri yetersizdir (66).

## **Sabit kombinasyonlar**

Glokom hastalarının çoğu yaşlı populyasyondan oluşmaktadır (16). Tedavide kullanılan şişe sayısı arttıça ilaca uyum sorunları başlamaktadır (95). İlaç uyumunu artırmak ve maruz kalınan koruyucu miktarını azaltmak amacıyla sabit kombinasyon içeren ilaçlar geliştirilmiştir (95). Amaç daha az prezervan madde ile daha etkili glokom tedavisi, iki farklı mekanizmalı glokom ilacının birlikte kullanılması ve kullanım kolaylığı ile hasta uyumunun arttırılmasıdır (95). Ayrıca fiyat avantajı da bulunmaktadır (95).

Çok sayıda sabit kombinasyon içeren antiglokomatöz vardır (95) (Tablo 2). Dorzolamid-timolol maleat, brinzolamid-timolol maleat, latanoprost- timolol maleat, travoprost- timolol maleat, bimatoprost-timolol maleat, brimonidin-timolol maleat, ayrıca ülkemizde bulunmayan brimonidin-brinzolamid fiks kombinasyonları da

mevcuttur (95). Genelde primer tedavi olarak tercih edilmemekle beraber, ileri evre glokomlarda ilk tedavi seçeneği olarak da kullanılmaktadır (95,96).

## **İlaç iletim sistemleri**

Uyum sorunlarına çözüm bulmak için ilaçların göz içine enjekte edilen formları geliştirilmektedir. Bimatoprost'un 6 haftaya kadar, travoprostun ise 6 ay süreli GİB kontrolü sağlayan yavaş salınımlı ön kamaraya enjekte edilebilen implant formları geliştirilmiştir (97). Faz III çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca travoprost içeren punktum plağı ve bimatoprost korneal halka da bazı ülkelerde kullanılmaktadır (97,98).

## **Yeni geliştirilen ilaçlar ve etki mekanizmaları:**

### **1-Rho-kinaz inhibitörü (Rhopressa):**

Rho kinaz enzimi kasılmayı sağlayan aktin liflerinde fokal adezyon ve sıkı bağlantılar sağlar(99). Sıkı bağlantının inhibisyonu ile trabeküler vakuoller artar, kısmen siliyer kaslar gevşer. Trabeküler dışa akımı artırarak ve episkleral venöz basıncı düşürerek etki eder (99,100). Ayrıca nöron koruyucu etkileri mevcuttur (99,100). Yapılan çalışmalarda latanoprostta eşdeğer oranda GİB düşürdüğü gösterilmiştir (99,100).

### **2- Netarsudil:**

Rho kinaz inhibitörü ve norepinefrin taşıyıcı inhibitörü kombinasyonu bir ilaçtır (101). Trabeküler ağdan dışa akımı artırır, episkleral venöz basıncı düşürür ve hüümör aköz yapımını azaltır (101). Hüümör aköz yapımını azaltıcı etki norepinefrin taşıyıcı inhibitörüne bağlıdır (101). En önemli yan etkisi konjonktival hiperemi olup latanoprostta yakın GİB düşüşü sağlamaktadır (101). Netarsudil-latanoprost kombinasyonu içeren yeni bir ilacın faz-III çalışmaları devam etmektedir (101,102).

### **3-Adenozin reseptör agonistleri**

Selektif Adenozin-1 reseptör agonistleridir(103). Trabeküler ağda matriks metalloproteinaz sentezini artırarak hücre yıkımını indükler, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini sağlar ve dışa akım direncini azaltarak konvansiyonel dışa akım artışına sebep olmaktadır (103).

### **4-Latanoprostene-bunod:**

Nitrik oksit ve PG F2-alfa analogu içeren bu ilacın günde tek doz uygulaması ile timolol ve latanoprosttan daha fazla GİB düşüşü sağladığı bildirilmektedir (104). Bir yandan PG etkisiyle uveoskleral dışa akım artışına sebep olurken, ilaveten nitrik oksit etkisiyle primer trabekülum ve Schlemm kanalında genişleme ve konvansiyonel dışa akımda artış sağlamaktadır (104).

## **2.2 OKÜLER YÜZEY VE LAKRİMAL FONKSİYONEL ÜNİTE (LFU)**

### **2.2.1 Gözyaşı Bezi (Lakrimal Gland)**

Gözyaşının aköz komponentinin ana kısmını üreten lakrimal bez, orbitanın üst – lateral kenarında lakrimal fossa içinde yer alır (105,106). Ekzokrin bir bez olan lakrimal bez, gözyaşının seröz kısmının salgılanmasından sorumludur (107,108). Oküler yüzey hijyeni ve beslenmesi için gerekli olan, lizozim, laktoferrin, büyüme hormonları gibi proteinleri sentezler, depolar gerektiğinde salınımı sağlar (109), (110). Lakrimal bez tübüloasiner ekzokrin bir bezdir. Tübüller ve kanallar birleşerek en son 6-12 kanal oluşturup üst – lateral fornikte konjonktivaya açılırlar (107).

Lakrimal bez, oftalmik arterin lakrimal dalından beslenir ve venleri süperior oftalmik vene boşalır. Innervasyonunu, trigeminal sinirin lakrimal dalından almaktadır (107,111).

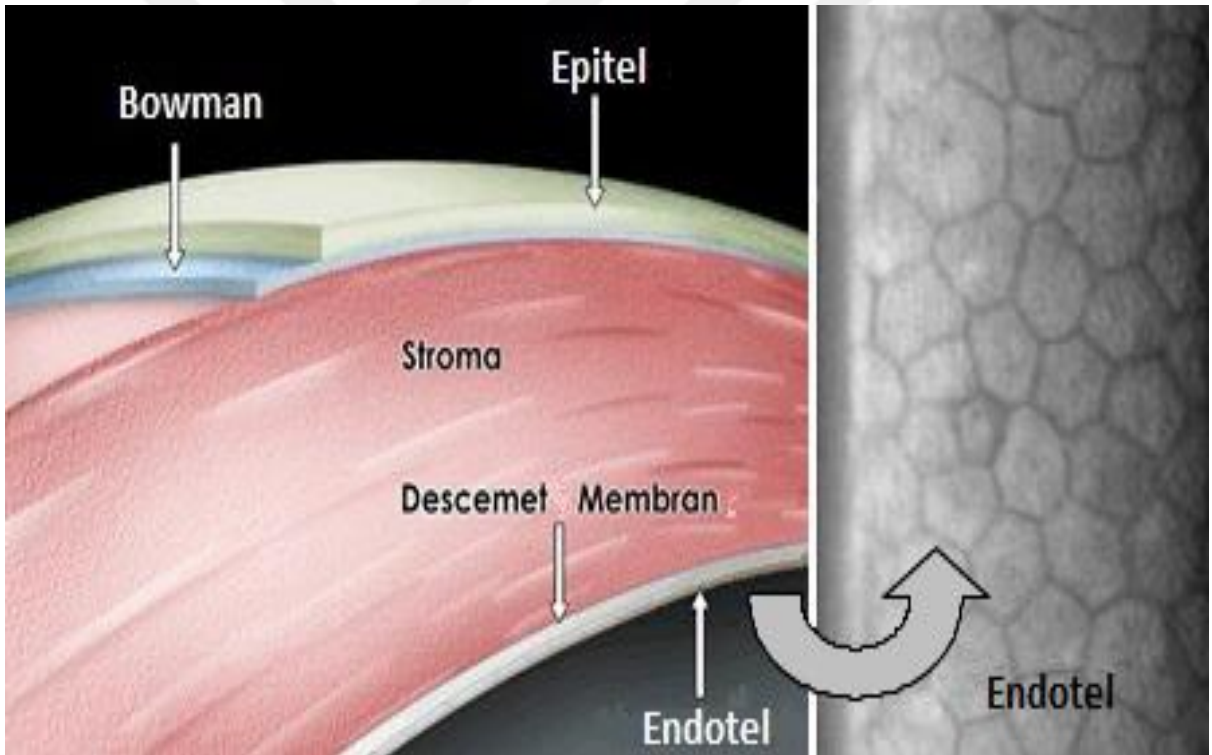
### 2.2.2 Yardımcı Gözyaşı Bezleri

Krause ve Wolfring bezleri, gözyaşının bazal üretiminden sorumludur. Yerleşim olarak üst temporal fornikte konjonktiva yüzeyinde dağınık olarak bulunurlar (111).

### 2.2.3 Kornea

Işığı odaklamak ve gözü dış etkenlerden korumak için özelleşmiş saydam ve öne eğimli dokudur. Yetişkinde ortalama dik çapı 10.6 mm ve yatay çapı 11.7 mm'dir. Kornea kalınlığı santralde en inceyken limbusa doğru kalınlaşır. Histolojik olarak 5 ayrı kattan oluşmuştur (Şekil 1). Sırasıyla içten dışa, endotel , desme (descemet) membranı , stroma , Bowman tabakası ve epitelde oluşur (111–113).

#### Sekil 1 :Kornea katları



Dıştan gözyaşından, içten aköz sıvısından beslenen korneada damarsal yapılanma görülmez. Kornea, duyusal sinir olan N.trigeminusun oftalmik dalı ve uzun siliyer sinir ile innerve olur. Sinir uçları stromada, Bowman tabakasının altında ve epitelde

sonlanır. Korneada ağrı ve soğuk reseptörleri yoğunluktadır (114).

#### **2.2.4 Konjonktiva**

Konjonktiva, göz kapakların iç yüzeyini ve limbusa kadar olan glob yüzeyini kaplayan yarı saydam müköz bir membrandır. Ön silyer arter ve palpebral arterler tarafından beslenen konjonktiva, damarsal yapılar yüzünden zengindir. Bulbar konjonktiva ve palpebral konjonktiva olmak üzere ikiye ayrılır (115). Mukus salgılayan Goblet hücreleri yanında Krause ve Wolfring adı verilen yardımcı gözyaşı bezleri de barındırdığı için gözyaşı filmini oluşturmada esansiyel role sahiptir (115,116).

#### **2.2.5 Gözyaşı**

Sağlıklı oküler yüzeye neden olan gözyaşı; su, protein, enzim, immünglobulin, lipid, metabolitler, polimorfonükleer hücre ve dökülen epitel hücrelerini içeren kompleks bir çözeltilidir. Oküler yüzeyi enfeksiyondan korumak, kornea epiteline oksijen, büyüme faktörleri ve diğer bileşenleri sentezlemek gibi önemli fonksiyonları mevcuttur (117).

#### **2.2.6 GÖZYAŞININ YAPISI**

Gözyaşı film tabakası üç tabakadan oluşmaktadır:

1. Lipid tabaka Meibomian bezler tarafından sentezlenmektedir.
2. Aköz tabaka lakrimal bezler tarafından salgılanmaktadır.
3. Müköz tabaka temel olarak konjonktival goblet hücreleri tarafından salgılanmaktadır.

##### **2.2.6.1 Müsin Tabaka**

Müsinler yüksek moleküler ağırlıklı glikoproteinlerdir. Temel olarak konjonktival Goblet hücreler tarafından ayrıca lakrimal bezlerden üretilirler. Goblet hücreleri müsin salgılayan holokrin yapıda hücrelerdir. Konjonktivanın alt-nazal bölümünde

ve plika semilunaris ile karünkülde daha yoğun olarak bulunur. Kornea epitelini hidrofobik yapıdan hidrofilik yüzeye çevirerek göz yaşının kornea yüzeyinde tutunmasını ve ıslanmasını sağlar. Gözyaşı film tabakası kornea ve konjonktiva epitelini örten tabakadır (117–119).

Müsin tabakasının jel kıvamını, MUC2 VE MUC7 gibi salgı müsinleri sağlar. Salgı müsinleri daha çok Goblet hücreleri, gözyaşı bezi ve konjonktiva tarafından üretilir. Polimer oluşturarak gözyaşına viskoelastik özellik katan müsinler, oküler yüzeyi, göz açıp kapama gibi mekanik hasarlara karşı da korurlar (120,121).

### **2.2.6.2 Aköz Tabaka**

Su, elektrolitler, büyüme faktörleri, vitaminler, antibakteriyel moleküller, çözülmüş müsin ve proteinler den oluşan gözyaşını oluşturan tabakalardan en kalın olan aköz tabaka, esas olarak gözyaşı bezi ve yardımcı gözyaşı bezleri tarafından üretilir. Salgılanması sempatik, parasempatik ve hormonal olarak düzenlenir. Çevresel ve fizyolojik değişimler içeriğini ve miktarını değiştirebilir (122,123).

Aköz tabakadaki elektrolitler sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, klor, bikarbonat, fosfat, demir ve bakırdır. Elektrolitler gözyaşının pH'ını düzenleyerek ozmotik akışı kontrol eder, aynı zamanda enzimlerin kofaktörü olarak da görev yaparlar (123,124).

Lizozim, laktoferrin ve IgA kuru göz hastalarında azalırken, defansin kuru göz hastalarında artarak oküler yüzeyi enfeksiyonlardan korumaya yardım eder (117).

### **2.2.6.3 Lipid Tabaka**

Mum, kolesterol, trigliseridlerden oluşan bir non-polar fazdan oluşan lipid tabaka, gözyaşının en dış kısmında yer alan tabakadır ve en önemli görevi gözyaşı film tabakasının buharlaşmasını engellemektir. Aynı zamanda gözyaşının cilde yayılmasını önler ve bakterilerin tutunmasını zorlaştırır (125,126).

Meibomian bezler lipid tabakasının ana kaynağıdır. Bununla birlikte Zeiss ve Moll bezleri tarafından da salgılanır. Meibomian bezleri, gözkapağında, birbirine paralel ve tarsa dik olarak yerleşmişlerdir ve holokrin sebace bezlerdir (126,127). Üst kapakta 30-40 adet, alt kapakta 20-30 adet Meibomian bez sonlanması görülür

(127). Meibomian bezler transillüminasyon ile gözlenebilir. Innervasyona sahip olmayan bezlerin salgılanması hormonlar tarafından yönetilir (127).

Aköz tabakanın buharlaşmasını engellemek, gözyaşı stabilitiesini sağlamak, cildin gözyaşı ile temasını engellemek gibi görevleri olan lipid tabaka, düzgün bir optik yüzey oluşturarak net görüntü oluşumuna katkı sağlar (126,128).

Göz kırpma esnasındaki kapak hareketi bezlerden yağ salgılanmasında son derece önemlidir. Bu tabakanın kalınlığı göz kırpma ile artarken, yetersiz göz kırpma ile ters olarak azalmaktadır (127,129).

## **2.3. Meibomius Bezi Disfonksiyonu**

### **2.3.1. Giriş**

Meibomius bez disfonksiyonu (MBD), kuru göz hastalığının ve oküler yüzey homeostazı kaybının önde gelen nedenidir. Sıklıkla terminal kanal ostrüksiyonu ve/veya bezin sekresyonunda kalitatif/kantitatif değişikliklerle karakterize olan kronik ve diffüz bir bozukluktur(105). Bunlar gözyaşı filminin bozulmasına, göz tahriş bulgularına, klinikte enflamasyona ve oküler yüzey hastalığına neden olabilir (105)

Meibomius bezi ağızlarının ve terminal kanallarının tıkanması ve meibomius bezi sekresyonlarında kalitatif ve/veya kantitatif değişiklikler MBD 'nin en önemli klinik bulgularındandır (106). Ayrıca, subjektif göz tahrişi bulguları da tanıma dahil edilmiştir çünkü hasta ve sıklıkla klinisyen için en büyük endişe doğrudan semptomlardır(130). Hasta semptomlarının azalması MBD tedavisinin temel hedefidir. MBD etiyolojisinde enflamasyonun rolü tartışmalıdır ve kesin değildir (130,131).



### 2.3.2. Meibomius bezi disfonksiyonunun anatomi, fizyoloji ve patofizyolojisi

Meibomius bezleri göz kapaklarını tarsal plaklarında yer alan büyük sebace bezlerdir. Bu bezler aktif olarak lipid ve protein sentezler ve sekresyonunu yapar. Bunlar üst ve alt göz kapağı kenarlarında, mukokütanöz bileşkenin hemen önüne iletilir. Glandüler lipidler, gözyaşı bezine yayılır ve stabilitesini destekleyip buharlaşmasını önler (127). Diğer sebace bezlerin aksine, meibomius bezlerinin saç folikülleriyle doğrudan teması yoktur. Her meibomius bezi meibositler, lateral kanalcıklar, merkezi bir kanal ve posterior kapak keranına açılan bir terminal ekskresyon kanalı içeren çok sayıda sekretuar asinustan oluşur. Meibomius bez sayısı ve hacmi üst kapakta alt kapaktan çoktur. Ayrıca bu bez için kök hücrelerin kaynağı/kaynakları bilinmemektedir (127).

Meibomius bezleri yoğun innervasyona sahiptir ve fonksiyonları androjenler, estrogenler, progesterinler, retinoik asit ve büyüme faktörleri ve muhtemelen nörotransmitterler tarafından düzenlenir. Bezler karmaşık ve tam anlaşılabilen bir süreçle polar ve nonpolar lipidler üretir. Bu lipidler holokrin bir süreçle kanallar içine verilir. Kapağa meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kontraksiyonuyla gerçekleşir (116,127).

Meibomius bezi disfonksiyonu temel olarak keratinize hücre materyali içeren kalınlaşmış opak meibum ile terminal kanalın tıkanmasıyla gelişir (132). Bu tıkanma ise kanal epitelinde hiperkeratinizasyon ve artmış meibum viskozitesine yol açar (132). Bu tıkanıcı süreç yaş, cinsiyet ve hormon bozuklukları gibi endojen faktörlerden ve ayrıca topikal ilaçlar gibi ekzojen faktörlerden etkilenir(119). Tıkanma bez içinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve sekresyonda azalmaya yol açabilir ve bu etkiler tipik olarak enflamatuar hücrelerde görülmez. MBD' nin sonucu, kapak kenarı ve gözyaşı filminde azalmış meibumdur (133).

Yetersiz lipidin sonucu olarak gözyaşı filminde artmış buharlaşma, hiperozmolarite ve stabilize azalması, kapak kenarında artmış bakteriyel üreme, buharlaşmaya bağlı kuru göz ve oküler yüzey enflamasyonu ve hasarı olabilir (131). Genel olarak MBD hastanın günlük yaşamını oldukça etkileyen önemli bir rahatsızlıktır ancak sıklıkla olduğundan daha az ciddi olduğu düşünülür ve göz ardı edilir ve muhtemelen kuru göz hastalığının en sık görülen nedenidir (134).

### **2.3.3. Meibomius bezi disfonksiyonu için epidemiyoloji**

MBD etiyojisi, aköz yetmezliği kuru göz hastalığından farklı olabilse de bu iki durum oküler yüzey irritasyonu ve görmenin dalgalanması, değişmiş gözyaşı filmi stabilitesi ve oküler yüzey bozulması gibi birçok klinik özelliği paylaşabilir. MBD yeterli deeedede olduğunda ikinci ana kuru göz hastalığı alt tipi olan (evaporatif) kuru göze neden olabilir. Bu alt tiplerin ikisi de bir arada bulunabilir (135).

Bildirilen MBD prevalansı büyük değişiklik gösterir(135). Çok ilginç bir gözlem MBD'nin Asya popülasyonlarında prevalansının farklı popülasyon tabanlı çalışmalarda % 46,2 ile %62,3 arasında olacak şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (135,136). Aksina beyaz ırkta prevalans % 3,5 ile % 19,9 arasındadır (136).

### **2.3.4. Meibomius bezi disfonksiyonu tanısı**

#### **2.3.4.1 Meibomius bezi disfonksiyonu tanı testleri**

Aseptomatik yetişkinlerde aseptomatik, belirgin olmayan MBD' yi saptamak için hastanın rutin testlerine bez ekspresyonunun (alt kapak santaline parmakla orta kuvvette basınç uygulanması yoluyla) dahil edilmesi uygundur (107). MBD tanısının konması hastanın uygun diagnostik teknikler kullanılarak oküler yüzey hasarı ve kuru göz açısından daha ileri değerlendirilmesini gerektirebilir (107).

#### **2.3.4.2 Meibomius bezi disfonksiyonu ilişkili kuru göz tanısı için testler :**

Testler; invaziv ve non-invaziv olarak gruplandırılabilir. Invaziv testler; oküler yüzey boyanması, floresein ile gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı lizozim tayini, gözyaşı laktoferrin tayini, impresyon sitolojisi, Schirmer testi olarak sıralanabilir.

Non-invaziv testler; anketler, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, optik koherens tomografi (OKT) ile gözyaşı menisküs yüksekliği tayini, gözyaşı ozmolaritesi tayini ve meibomografi olarak sıralanabilir.

### 2.3.4.2.1. NON-İNVAZİV TESTLER

#### 1. Anketler

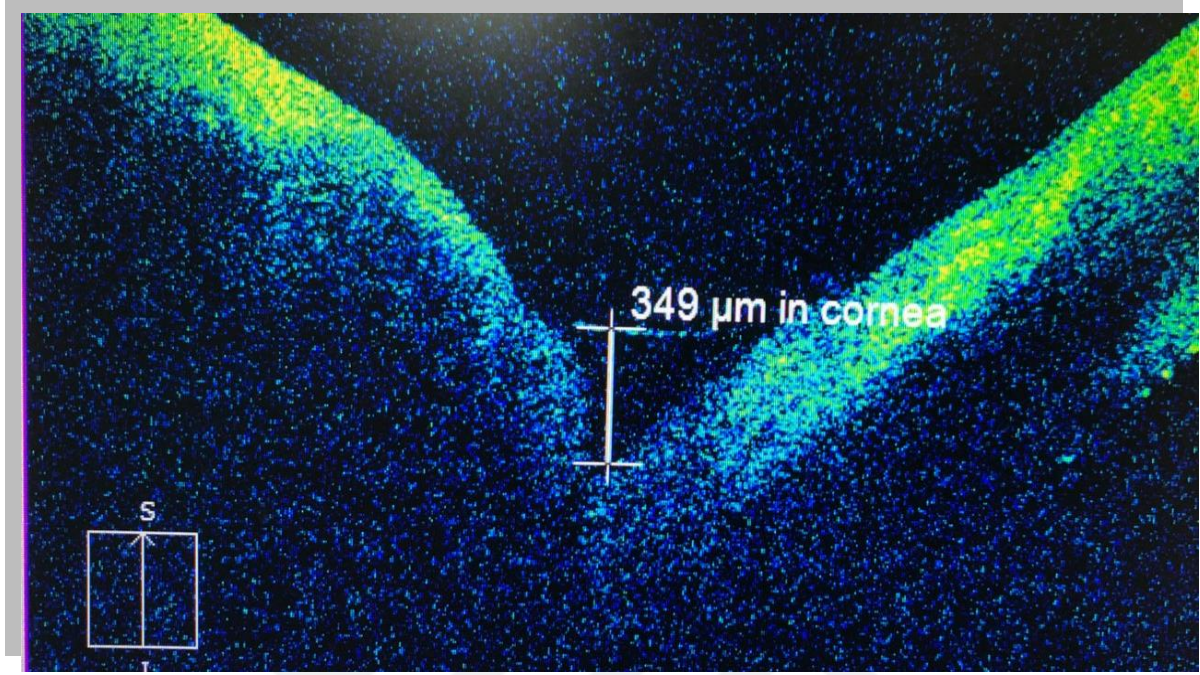
Kuru göz tanısında; çeşitli semptom ve şikayetleri değerlendiren değerlendiren anketler geliştirilmiştir. Bunlardan en sık tercih edilen anketler; Kadın Sağlık Çalışması (Womens'Health Study (WHS), Uluslararası Sjögren Sınıflandırması (International Sjogren's Classification), Schein, McMonnies, OSDI (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi), CANDEES, Dry eye Questionnaire (DEQ) ve IDEEL anketleridir (79,80).

OSDI anketi kuru göz semptomlarını değerlendirmek için en yaygın kullanılan ankettir. OSDI anketi ile semptomların sıklığı ve şiddeti sorulduğu için, hastalığın şiddetini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek mümkün olabilmektedir. Anketleri kliniklerde zaman açısından uygulamak güç olabilmekle birlikte, tek başına tanı koydurucu değildir ve diğer objektif tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir.

#### 2. Gözyaşı Menisküs YüksekliğininTayini

Biyomikroskopta yarık lamba muayenesi sırasında gözlenen gözyaşı filminin menisküs yüksekliği, kuru göz hakkında bilgi verebilmektedir. Bu yükseklik ölçümü geleneksel olarak slit ışık yansıtılıp, fotoğrafı çekilerek ölçülebilmekle birlikte son zamanlarda daha objektif ve kantitatif bir sonuç için Optik Koherens Tomografi (OKT) cihazının ön segment modülü ile çekim yapılarak milimetrik olarak ölçülebilmektedir (Şekil 2). Normal bir menisküs gözyaşı yüksekliği 0,2 ile 0,5 mm arasında değişir (137).

## Sekil 2: Optik Koherens Tomografi ile Gözyaşı Menisküs Yüksekliği Ölçümü



### 3. Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı

Gözyaşı filmi kırılma zamanı, videokeratografi kullanılarak floresein olmadan ve noninvaziv olarak değerlendirilebilir. Göz kırılma sonrasında, gözyaşı filminin ilk parçalanma zamanı ölçülür. Normal aralık 10 ile 20 saniye arasındadır. 10 saniyenin altındaki değerler patolojiktir (138).

### 4. Gözyaşı Ozmolaritesi Tayini

Gözyaşı filmi ozmolaritesi, gözyaşı üretimi, buharlaşma ve drenaj arasındaki dengeyi ortaya koyan tek muayene yöntemi olarak tanımlanmıştır(139). Gözyaşından alınan mikro örneğin ozmolaritesi çeşitli yöntemlerle tayin edilebilir. Gözyaşı ozmolaritesinin klinik değerlendirmesi, 50-nL gözyaşı numunesini elektriksel akımla analiz eden yeni bir osmometrenin (TearLab, San Diego, CA, ABD) piyasaya sürülmesiyle daha sık ölçülür hale gelmiştir(140). Gözyaşı ozmolarite artışının, gözyaşının aköz oranının azalmasına ve inflamatuvar sitokinlerinin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir(141–143). Gözyaşının muköz tabakasındaki elektrolitlerin konsantrasyonu esas olarak normal gözyaşı

filminin ozmolaritesini belirler(144,145).

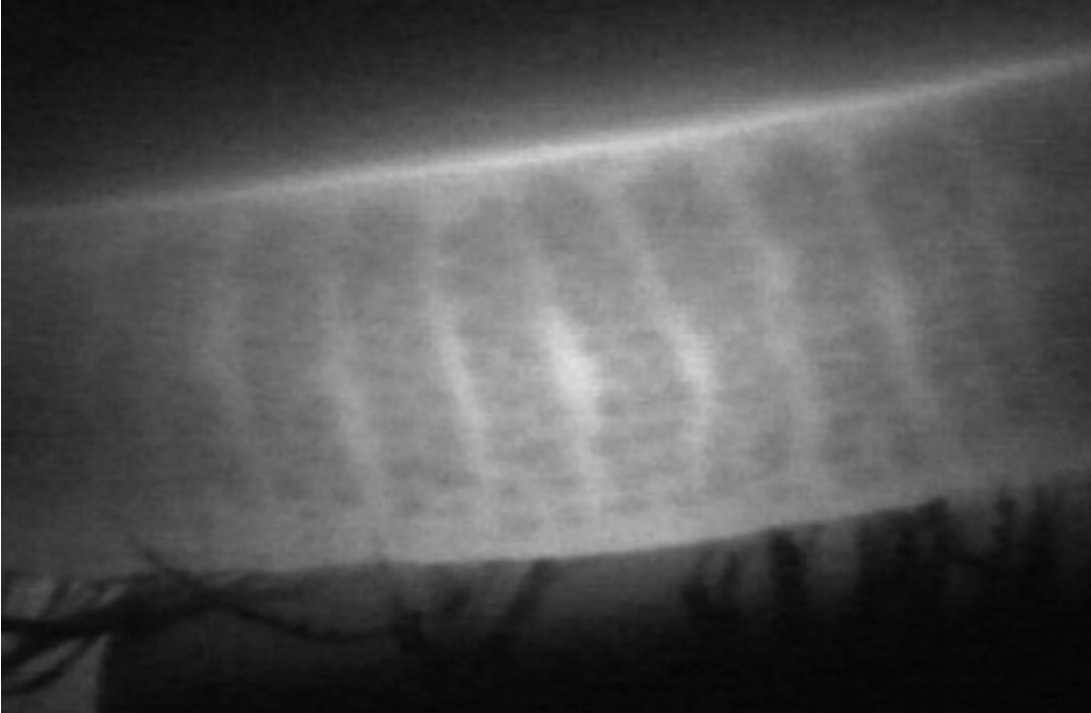
Hiperozmolaritenin birincil sebebi gözyaşının buharlaşması olarak düşünülmektedir. Lipid tabakasının bariyer fonksiyonunun bozulduğu durumlarda buharlaşma daha da artar (146,147).

## 5. Meibomografi

Meibomian bezlerinin morfolojisini görselleştirmek için kullanılan bu teknik. infrared ışık kullanan bir topografi cihazı yardımı ve bir program ile kapak posteriorları çevirilerek çekilen imajlarda meibomius bezler görülebilmektedir. İşaretlenen kapak alanındaki meibomius bezlerinin oranı, program yardımıyla belirlenip yüzde olarak meibomius bez kaybı olarak belirlenebilmektedir (148).

Meibomografi kullanılarak oluşturulan görüntülerde, kanallar ve asini içeren meibomian bezlerinin yapısı görülmektedir. Meibomografide normal meibomian bezler, hipoillüminesan, üzüm benzeri kümeler iken, kanallar ve altta yatan tarsus hiperillüminesandır (Şekil 3). Duktal tıkanıklık mevcudiyetinde, staz oluşur ve bezlerin dilatasyonu ile birlikte gland orifislerinde hiperkeratinize tıkaçlar görülebilir (149).

### **Şekil 3: İnfrared ışık kullanan topografi normal görüntüsü**



## 2.3.4.2.2. İNVAZİV TESTLER

## 1. Schirmer Testi

Doğumla beraber başlayan bazal sekresyon, yardımcı gözyaşı bezleri tarafından sağlanır. Normalde bazal sekresyon, kornea ve konjonktivanın normal fonksiyonlarını sağlaması için yeterlidir. Esneme, öksürük, kusma gibi durumlarda refleks olarak gözyaşı salgılanır. Refleks gözyaşı sekresyonu ana gözyaşı bezi olan lakrimal gland tarafından üretilir. Salınım, kornea ve konjonktivaya topikal anestezi damla damlatılmasıyla azalır (150).

Schirmer testi, 1903 yılında Schirmer tarafından gözyaşı miktarını belirlemek için kullanılmıştır(151). Kuru göz tanısını koymada tek başına yeterli olmamakla birlikte faydalı ve öncelikli bir testtir. Hastaya anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirilmeye çalışılır. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirilip, 5 dakika sonra ıslaklık miktarı kağıdın kıvrımdan sonraki bölümü ölçülerek değerlendirilir. Anestezi kullanılarak yapılan Schirmer II testi ile refleks sekresyon azaltılarak bazal sekresyon ölçülmek amaçlanır ancak nazolakrimal refleks devam etmektedir (152).

Schirmer II testi ile nazolakrimal refleks uyarılarak gözyaşı miktarı belirlenmeye çalışılır. Normal Schirmer test değerleri  $\geq 10$  mm / 5dk olarak bulunur (153–155).

## 2. Oküler Yüzey Boyanması

Oküler yüzeydeki epitel hasarı boya kullanılarak değerlendirilebilmektedir. Floresein, Lissamin yeşili ve Rose Bengal boya, oküler yüzey hasarını göstermek için kullanılan boyalardır. Boyanma paternleri farklı skorlama yöntemleri ile değerlendirilirler. En sık kullanılan değerlendirme metodları, Bijsteveld Oxford, National Eye Institute (NEI) skorlarıdır (156).

Oxford şeması, özellikle kuru gözde epitel defektini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Tüm oküler yüzeydeki boyanma şiddeti A'dan E'ye kadar derecelendirilir. Bu şemada; boyanma yok ise A; minimal boyanma varsa B; hafif boyanma varsa C; orta derecede boyanma varsa D; ciddi boyanma varsa E olarak sınıflandırılır (156).

**a. Floresein Sodyum**

Sarı renkli olan ve Kobalt mavisi ışıkta yeşil görünen floresein, oküler yüzey hasarını göstermede en sık kullanılan boyadır. Floresein emdirilmiş kağıt veya damla şeklinde uygulanarak kornea ve konjonktiva birlikte değerlendirilir. Floresein doku tarafından iyi tolere edilen bir boyadır ve minimal irritasyona neden olur (157).

**a. Rose Bengal (Tetraiodotetraklorofloresein)**

Floresein gibi damla ve kağıt şeklinde uygulanır. Floreseinden farkı keratinize olmuş epitelin devitalize hücrelerini ve mukus filamanlarını da boyabilmesidir. Kuru göz tanısı için; hasarlanan oküler yüzey hakkında bilgi vermesi önemli bir bulgu olmakla birlikte ciddi oküler yüzey irritasyonuna neden olmaktadır. (158).

**b. Lissamin Yeşili**

Floresein türevi olmakla birlikte beyaz ışıkta da inceleme yapma imkanı tanır. Oküler boyanma paterni Rose Bengala benzer ve floresein gibi iyi tolere edilir (159).

**3. Floresein ile Gözyaşı Kırılma Zamanı**

İlk kez Norn ve Lemp tarafından tanımlanan yöntem, gözyaşı film stabilitesini değerlendirmek amacı ile kuru göz teşhisinde kullanılır (160,161). Sağlıklı bir oküler yüzeyde gözyaşı film tabakası, korneayı düzgün bir şekilde örter. Gözyaşı film tabakası her göz kırpmada yenilenir. Gözyaşı filminin göz kırpmadan önce yüzey geriliminin azalarak kırılması, stabilitesinin; yani lipid musin ve aköz dengesinin bozulduğunun belirtisidir (162). Floresein damla veya floresein emdirilmiş kağıt yardımıyla gözyaşı boyanır. Hastaya gözünü kırpması söylenir ve boyalı gözyaşının kırılmaya başladığı saniye sayılır. Normal yetişkinde bu süre 30 saniyeden fazladır. Ancak bu süre kişiye ve kişinin gün içerisindeki durumuna göre değişebilir. Gözyaşı kırılma zamanını (GKZ), kapağın kaldırılması, anestezi damlatılması ve kadın cinsiyeti gibi bir çok faktörler etkiler. GKZ normal kişiler arasında geniş farklılıklar göstermektedir. Her ne kadar GKZ için tam bir fikir birliği

yoksa da 10 saniyeden düşük değerler anormal kabul edilir (163).

### 2.3.3. Meibomius Bezi Disfonksiyonu (MBD) tedavisi

MBD tedavisi, hasta uyumu yetersizliği ve tedavinin uzun süreli olması nedeni ile sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanır. Tedaviye başlamadan, hastalığın kronik doğası ve yapılması gereken yaşam tarzı değişiklikleri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Hastalığın evresine uygun bir tedavi başlanmalı ve eşlik edebilecek hastalıklar araştırılarak, aynı zamanda tedavi edilmelidir (105).

MBD'nin tedavisinde kanıta dayalı bir tedavi yaklaşımı oluşturmak için, klinisyenler tarafından, MBD'nin klinik şiddetine göre bir hastalık evrelendirme sistemi önerilmiştir (105) (Tablo 5)

**Tablo 5: Tedaviyi Yönlendirmede Kullanılan MBD Evrelemesi**

Evre	Meibomius bezlerinin durumu	Şikayet	Korneal boyanma
1	Minimal olarak daralmış bez ağızları	Yok	Yok
2	Hafif olarak daralmış bez ağızları	Hafif	Minimal yada yok
3	Orta olarak daralmış bez ağızları	Orta	Hafif-orta; periferik boyanma
4	Belirgin olarak daralmış bez ağızları	Belirgin	Belirgin; ek olarak merkezi

Göz kapağına ısı uygulaması, masaj ve suni gözyaşı ile birlikte temizlik gibi konservatif seçenekler birinci basamak tedavi olarak kabul edilirken, şiddetli ve refrakter vakalar daha agresif bir yaklaşım gerektirir (164). MBD tedavisinde oral yada topikal tetrasiklinler, etkili olduğu tespit edilmiştir (165). Lokal kortikosteroidler



ve diğler ilaçlar ile birlikte sıklıkla kullanılan tetrasiklinlerin topikal olarak uygulanması, oral tetrasiklinler gibi ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir (166). Sistemik tetrasiklinler kullanırken, dermatolojik ve gastrointestinal yan etkiler akılda tutulmalıdır (167,168).

Akut alevlenmede topikal steroid kullanırken, kronik ve sık nüks eden tablolarda uzun süreli oral azitromisin kullanımının etkili olduğu kantılanmıştır (169).

Kronik topikal kortikosteroid tedavisinin katarakt oluşumu ve göz içi basıncında artış gibi riskleri iyi bilinmektedir (170). Bu nedenle bu tür ilaçların kullanımı akut MBD alevlenmelerinin tedavisi için saklanmalı, kronik tedavi olarak önerilmemelidir. Topikal kortikosteroid kullanımında süre kısa tutulmalı ve bu süre içinde dahi göz içi basıncının düzenli olarak izlenmelidir (170,171).

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Çanakkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirilmiş olup (proje no: 2011-KAEK-27/2017-E.67597), Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğinde yürütülmüştür.

Çalışma kapsamında glokom biriminde 2014 ile 2018 yılları arasında takip edilen 1100 hastanın dosyası tarandı. Tek taraflı antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar tespit edildi. Hastalar telefonla aranarak, davet edildiler, ya da glokom biriminde kontrolleri sırasında onamları alınıp, çalışma hakkında bilgi verilen hastalardan, kabul edenler gönüllülük esasına dayanarak çalışmaya dahil edildiler ve yapılacak testler hakkında bilgilendirildiler ve aydınlatılmış onam formları alındı.

Aktif oküler enfeksiyonu olanlar, aktif oküler alerjisi olanlar, göz kapağı deformitesi veya hareket bozukluğu olanlar, kontakt lens kullananlar, oküler ve lakrimal stenoz cerrahisi geçirmiş olanlar çalışmaya alınmadı. Toplamda tek gözüne antiglokomatöz kullanan 84 hastadan kriterlere uyan ve kabul eden 38 hastanın 38 gözü alındı. İlaç kullanılmayan diğer göz kontrol olarak kabul edildi.

Çalışmamız, tek taraflı antiglokomatöz ilaçları kullanan hastalarda hasta göz ile ilaç damlatılmayan diğer gözün kontrol göz olarak kabul edildiği ve her iki gözde meibomian bezlerin durumu hakkında yürütülen karşılaştırılmalı retrospektif ve prospektif bir çalışmadır.

Hastalara en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) ölçümü, biomikroskopik ve oftalmoskopik muayeneyi içeren genel oftalmolojik muayene yapıldı. Sonrasında hastalara sırasıyla non invaziv yöntemler olan, OSDİ anketi, gözyaşı ozmolaritesi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, meibomografi, alt kapak gözyaşı menisküs yüksekliği ölçüldü. Non-invaziv yöntemler sonrasında sırasıyla Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ölçümü yapıldı.

Hastalara OSDİ anketindeki sorular yöneltildi. OSDİ kuru göze bağlı oküler iritasyon semptomlarını ve bunların görme ile ilgili fonksiyonlarını değerlendiren 12 sorulu bir anket olup, katılımcının şikayetlerinin şiddeti 0'dan 4'e kadar olan bir ölçekte işaretlenmektedir. Bu skorlamada 0; hiçbir zaman, 4 ise her zaman olmaktadır anlamına gelir. Çalışmamızda anket sonucunda her olgunun toplam OSDİ skoru, şu şekilde hesaplandı.  $OSDI = [(cevaplanan\ tüm\ soruların\ toplam\ skoru) \times 100] / [(cevaplanan\ toplam\ soru\ sayısı) \times 4]$ . OSDİ skoru 0-100 arasında bir değer olarak elde edildi (172–175).

**tablo 6 : OSDİ Anketi**

OSDİ ANKETİ						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki yönlendirmeyi dikkate alarak A, B, C, D ve E kutularını doldurunuz.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	
1. Gözler ışığa hassas	4	3	2	1	0	
2. Gözlerde batma hissi	4	3	2	1	0	
3. Gözlerde ağrı ya da yanma	4	3	2	1	0	
4. Görmenin bulanıklaşması*	4	3	2	1	0	
5. Görme azlığı*	4	3	2	1	0	
1-5 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNÜZDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okumuyor
7. Gece araba kullanma	4	3	2	1	0	Araba kullanmıyor
8. Bilgisayarda çalışma	4	3	2	1	0	Bilgisayar kullanmıyor
9. Televizyon izleme	4	3	2	1	0	Televizyon izlemiyor
6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?						
	Her Zaman	Sıklıkla	Ara Sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
10. Rüzgarda	4	3	2	1	0	Rüzgarda bulunmuyor
11. Düşük nemli (çok kuru) yerlerde	4	3	2	1	0	Düşük nemli yerde bulunmuyor
12. Klimalı yerler	4	3	2	1	0	Klimalı yerde bulunmuyor
10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı						
D için A, B ve C'yi toplayınız (D = Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)						C:
Cevaplanan toplam soru sayısı (Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)						D:
						E:
						OSDI = (D x 25) / E

OSDİ anketi sonrasında hastaların alt kapak lateral gözyaşı menisküsünden gözyaşı örneği alındı ve gözyaşı ozmolaritesi, göze dokunmadan, sadece lateral menisküsden 50-nL gözyaşı alarak çalışan, TearLab cihazı (TearLab Osmolarity System (TearLabCorporation, San Diego, CA) ile ölçüldü(176).

Gözyaşı menisküs yüksekliği, hasta gözünü kırptıktan hemen sonra Optik Koherens tomografi cihazı (OKT) (Cirrus HD-OKT ,Carl Zeiss Meditec,Dublin, CA) ile alt kapaktaki gözyaşı seviyesinin nonkontakt ölçümü ile yapılarak kaydedildi. Hasta ölçüm alımı öncesinde primer pozisyonda bir hedefe baktırıldı, her bir ölçüm öncesinde hastalardan göz kırpmaları istenerek her göz için üç kez ölçüm alındı. Ölçüm için alt göz kapak santrali ve alt korneadan geçen vertikal kesitler alındı ve alt göz kapağı ve korneanın birleştiği noktadan vertikal olarak gözyaşı menisküs yüksekliği mikrometre( $\mu\text{m}$ ) olarak hesaplanarak üç ölçümün ortalaması alındı.

Gözyaşı kırılma zamanı ilk olarak non invaziv yöntemle belirlendi. Hasta Sirius topografi (Sirius Scheimpflug Kamera Sistemi, Schwind, Kleinostheim, Germany) cihazının konsoluna çenesini ve alnını koyduktan sonra videokeratoskop ile kayıt alındı. Bu testte göz yüzeyine, kesişen çizgilerden oluşan bir şekil yansıtılmakta ve refledeki çizgilerin kırıldığı ana dek geçen zaman gözyaşı kırılma zamanını verir. 10 saniyenin altında olması kuru göz hastalığı lehine değerlendirilir.

Meibomius bezinin anatomi ve konfigürasyonu Sirius topografi (Sirius Scheimpflug kamera sistemi, Schwind, Kleinostheim, Germany) cihazında ikinci bir ölçüm ile değerlendirildi. Hastanın alt göz kapağı çevrilerek infrared ışık ile meibomius bezler görüntülendi. Tüm tarsal alan Sirius cihazındaki program ile işaretlenip, bu alan üzerinde Meibomius bezlerinin olduğu bölgeler tekrar işaretlendi. Bu iki alanın birbirine olan oranı yüzde olarak kaydedildi. Değerlendirme aşağıda belirtilen şekilde 0 ile 3 arasında skora ile yapıldı.

(0): Gözkapağında bez atrofisi yada bez kaybı olan alan yoktur;

(1): Bez atrofi alanı göz kapağı alanının  $<33\%$ ünü kapsamaktadır.

(2): Bez atrofi alanı göz kapağı alanının  $33-66\%$ sını kapsar.

(3): Bez atrofi alanı göz kapağı alanının  $66\%$ sından daha fazla alanı kapsar

Gözyaşı kırılma zamanı gözyaşı floresein ile boyanması ile tekrar ölçüldü. Hastanın gözünü bir defa kırpması sonrasında kobalt mavisi ışığı altında, kornea

biyomikroskofta izlendi. Son kırpma ile sarı renkte boyanmış kornea üzerinde oluşan ilk siyah kuru nokta arasındaki zaman gözyaşı kırılma zamanını olarak kaydedildi. Bu sürenin 10 saniyenin altında olması kuru göz lehine değerlendirildi.

Sonrasında, anestezi uygulanmadan yapılan Schirmer I testi ile refleks sekresyon değerlendirildi. 5x35 mm boyutlarındaki filtre kağıtları, hastanın alt kapağının 1/3 orta ile 1/3 dış hattının birleştiği bölgeye, alt konjonktival fornikse yerleştirildi. 5 dakika sonra ıslaklık miktarı ölçülerek değerlendirildi. 10 mm altındaki sonuçlar kuru göz lehine değerlendirildi.

Çalışmanın klinik verilerinin toplanması işlemini araştırma görevlisi Dr. Abdullah Albakeri gerçekleştirdi. Tespit edilen verilerin değerlendirilmesi ve tartışılması, öğretim görevlisi Doç. Dr. Arzu Taşkıran Çömez ile birlikte gerçekleştirildi.

Bu araştırmada elde edilen veriler IBM-SPSS 20.0 istatistik programına girilerek Veriler üzerinde uygulanacak karşılaştırma testlerinde parametrik ya da nonparametrik testlerden hangilerinin uygun olacağına karar verilmesi için verilere Kolmogorov-Smirnov Normal Dağılım Testi uygulanmıştır. Bu analiz sonucunda bazı değerlerin normal dağılım gösterdiği ( $p > .05$ ) bazılarında ise normal dağılım olmadığı ( $p < .05$ ) belirlenmiştir. Bu nedenle karşılaştırma testlerinde hem parametrik hem de nonparametrik yöntemlerden yararlanılmıştır. İlişki analizleri Spearman Sıra Farkları Katsayısı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlere ait karşılaştırma analizleri ve hasta ve sağlıklı göz karşılaştırmalarına bakılırken verilerin normal dağılımına göre t-test, ANOVA Mann Whitney U Test, Kruskal Wallis testlerinden yararlanılmıştır. Değişkenlere ait betimleyici (descriptive) istatistikler verilirken aritmetik ortalama ve değişken setinin standard sapması  $\pm$  olarak gösterilmiştir.

#### 4- BULGULAR

Çalışmamıza; 13'ü kadın (%34,3), 25 'i erkek (%65,7) unilateral glokom tanısı olup, tek gözüne damla kullanan toplam 38 hasta alınmış, 38 hastanın toplam 76 gözü değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması  $68,6 \pm 12,8$  yıl olup, kadın hastaların yaş ortalaması  $66,1 \pm 1,6$  yıl iken, erkek hastaların yaş ortalamasının  $69,2 \pm 5,0$  yıl olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Ortalama ilaç kullanma süresi 37,97 ay olan hastaların 17'sinin ( %44,7 ) hasta tek ilaç, 13'ünün ( %34,2 ) iki ilaç ve 8'inin ise ( %21,1 ) üç ve daha fazla ilaç kullandığı izlenmiştir.

Kullanılan damlaların içerdiği etken maddelere bakıldığında, 27 (%71) hasta Timolol, 19 (%50) hasta karbonik anhidraz inhibitörleri (10 Drozolamid, 9 Brinzolamid), 23 (%60) hasta Brimonidin ve 22 (%59) hasta prostaglandin türevi (8 Latanoprost, 7 Travoprost, 7 Bimatoprost) içeren damlalar kullandığı izlenmiştir.

Kullanılan damlaların içerdiği prezervan maddeler ise, 31 hasta (%81,6) Benzalkonyum Klorür (BAK) , 20 (%52,6 ) hastanın Stabilize oksikloro kompleksi (Purite) ve 7 (%18,4 ) hastanın ise Polikuaterniyum-1(Polyquad) içeren damlalar kullandığı görülmüştür.

Hastaların % 21,1'i ( 8 hasta ) günde 1 damla , % 23,7'si ( 9 hasta ) günde 2 damla ve % 55,6'sının (21 hasta ) günde 3 ve üzerinde damla damlattığı görülmüştür.

**Tablo 7 : Demografik Veriler**

	n	%	Ortalama Yaş (yıl)
<b>Kadın</b>	13	34,3	$66,1 \pm 1,6$
<b>Erkek</b>	25	65,7	$69,2 \pm 5,0$
<b>Toplam</b>	38	76	$68,6 \pm 12,8$

OSDİ anket skoru sağlıklı kişilerde <13 iken, çalışmamızda OSDİ anket skoru ortalama  $33,76 \pm 16,2$  ( 4,1–77 ) olarak saptandı.

Kontrol göz grubundaki gözyaşı ozmolaritesi ortalaması  $294,89 \pm 9,11$  mOsm/L (275 - 316) iken, hasta göz grubundaki gözyaşı ozmolarite ortalaması  $305,08 \pm 11,5$  mOsm/L ( 285–335) olarak saptandı. Gözyaşı ozmolarite ölçüm sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p= 0.0001$ ) (Tablo 8).

Kontrol göz grubundaki gözyaşı menisküs yüksekliği ortalama  $206,61 \pm 61,03$  mikron (89-361) mikron, hasta göz grubundaki gözyaşı menisküs yüksekliği ise ortalama  $166 \pm 39,26$  mikron ( 90–278 ) olarak bulundu. Optik Koherens Tomografi ile ölçülen GMY değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (  $p= 0.001$  ) (Tablo 8).

Kontrol göz grubundaki NIGKZ ortalaması  $12,01 \pm 4,30$  sn (3-22) sn iken hasta göz grubundaki NIGKZ ortalaması  $9,09 \pm 2,98$  sn (2,5–15) sn olarak bulundu. NIGKZ değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark izlendi ( $p= 0.001$  ) (Tablo 8).

Kontrol göz grubundaki meibomografi ile meibomian bez (MEBG) destrüktif alanın yüzdesi  $\% 28,33 \pm 11,77$  ( % 6,20-49,30), hasta göz grubundaki MBEG görüntüsünde destrüktif alanın yüzdesi  $\% 41,15 \pm 14,04$  (%11,30-%62) olarak bulundu. MEBG ölçüm sonuçlarında her iki göz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (  $p= 0,0001$ )(Tablo 8).

Aynı testte Meibomian bez düstrüktif alan evresine bakıldığında, kontrol göz grubundaki 3 gözde ( % 7,9 ) evre 0, 13 gözde ( % 34,1 ) evre 1, 20 gözde ( % 52,6 ) evre 2 , 2 gözde ( % 5,4 ) evre 3 iken, hasta göz grubunda meibomografi evresi : 7 gözde ( % 18,4) evre 1, 20 gözde ( % 52,6 ) evre 2 , 11 gözde ( % 29) evre 3 olarak saptandı (Tablo 9).

Kontrol göz grubundaki Schirmer testi ortalaması  $11,53 \pm 7,3$  mm ( 4–30 ) mm iken, hasta göz grubundaki Schirmer testi ortalaması  $7,8 \pm 4,5$  mm ( 2–20 ) mm olarak

saptandı. Schirmer testin sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p= 0,009$ ) (Tablo 8).

Floresein ile ölçülen GKZ kontrol göz grubunda ortalama  $10,45\pm3,36$  sn ( 5–17 ) sn iken, hasta göz grubundaki ortalama  $7,03\pm2,51$  sn ( 1–12 ) olarak tespit edildi. GKZ değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu ( $p= 0.0001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8: Ortalamalar (Hasta ile kontrol gözlerin parametrelerinin karşılaştırılması)**

	Hasta göz	Kontrol göz	P değeri
<b>NIGKZ (sn)</b>	$9,08\pm2,98$	$12,01\pm4,30$	0.001
<b>GKZ (sn)</b>	$7,03\pm2,51$	$10,45\pm3,36$	0.0001
<b>Schirmer testi( mm)</b>	$7,8\pm4,5$	$11,53\pm7,3$	0.009
<b>Gözyaşı ozmolaritesi (mOsm)</b>	$305,08\pm11,5$	$294,89\pm9,11$	0.0001
<b>OKT GMY(mikron)</b>	$166\pm39,26$	$206,61\pm61,03$	0.001
<b>MEBG atrofi alanı (%)</b>	$41,15\pm14,04$	$28,33\pm11,77$	0.0001

NIGKZ: Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OKT GMY: Optik Koherens Tomografi ile gözyaşı meniskus yüksekliği, MEBG: Meibomografi



**Tablo 9: Damla damlatılan göz ile kontrol gözdeki Meibomografi evresi dağılımı**

<b>MEBG evresi</b>	<b>Hasta göz sayısı (%)</b>	<b>Kontrol göz sayısı (%)</b>
<b>0</b>	0	3 (%7,9)
<b>1</b>	7 (%18,4)	13 (%34,1)
<b>2</b>	20 (%52,6)	20 (%52,6)
<b>3</b>	11 (%29)	2 (%5,4)

MEBG: Meibomografi

Hasta cinsiyetine göre parametre değişimlerine bakıldı (Tablo 10). Erkek hastalarda, MEBG yüzdesi, OKT ile ölçülen GMY, NIGKZ, Schirmer testi ve GKZ testlerinde daha fazla anlamlı etkilenme saptandı (Tablo 10)

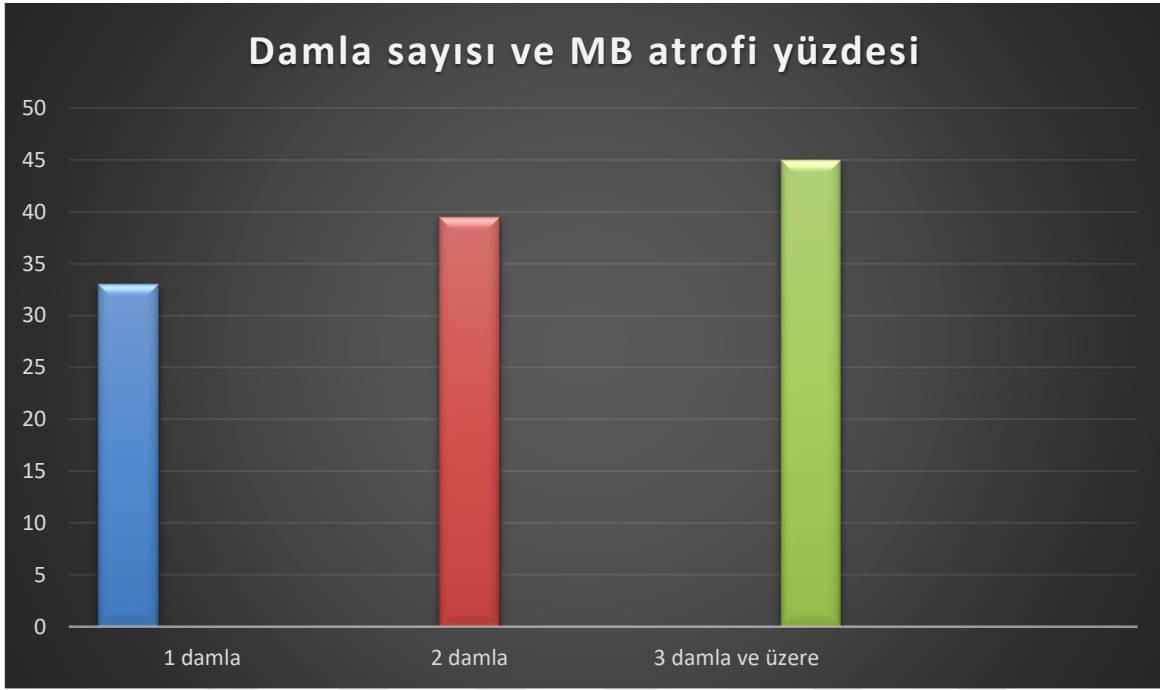
**Tablo 10: Hasta cinsiyetine göre parametre değişimleri**

<b>CİNSİYET</b>	<b>KADIN HASTA</b>		<b>ERKEK HASTA</b>	
<b>HASTA SAYISI</b>	13		25	
	<b>HASTA GÖZ</b>	<b>KONTROL GÖZ</b>	<b>HASTA GÖZ</b>	<b>KONTROL GÖZ</b>
<b>OSDİ</b>	36,24± 5,2		32,5± 2,3	
<b>MEBG atrofi alanı (%)</b>	25,1 ± 4,28	25,2 ± 3,34	44,3 ± 2,5	29,9 ± 2,3
<b>OKT ile GMY (mikron)</b>	181,23 ± 12	214 ± 16,8	158 ± 2,5	202,7 ±12,4
<b>NIGKZ (sn)</b>	9,2 ± 1,1	11,9 ± 1,3	9 ± 0,5	12,1 ±0,8
<b>Gözyaşı ozmolaritesi (mOsm/L)</b>	306,5±3,4	295,2±2,7	304,4±2,3	294,8±1,8
<b>Schirmer testi (mm)</b>	9,1±1,1	14,2±2,3	7,12±0,9	10,1±1,3
<b>GKZ (sn)</b>	7,15±0,83	11±0,76	7±0,46	10,1±0,7

NIGKZ: Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OSDİ: Ocular surface disease index, OKT GMY: Optik Koherens Tomografi ile gözyaşı meniskus yüksekliği, MEBG: Meibomografi

Günlük damla sayısı ile Meibomografi bez atrofi yüzdesi arasındaki ilişkiye bakıldı. Günde tek antiglokomatöz damla kullanan hastalarda (8 hasta) MEBG'de ölçülen atrofi alanı % 32,98; günde iki damla kullananlarda ( 9 hasta ) %39,49 ve günde 3 ve daha fazla damla kullanan hastalarda ( 21 hasta ) % 44,98 idi.(Grafik 1).

**Grafik 1: Damla sayısı ile Meibomian bezlerin atrofik alan yüzdesi ilişkisi**



MB : Meibomian bez

Hastalar ilaç kullanım süresine göre 3 gruba ayrıldı; 12 ay ve daha az süre damla kullanan hastalar Grup 1; 13–24 ay arası kullananlar Grup 2; 25 ay ve daha fazla süre damla kullananlar Grup 3 olarak tanımlandı. MEBG ile hesaplanan Meibomian bez atrofi alanı Grup 1’de % 31,3 ± 7,95; Grup 2’de % 35,25 ± 6,24 ve Grup 3’de % 44,7 ± 2,18 olarak izlendi. Damla sayısı arttıkça MB atrofisinde artış izlendi (Grafik 1).

Korelasyon çalışıldığında, yaş ile damla kullanılan ve kullanılmayan gözlerdeki MEBG atrofi yüzdesi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon bulundu.(sırasıyla rho: 0,522, p<0,01; rho: 0,395, p<0,05).

Damla kullanım süresi ile MEBG’de tespit edilen atrofi alanının ortalaması arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı ( rho:0,348, p<0.05 ). Benzer şekilde damla kullanım süresi ve MEBG’de tespit edilen atrofinin evresi arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı (rho:0,323 , p<0.05 ).

**Tablo 11: Antiglomatöz damla kullanım süresine göre gözyaşı fonksiyon testlerinin ortalamaları**

<b>İLAÇ KULLANIM SÜRESİ</b>	<b>≤12 AY</b>	<b>13 – 24 AY</b>	<b>≥ 25 AY</b>
<b>OSDİ</b>	30,3 ±2,6	43,3 ±8,2	32,3 ±2,7
<b>MEBG atrofi alanı (%)</b>	31,3 ±7,95	35,25± 6,24	44,7± 2,18
<b>OKT'de ölçülen GMY (mikron)</b>	157,3± 26,8	184,3±18	163,7±5,97
<b>NIGKZ (sn)</b>	10,9±1,01	10,3 ±1,14	8,3 ±0,57
<b>Gözyaşı ozmolaritesi (mOsm/L)</b>	306,8± 2,3	302,5 ±6	305,3 ±2,35
<b>Schirmer testi (mm)</b>	6,17 ±2,3	11,5 ±2,1	7,31 ±,082
<b>GKZ (sn)</b>	6,17 ±1,22	7,83 ± 1,32	7,04 ±0,44

NIGKZ: Non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OSDİ: Ocular surface disease index, OKT GMY: Optik Koherens Tomografi ile ölçülen gözyaşı menisküs yüksekliği, MEBG: Meibomografi

BAK prezervanı içeren ile içermeyen antiglomatöz damlalara bakıldığında, BAK'lı ilaç kullanan grupta (33 hasta) meibomografide ölçülen meibomian bez atrofi alanı %41,44 iken, BAK dışı prezervanlar (polikuaternyum-1, Stabilize Oksikloro Kompleksi ) içeren ilaç kullananlarda ( 5 hasta ) %39,28 olarak tespit edildi.

BAK'lı tek damla kullanan hastalar, BAK içeren 2 farklı damla kullanan hastalar ile karşılaştırıldığında, BAK maruziyeti daha fazla olan hasta grubunda MEBG'de atrofi yüzdesi daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p değeri: 0.5). Aynı gruplarda gözyaşı ozmolaritesi ortalamaları karşılaştırıldığında, BAK'lı 2 ilaç kullanan hastalarda gözyaşı ozmolaritesinin istatistiksel olarak anlamlı farkla daha yüksek olduğu tespit edildi (p değeri: 0.014).



## 5.TARTIŞMA

Topikal antiglokomatöz ilaçlar glokom tedavisinde primer tercih edilen tedavi yaklaşımı olup, glokomlu hastaların çoğu başlangıçta uzun süre tıbbi tedavi ile izlenmekte, yeterli kontrol sağlanamadığı durumlarda ise lazer ya da filtrasyon cerrahisi uygulanmaktadır (177).

Glokomun ömür boyu tedavi gerektiren kronik bir hastalık olması nedeniyle bu ilaçların uzun süre kullanılması söz konusudur (178). Ayrıca cerrahi yapılacak olguların önceden bir süre ilaç kullanmak durumunda olmalarının yanısıra cerrahi tedavinin yeterli göz içi basıncı sağlayamadığı durumlarda ek olarak ilaç kullanmak zorunda kalmaları nedeniyle, ömür boyu sürebilecek bu tedavinin yan etkilerinin iyi bilinmesini gerekmektedir (177).

Topikal olarak kullanılan tüm ilaçlar oküler yüzeyde reaksiyona neden olabilirler (179). Topikal olarak kullanılan ilaçların sistemik yan etkileri dışında, lokal olarak punktat keratopati, kornea hassasiyetinde azalma ve gözyaşı yapımında azalma gibi istenmeyen yan etkileri vardır (91,180,181).

Literatüre bakıldığında, antiglokomatöz ilaçlarının başlıca yan etkileri içerdikleri prezervan maddelerden kaynaklanmaktadır. Prezervan maddeler, aktif maddeyi korneadan geçirmek için gereklidir. Özellikle benzalkonyum klorürün yıkıcı etkileri üzerinde oldukça fazla çalışma mevcuttur (75,182,183). Bu madde, inflamasyona yol açan ve bu nedenle makrofajlar, lenfositler, mast hücreleri ve fibroblastlar gibi lokal enflamatuar hücrelerin sayısında artış ve konjonktival metaplazi gibi oküler yüzey bozuklukları meydana getirir (184–187).

Antiglokomatöz ilaçlar ile birlikte prezervan madde kullanımı, epitel değişikliklerini artırır, ağrı ve diğer kuru göz semptomları ile sonuçlanır.

Hastanın şikayetlerinin yanısıra konvansiyonel gözyaşı fonksiyon testlerinin sonuçlarına dayanarak kuru göz tanısı konulmakla birlikte, son yıllarda teknolojik yeniliklerin artışı ve çeşitli cihazların kullanıma girmesi ile özellikle gözyaşı içeriğini ortaya koyan yöntemler, inflamasyonda rol alan sitokinlerin tayini ve konvansiyonel yöntemlerin yanısıra, non-invaziv yöntemler de kullanıma girmiştir. Bu yöntemlerle, daha kantitatif ve objektif sonuçlar almak mümkün olabilmektedir.

Çalışmamızda çalışılan hasta grubun yaş ortalaması  $68,6 \pm 12,8$  yıl olarak saptanmıştır. Fechtner ve arkadaşları 630 glokom hastası üzerinde yaptığı çalışmanın sonucunda; kuru göz hastalığı ve glokomun yaşlılarda yaygın ve sıklıkla birlikte görülen yandaş hastalıklar olduğunu saptamıştır (3).

Başka bir çalışmada kuru göz hastalığı, 40 ile 59 yaşları arasındaki hastaların yaklaşık %11'ini ve 80 yaş üzerindeki hastaların %18'ini etkileyen yaşa bağlı prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir (188). Açık açılı glokom prevalansı da yaşla birlikte artmaktadır. Neredeyse tüm popülasyon çalışmalarında yaşla birlikte artan glokom riski gözlenmiştir (189).

2002'de yapılan bir çalışmada, yaşa bağlı göz kapağı değişiklikleri arasında kapak gevşekliği, meibomian bezi atrofisi ve orifis metaplazisinin neticesinde, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı hacminde azalma ve kuru göz sıklığı arttığını gösterilmiştir (127).

Büyük epidemiyolojik çalışmalar, kadınlarda ve erkeklerde 50 yaşından sonra her beş yılda bir kuru göz prevalansının arttığını, kuru gözün kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğunu belirtmiştir (190–192). Bizim çalışmamızda ise, erkek hastalarda, MEBG yüzdesi, OKT GMY (mikron), NIGKZ, Schirmer testi ve GKZ testlerinde, kadın hastalara göre daha fazla etkilenme olduğu sonucu tespit edilmiş olmakla birlikte, biz bu sonucun çalışmamızdaki erkek hasta sayısının kadın hasta sayısından fazla olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Farris ve arkadaşlarının 1960'de yaptıkları çalışmada, kuru göz hastalarında gözyaşı ozmolaritesinde artış olduğu gösterilmiştir (193). Gözyaşı ozmolaritesi kuru gözün tanısında altın standard olarak kabul edilse de, ilk zamanlarda gözyaşının toplanması sırasında refleks gözyaşı sekresyonuna neden olabilmesi, gereken miktarda gözyaşının toplanamaması ya da analiz yöntemlerindeki çeşitli yetersizliklere bağlı olarak düzgün sonuçların alınamaması nedeni ile, uzun yıllar boyunca zor bir yöntem olarak kabul edilmiştir (194,195).

2009 yılında TearLab gözyaşı ozmolarite ölçüm cihazı, (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) FDA (Food and Drug Administration) onayı almış, ölçüm için 50- $\mu$ l gibi çok küçük bir miktar gözyaşı gerektirmesi, non-invaziv olması ve 5 saniye gibi kısa bir sürede ozmolarite değerini sayısal olarak göstermesi özellikleri ile kuru göz sendromunun tanı ve tedavisinin takibinde kolaylık sağlamıştır (196).

Hastaların henüz semptomatik olmadığı erken dönemde tanı koymamızı sağlayacak test için son yıllarda bir çok çalışma yapılmıştır (197–199).

Gözyaşı ozmolaritesi, hava akımı, nem, hastanın genel sağlık durumu, sistemik ilaç tedavisi ve mevsimsel ya da günlük değişkenlik gibi çeşitli çevresel faktörlerden etkilenebilir (200–203)

Gözyaşı ozmolaritesi için eşik değeri 305 ile 316 mOsm/L arasında belirtilmiştir (140). Bizim gözyaşı ozmolarite ortalamalarımız; hasta gözde, minimum 285, maksimum 335 mOsm/L değerleri arasında ve ortalama  $305,08 \pm 11,5$  mOsm/L olarak bulundu. Kontrol gözde ise minimum 275, maksimum 316 mOsm/L değerleri arasında ve ortalama  $294,89 \pm 9,11$  mOsm/L olarak bulundu.

Lee ve ark.'nın, 2013'te yaptığı prospektif çalışmada, antiglokomatöz ilaç kullanan 81 göz çalışma grubu ve 49 kontrol grubunda TearLab gözyaşı ozmolaritesi ölçüm cihazı, (TearLab Corporation, San Diego, CA, USA) kullanarak gözyaşı ozmolaritesine bakıldı. Bizim çalışmamıza benzer olarak, ilaç kullanan gruptaki gözyaşı ozmolarite ortalaması  $307,0 \pm 9,3$  mOsm / L; kontrol grubunda ise ortalama  $301,4 \pm 7,7$  mOsm / L olarak bulunmuştur(204).

Bir hayvan çalışmasında, Chen ve ark., BAK'ın tek başına korneaya uygulanmasının oküler yüzeye son derece zararlı olabileceğini göstermiştir (205). Prezervan maddenin gözyaşı lipidleri üzerindeki destrüktif etkisinden dolayı, gözyaşı bileşeninin buharlaşmasını arttırmış ve sonuç olarak gözyaşı ozmolaritesini arttırmıştır. Gözyaşı ozmolaritesi yükselmesi bir enflamatuar tepkiye yol açıp oküler yüzeyin afferent sinirlerinin bozulmasına neden olmakta, gözyaşının aköz bileşenin salgısını azaltarak, gözyaşı ozmolaritesini daha da arttırmaktadır. (205,206).

Otuzbir glokom hastası üzerinde yapılan bir başka çalışmada, BAK içeren latanoprosttan, prezervan içermeyen tafluprost'a geçtikten sonra gözyaşının ozmolarite seviyesi değerlendirilmişti. BAK içeren latanoprost kullanan grupta



gözyaşı ozmolaritesi 315 mOsm / L iken, prezervan içermeyen tafluprost'a geçildikten sonra, gözyaşı ozmolaritesinin iki hafta sonra 308 mOsm / L'ye ve 12 haftadan sonra ise 302 mOsm / L'ye düştüğü izlenmiştir (207). Benzer şekilde, çalışmamızda da BAK içeren ilaç sayısı artıkça gözyaşı ozmolaritesinde anlamlı artış saptandı .

Schirmer testi, kuru göz sendromu tanısında önem taşıyan diğer bir test olup lakrimal bezin sekretuar fonksiyonunu gösterir.Çalışmamıza dahil edilen gözlerin Schirmer testi ortalaması, hasta göz grubunda 7,8±4,5 mm kontrol grubunda ise 11,53±7,3 mm idi. Schirmer testinde kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı fark izlenmiştir .

Benzer bir başka çalışmada antiglokomatöz kullanan 100 hastanın tamamında Schirmer testinin anormal olduğu, %62,7'sinde 5mm veya daha altında olduğu saptanmıştır (208).

Açık açılı glokom veya oküler hipertansiyonu olan hastalarda yapılan bir başka çalışmada da %62 hastada en az bir gözde Schirmer testi anormal olarak tespit edilmiş olup, %35 hastada ise, ciddi gözyaşı eksikliği olduğu saptanmıştır (4). Çalışmamızda kontrol grubunda GKZ ortalaması 10,45±3,36sn, damla kullanan grupta ise 7,03±2,51sn olarak tespit edilmiş olup, iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Zhu ve ark., 2015'te, 80 göz üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada kontrol grubunda GKZ ortalaması 11±2,5 sn iken, hasta grubunda GKZ ortalaması 4,2±2,51 sn olarak tespit edilmiş olup iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (209).

Ramli ve ark.'nın topikal antiglokomatöz ilaçları kullanan glokom hastaları (n = 105) ile herhangi bir topikal ilaç kullanmayan kontrol grubunu (n= 102) karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grupta anormal GKZ oranı daha fazla izlenmiştir. Aynı çalışmada azalmış GKZ'nın, BAK içeren damla kullanan hastaların yanısıra prezervansız antiglokomatöz kullanan hastalarda da görüldüğü bildirilmiştir. (210).

Cvenkel ve ark., 79 hasta ve 30 kontrol grubunda GKZ çalışmış ve bizim sonuçlarımıza benzer şekilde GKZ'da kontrol grubuna göre anlamlı azalma tespit etmiştir. (211).

Kısalmiş GKZ, enflamasyon, hiperozmolarite, çevresel etkenler, meibomian bez disfonksiyonu, yaş, kontakt lens kullanımı, geçirilmiş refraktif cerrahi, konjonktivoşalazis, blefaroşalazis, gevşek göz kapağı sendromu, göz kırpma sayısının az olması, blefarospazm, lagoftalmus, gece gözkapağının açık kalması gibi multipl risk faktörlerine bağılı olarak gözyaşı lipid tabakasının incelmesi sonucu gelişebilir (212). 2019 yılında Sang ve ark., 12 aydan fazla topikal antiglokomatöz damla kullanan tek taraflı 30 glokom hastasında gözyaşı lipid tabaka kalınlığı ölçen cihazla (LipiView®, TearScience® Inc, Morrisville, NC) iki göz arasında lipid tabaka kalınlığını karşılaştırmış, lipid tabaka kalınlığının, glokomatöz gözlerde ortalama  $64,83 \pm 16,50 \mu\text{m}$ , normal gözlerde ise  $77,26 \pm 17,81 \mu\text{m}$ , Olduğunu tespit etmiş, lipid tabakası kalınlığının ilaç kullanılan gözlerde, normal gözlere göre anlamlı derecede daha ince olduğunu rapor etmiştir. (213).

Cho ve ark., glokomlu hastaların, sağlıklı kontrollere göre, meibum kalitesinin daha kötü olduğu, lipid tabakasının daha ince olduğu ve meibomius bezi salgısının sağlıklı kontrollara göre daha düşük seviyede olduğunu bildirmiştir (214).

Modifiye Topografik sistem kullanarak ölçülen non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (NİGKZ) çalışmamızda kontrol grubunda  $12,01 \pm 4,30$  sn, damla kullanan grupta ise  $9,08 \pm 2,98$  sn olarak bulunmuş olup, iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir.

Topikal antiglokomatöz ilaç kullanan, açık açılı glokomu veya oküler hipertansiyonu olan 211 hastanın toplam 211 gözü ve sağlıklı 51 kişinin 51 gözünün kontrol grubu olarak alındığı bir başka çalışmada, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak NİGZK testi sonuçlarında iki grup arasından anlamlı fark izlenmemiştir (215).

Oküler yüzeyin sağlıklı olması için, lakrimal bezden taze salgılanan gözyaşının yeterli miktarda olması ve konjonktival kesede sürekli bulunması şarttır (137). Kuru göz tanısında alt göz kapağındaki gözyaşı menisküs yüksekliğinin değerlendirilmesinin önemi uzun zamandır bilinmektedir (216,217). Çalışmamıza dahil edilen gözlerin OKT ön segment modülü ile ölçülen gözyaşı menisküs yüksekliği (GMY) ortalaması, kontrol gözlerde  $206,61 \pm 61,03 \mu\text{m}$  iken, hasta gözlerde  $166 \pm 39,26 \mu\text{m}$  olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir.

Wong ve ark., 2018'de tek taraflı antiglokomatöz ilac kullanan hasta grubunda yaptıkları çalışmalarında,, bizim çalışmamıza benzer olarak, ilaç kullanılan gözlerde GMY değerlerini kontrol göze anlamlı şekilde daha düşük bulmuştur (204).

2018 yılında yapılan bir başka çalışmada ise, 30 glokom hastası ve kataraktı olan 27 hasta (kontrol grubu) grubunda en az bir topikal antiglokomatöz ilaç kullanan glokom hastalarında çalışma grubunda GMY anlamlı bir farkla daha düşük izlenmiştir (218).

Oküler yüzeyin korunması için hayati önem taşıyan gözyaşı film tabakası, lipid, karbonhidrat, protein, tuz ve sudan oluşan, oküler yüzeyi dış çevre faktörlerinden koruyan dinamik ve kompleks bir yapıdır. Gözyaşı film tabakasının lipid bileşeninin oluşumundan sorumlu olan meibomius bezleri, üst ve alt göz kapağında tarsal plakta yerleşmektedir (219,220).

Gözyaşı buharlaşması, göz yaşının sağlıklı olduğu durumlarda bile göz kırpma aralığı sırasında meydana gelir (221). Göz kırpma sırasında göz kapağı düzgün ve tam olarak kapanabiliyorsa ve göz kırpma hızı yeterliyse, buharlaşma oluşmadan ve ozmolarite artmadan, gözyaşı film tabakasının incelmeden, göz kırpma refleksi uyarılarak, gözyaşı film tabakası normal kalınlığına getirilir. (122).

Gözyaşı buharlaşması, hava hareketi, düşük nem, yüksek sıcaklık ve düşük göz kırpma sıklığı gibi çevresel koşullara maruz kalma süresiyle artar (222).

Arita ve ark., topikal antiglokomatözlerin uzun süreli kullanımının, meibomian bezi morfolojisi ve fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğunu ve bu ilaçlara uzun süre maruz kalınması ile indüklenen meibomius bezlerindeki anormalliklerin oküler yüzey hastalığına katkıda bulunduğunu göstermiştir(180). Ramli ve ark., oküler yüzey hastalığı prevalansının, göz damlasındaki prezervan içeriğe bakılmaksızın glokom grubunda % 37 ile % 91 arasında değiştiğini göstermiştir (210) .

Jester ve ark., meibomius bezlerinin infrared ışık yardımıyla doğrudan görünmesini ilk sağlayan araştırmacı olmakla birlikte (217), Mathers ve ark., 1994 yılında video teknolojisinin meibomius bezlerinin değerlendirilmesine uyarlanabileceğini ortaya koyarak meibomius bezlerinin yapısının invivo görüntülenmesine yol açmıştır. (223).

Genel olarak “normal” meibomian bezleri meibomografide, hipoilluminasyon veren, üzüm benzeri kümeler şeklinde görülürken, duktuslar ve altta bulunan tars hiperillüminan olarak izlenmektedir (224). Derecelendirme sistemi, atrofik yani bezlerin olmadığı alanın total göz kapağı alanına oranlanması sonucu ortaya çıkan sayısal bir değerle tespit edilir. Bu yöntem, Arita ve ark., tarafından tanımlanmış olup, meibomian bezinin parsiyel varlığının yada total yokluğunun gösterilmesini baz alır(225). Çalışmamızda, meibomografi ile değerlendirilen meibomius bezi atrofi alanının damla kullanılan gözlerde, kontrol göze göre istatistiksel olarak anlamlı farkla daha fazla olduğu görüldü Benzer şekilde, 2018’de Protela ve ark., yaptıkları çalışmalarında, antiglokomatöz damla kullanan 30 hasta ile 27 sağlıklı kontrol grubunda meibomian bez kaybını karşılaştırmış, hasta grubunda anlamlı farkla daha yüksek bez kaybı olduğunu göstermiştir. (226).

Daha kapsamlı bir başka çalışmada, 162 glokom hastası ile 75 sağlıklı gönüllünün meibomografi ile bez atrofi oranı araştırılmış, glokom hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla atrofi oranının olduğu rapor edilmiştir. (227).

Glokom tedavisi ancak düzenli bir şekilde kullanılıyorsa başarılı olabilir, ömürboyu kullanım gerektiren antiglokomatöz damlalarda ise uyum önemli bir konudur. Hasta memnuniyeti, hastanın tedaviye uyumunda ve iyileşmesinde önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır (228).

2013 yılında Yeni Zelanda’da 2500’den fazla hastayla yapılan bir ankette, hasta memnuniyetinin, damla sıklığının az olması ve ilacın kullanım kolaylığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yan etkilerin varlığı, memnuniyet seviyesinde belirleyici olarak tespit edilmemiştir. Kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazla olan tek yan etkinin konjonktival hiperemi olduğu rapor edilmiştir (228).

Daha güncel bir çalışmada, Lemij ve ark.’nın yaptığı ankette, antiglokomatöz damla kullanan hastalarda oküler yüzey hastalığı belirtileri olmasına rağmen, hastaların tedaviden memnuniyetinin yüksek olduğu ancak hiperemi varlığının memnuniyetsizliğe neden olan önemli bir faktör olduğu tespit etmiştir (229).

Antiglokomatöz damla tedavisi uygulanan glokomlu hastalarda oküler yüzey hastalığı prevalansını belirlemek için OSDİ skorunu kullanan prospektif gözlemsel bir çalışmada, katılan 630 glokom hastasından 305'inde oküler yüzey hastalığını gösteren yüksek OSDİ skoru (>13) izlenmiştir (3). Bizim çalışmamızda da OSDİ skoru  $33,76 \pm 16,2$  olup, yüksek olarak değerlendirildi. Celine ve ark., 2015'te yaptıkları çalışmalarında, kullanılan antiglokomatöz ilaç sayısı ve kullanım süresi arttıkça OSDİ değerinin arttığını bildirmişlerdir (230).

Günümüzde çok dozlu şişelerde bulunan topikal glokom ilaçları, aktif bileşenin yanı sıra tipik olarak prezervan maddeler de içermektedir. Damlatma işleminden sonra göz damlaları oküler yüzey dokularıyla etkileşime girerler (231). Bu etkileşim hem aktif maddeyi hem de prezervan maddeleri içerebilir. Göz damlasındaki prezervan maddeler, şişe içindeki mikrobiyal büyümeyi engellemek için kullanılır, bu da çoklu doz kaplarının güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlar. Prezervanlar ayrıca biyolojik bozulmayı önler ve ilacın etkisinin korunmasını destekler (232).

Benzalkonyum klorür (BAK), topikal glokom ilaçlarında en yaygın olarak kullanılan prezervandır. hücre zarlarına yapışarak zar geçirgenliğini artırır ve hücre lizisine açan katyonik bir yüzey aktif maddedir (86). Çeşitli çalışmalarda, BAK'in oküler yüzey üzerinde toksik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu prezervan madde gözyaşı filmi stabilitesini azaltır, enflamatuvar hücre infiltrasyonuna neden olur ve konjonktival ve kornea epitel hücre anormalliklerini indükler (233–235).

Yeni Zelanda tavşanları üzerinde yapılan bir çalışmada, daha yüksek seviyelerde BAK (0.03%) içeren ilaçlarla yapılan tedavi ile Purite veya daha düşük seviyelerde BAK (0.005%) içeren ilaçlarla yapılan tedavinin oküler yüzey üzerindeki olumsuz etkilerine bakılmış, damlatılan ilaçta BAK'ın konsantrasyonu arttıkça konjonktival hücre infiltrasyonu ve kornea hasarının arttığı izlenmiştir (236).

Suzuki ve ark., 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında, Tafluprost oftalmik çözeltisinde %0.005-%0.01'den %0.001-%0.003'e düşürülen BAK konsantrasyonunun, prezervansız Tafluprosta benzer bir korneal epitel hücre sitotoksitesisi ile sonuçlandığını göstermiştir (237).

Çalışmamızda BAK prezervanı içeren antiglokomatöz ilaçları kullanan hastalarda meibomografide ölçülen bez atrofi alanının, BAK'sız ilaç kullanan hastalara nazaran daha yüksek oranda olduğu izlendi.

Fransa'da yapılan ve 4000'den fazla hastadan oluşan bir çalışmada, prezervansız damla kullananların prezervanlı damla kullananlara kıyasla oküler yüzey hastalığı semptom ve belirtilerinin yarısına sahip olduğunu bulmuştur(238). Ek olarak, koruyucu dozunun azaltılmasının ya da prezervansız damlaya geçişin, semptomlarda ve şikayetlerde önemli ölçüde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (238). Uzun süreli antiglokomatöz damla kullanımının oküler yüzeye olan yan etkileri, hastanın yaşam kalitesini bozmasının yanı sıra, özellikle medikal tedavi ile hedef göz içi basıncının yakalanamadığı hastalarda uygulanabilecek trabekülektomi gibi bir cerrahinin başarısını ve etkinliğini azaltabilir. Broadway ve ark., trabekülektomi uygulanan 124 hastada cerrahinin başarı oranını araştırmış, uzun süreli çoklu ilaç kullanımının cerrahi başarısızlık oranını artırdığını göstermişlerdir(239). Boimer ve Birt, benzer bir retrospektif çalışmada, trabekülektomi uygulanmış 128 hastanın sonuçlarını değerlendirmiş, preoperatif kullanılan damla sayısı artıkça operasyonun başarısızlık oranının arttığını göstermişlerdir(240).

2012 yılında Gandolfi ve ark., tarafından 371 glokom hastası üzerinde yapılan çalışmada, prezervan olarak BAK veya poliquad içeren travoprost kullanan 2 ayrı gruptaki yan etkiler karşılaştırılmış ve yan etkilerin her iki grupta da hafif ve benzer olduğu saptanmıştır (241).

Peace ve ark., da benzer çalışmalarında, %0.03 oranında poliquad içeren travoprost ile % 0.04 BAK içeren travoprost karşılaştırılmış ve yan etkilerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (242).

Daha yakın zamanlarda Jayanthi ve ark., BAK içeren travoprost ile prezervan olarak SofZia içeren travoprostun karşılaştırıldığı çalışmalarında SofZia prezervanlı travoprostu kullanan hastalarda önemli ölçüde düşük OSDI skorları bildirmişlerdir (243).

Çalışmamızın aynı hastaların damla kullanılan ve kullanılmayan gözleri üzerinde

yapılması, prospektif olması, gözyaşı fonksiyonlarının objektif yöntemlerle değerlendirilmesi ve topografi ile meibomius bezi anatomi ve konfigürasyonunun her hasta için fotoğrafik olarak dokumente edilmesi ve uzun süreli olması, çalışmamızın güçlü yönleridir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise çalışma kapsamına alınan tek taraflı damla kullanan 84 hastanın 46'sının, dış merkezlerde kuru göz bulguları için tedavi başlanması, çalışma protokollerine uymaması veya takipten kaybolmaları nedeniyle çalışmadan çıkarılması sonucu, daha düşük hasta üzerinde yürütülmüş olmasıdır. Düşük hasta sayısı ve hastaların ileri glokom evresi olduğundan dolayı birden fazla antiglokomatöz ilaç kullanımı nedeniyle prezervan madde ve etken maddeye göre alt grup karşılaştırmaları mümkün olmamıştır.

Sonuç olarak, glokom ve kurugöz birlikteliği hastanın yaşam kalitesini etkileyen, tedaviye uyumunu bozan önemli ve sık görülen bir sorundur. Kronik ve sıklıkla çoklu pozolojide kullanım gerektiren topikal antiglokomatöz damlalar, kuru göz şikayetlerini oluşturmakta veya önceden varolan kuru göz hastalığının şiddetini arttırmaktadır. Topikal damlaların hem etken maddesinin hem de içeriğindeki prezervanın gözyaşının aköz komponentine olan negatif etkilerinin yanısıra, tarsın içindeki meibomius bezlerine olan geri dönüşümsüz kronik hasarı ile kuru göz, glokom hastalarının tedavisinde, takibinde ve tedaviye olan uyumunda önemli bir paydaş olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sebeple, topikal ilaçların potansiyel oküler yüzey etkilerini en aza indirmek için en az sayıda damla ve pozoloji ile ilaç tedavisine başlanması, hastaların kuru göz bulgularının da göz içi basıncı kadar yakından takip edilmesi ve prezervansız ilaçların kullanımının yaygınlaştırılması sağlanmalıdır.

## 6.KAYNAKLAR

1. Korkmaz B, Yiğit U, Ağachan A, Helvacioğlu F, Bilen H, Tuğcu B. Glokomlu ve Normal Olgularda Optik Koherens Tomografi ile Retina Sinir Lifi Tabakası ve Ganglion Hücre Kompleksi İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Turkish J Ophthalmol Oftalmol Derg.* 2010;40(6).
2. Group CN-TGS. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):498–505.
3. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea.* 2010;29(6):618–21.
4. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma.* 2008;17(5):350–5.
5. Kim D, Kim HJ, Hyon JY, Wee WR, Shin YJ. Effects of oral mucolytics on tear film and ocular surface. *Cornea.* 2013;32(7):933–8.
6. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CJM. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. *Optom Vis Sci.* 2009;86(11):1235–40.
7. Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2(2):124–30.
8. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama.* 2014;311(18):1901–11.
9. Wu AM, Wu CM, Young BK, Wu DJ, Chen A, Margo CE, vd. Evaluation of primary open-angle glaucoma clinical practice guidelines. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(3):192–6.
10. O'Hare F, Rance G, McKendrick AM, Crowston JG. Is primary open-angle glaucoma part of a generalized sensory neurodegeneration? A review of the evidence. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2012;40(9):895–905.
11. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 1996;103(10):1661–9.
12. Kapetanakis V V, Chan MPY, Foster PJ, Cook DG, Owen CG, Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle



- glaucoma (POAG): a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):86–93.
13. Group EGPS (EGPS), others. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007;114(1):3–9.
  14. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3783–9.
  15. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma: the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(1):69–73.
  16. Cho H, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(4):434–47.
  17. Racette L, Wilson MR, Zangwill LM, Weinreb RN, Sample PA. Primary open-angle glaucoma in blacks: a review. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(3):295–313.
  18. Topouzis F, Coleman AL, Harris A, Jonescu-Cuypers C, Yu F, Mavroudis L, vd. Association of blood pressure status with the optic disk structure in non-glaucoma subjects: the Thessaloniki eye study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):60–7.
  19. Zhao D, Cho J, Kim MH, Guallar E. The association of blood pressure and primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(3):615–27.
  20. Deokule S, Weinreb RN. Relationships among systemic blood pressure, intraocular pressure, and open-angle glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):302–7.
  21. Armstrong JR, Daily RK, Dobson HL, Girard LJ. The Incidence of Glaucoma in Diabetes Mellitus\*: A Comparison with the Incidence of Glaucoma in the General Population. *Am J Ophthalmol*. 1960;50(1):55–63.
  22. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004;21(6):609–14.
  23. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RCW, Jansonius NM, Witteman JCM, Hofman A, vd. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma?: The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1827–31.
  24. Ellis JD, Evans JMM, Ruta DA, Baines PS, Leese G, MacDonald TM, vd.

- Glaucoma incidence in an unselected cohort of diabetic patients: is diabetes mellitus a risk factor for glaucoma? *Br J Ophthalmol.* 2000;84(11):1218–24.
25. Doucette LP, Rasnitsyn A, Seifi M, Walter MA. The interactions of genes, age, and environment in glaucoma pathogenesis. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(4):310–26.
  26. Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, vd. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmology.* 1992;99(10):1499–504.
  27. Jones R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(2):163–7.
  28. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):921–37.
  29. Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Suh J-KF, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24(1):39–73.
  30. Fechtner RD, Weinreb RN. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1994;39(1):23–42.
  31. Brooks DE, Garcia GA, Dreyer EB, Zurakowski D, Franco-Bourland RE. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res.* 1997;58(8):864–7.
  32. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):113.
  33. Group OHTS, Group EGPSS, others. Validated prediction model for the development of primary open-angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2007;114(1):10–9.
  34. Cherecheanu AP, Garhofer G, Schmidl D, Werkmeister R, Schmetterer L. Ocular perfusion pressure and ocular blood flow in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):36–42.
  35. Quaranta L, Katsanos A, Russo A, Riva I. 24-hour intraocular pressure and ocular perfusion pressure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2013;58(1):26–41.
  36. Azarbod P, Crawley L, Ahmed F, Cordeiro MF, Bloom P. Recent advances in the diagnosis and management of glaucoma. *Prescriber.* 2015;26(1–2):21–5.

37. Marcus MW, de Vries MM, Montolio FGJ, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989–94.
38. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB-T, Deneen J, Wilson MR, vd. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1439–48.
39. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, Torres M, Azen SP, Group LALES, vd. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1713–9.
40. Hsu C-H, Chen RI, Lin SC. Myopia and glaucoma: sorting out the difference. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):90–5.
41. Broman AT, Congdon NG, Bandeen-Roche K, Quigley HA. Influence of corneal structure, corneal responsiveness, and other ocular parameters on tonometric measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2007;16(7):581–8.
42. Deol M, Taylor DA, Radcliffe NM. Corneal hysteresis and its relevance to glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(2):96.
43. Pasquale LR. Vascular and autonomic dysregulation in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(2):94.
44. Guy AH, Wiggs JL, Turalba A, Pasquale LR. Translating the low translaminal cribriform pressure gradient hypothesis into the clinical care of glaucoma. *Încinde: Seminars in ophthalmology*. 2016. s. 131–9.
45. Wang K, Read AT, Sulchek T, Ethier CR. Trabecular meshwork stiffness in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2017;158:3–12.
46. Mark HH. Armand Imbert, Adolf Fick, and their tonometry law. *Eye*. 2012;26(1):13.
47. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand*. 1998;76(3):319–24.
48. Kitazawa Y, Horie T. Diurnal variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1975;79(4):557–66.
49. Sng CCA, Ang M, Barton K. Central corneal thickness in glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(2):120–6.
50. Detry-Morel M, Jamart J, Detry MB, Ledoux A, Pourjavan S. Clinical evaluation of the Pascal dynamic contour tonometer. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(3):260–70.
51. Horowitz GS, Byles J, Lee J, D'Este C. Comparison of the Tono-Pen and

- Goldmann tonometer for measuring intraocular pressure in patients with glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32(6):584–9.
52. Ashton N, Brini A, Smith R. Anatomical studies of the trabecular meshwork of the normal human eye. *Br J Ophthalmol*. 1956;40(5):257.
  53. Gür SG, Bayer A, Akman A, Asena L. Early Clinical Features of Pseudoexfoliation Syndrome in Anterior Segment and Gonioscopy Examination. *Turkish J Ophthalmol*. 2017;47(1):5–8.
  54. Troncoso MU. Gonioscopy and its clinical applications. *Am J Ophthalmol*. 1925;8(6):432b – 449.
  55. Stamper RL, Lieberman MF, Drake M V. *Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas E-Book*. Elsevier Health Sciences; 2009.
  56. Traquair HM. *An introduction to clinical perimetry*. Mosby; 1949.
  57. Anderson DR, Patella VM. *Automated static perimetry*. 1992;
  58. Brenton RS, Phelps CD. The normal visual field on the Humphrey field analyzer. *Ophthalmologica*. 1986;193(1–2):56–74.
  59. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PTVM. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1995;102(1):54–60.
  60. Dielemans I, de Jong PTVM, Stolk R, Vingerling JR, Grobbee DE, Hofman A. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 1996;103(8):1271–5.
  61. Jaffe GJ, Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):156–69.
  62. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(1):87–95.
  63. Na JH, Sung KR, Lee JR, Lee KS, Baek S, Kim HK, vd. Detection of glaucomatous progression by spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2013;120(7):1388–95.
  64. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268–79.

65. Singh K, Shrivastava A. Early aggressive intraocular pressure lowering, target intraocular pressure, and a novel concept for glaucoma care. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(6):S33--S38.
66. Weinreb RN. Medical treatment of glaucoma. SPB Academic Pub. BV; 2010.
67. Rasmussen CA, Kaufman PL, Kiland JA. Benzalkonium chloride and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30(2-3):163-9.
68. Freeman PD, Kahook MY. Preservatives in topical ophthalmic medications: historical and clinical perspectives. *Expert Rev Ophthalmol.* 2009;4(1):59-64.
69. Kaur IP, Lal S, Rana C, Kakkar S, Singh H. Ocular preservatives: associated risks and newer options. *Cutan Ocul Toxicol.* 2009;28(3):93-103.
70. Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J.* 2014;8:67.
71. Fukuda M, Sasaki H. The transcorneal penetration of commercial ophthalmic formulations containing timolol maleate in rabbit eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31(1):57-60.
72. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication: II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(11):1446-54.
73. Baudouin C, Labbe A. , H. Liang, A. Pauly and F. Brignole-Baudouin. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(4):312-34.
74. Guenoun J-M, Baudouin C, Rat P, Pauly A, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4594-9.
75. Pisella P-J, Debbasch C, Hamard P, Creuzot-Garcher C, Rat P, Brignole F, vd. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(5):1360-8.
76. Guenoun J-M, Baudouin C, Rat P, Pauly A, Warnet J-M, Brignole-Baudouin F. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(7):2444-50.
77. Liang H, Pauly A, Riancho L, Baudouin C, Brignole-Baudouin F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical

- prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(6):869–75.
78. Goto Y, Ibaraki N, Miyake K. Human lens epithelial cell damage and stimulation of their secretion of chemical mediators by benzalkonium chloride rather than latanoprost and timolol. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):835–9.
  79. Samples JR, Binder PS, Nayak S. The effect of epinephrine and benzalkonium chloride on culture corneal endothelial and trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*. 1989;49(1):1–12.
  80. Kawa JE, Higginbotham EJ, Chang IL, Yue BYJT. Effects of antiglaucoma medications on bovine trabecular meshwork cells in vitro. 1993;
  81. Desbenoit N, Schmitz-Afonso I, Baudouin C, Lapr evote O, Touboul D, Brignole-Baudouin F, vd. Localisation and quantification of benzalkonium chloride in eye tissue by TOF-SIMS imaging and liquid chromatography mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2013;405(12):4039–49.
  82. Brignole-Baudouin F, Desbenoit N, Hamm G, Liang H, Both J-P, Brunelle A, vd. A new safety concern for glaucoma treatment demonstrated by mass spectrometry imaging of benzalkonium chloride distribution in the eye, an experimental study in rabbits. *PLoS One*. 2012;7(11):e50180.
  83. Bouchemi M, Roubex C, Kessal K, Riancho L, Raveu A-L, Soualmia H, vd. Effect of benzalkonium chloride on trabecular meshwork cells in a new in vitro 3D trabecular meshwork model for glaucoma. *Toxicol Vitro*. 2017;41:21–9.
  84. Paimela T, Ryh anen T, Kauppinen A, Marttila L, Salminen A, Kaarniranta K. The preservative polyquaternium-1 increases cytotoxicity and NF-kappaB linked inflammation in human corneal epithelial cells. *Mol Vis*. 2012;18:1189.
  85. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-and polyquad-preserved combination glaucoma medications on cultured human ocular surface cells. *Adv Ther*. 2011;28(6):501.
  86. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001;18(5):205–15.
  87. Mundorf T, Williams R, Whitcup S, Felix C, Batoosingh A. A 3-month comparison of efficacy and safety of brimonidine-purite 0.15% and brimonidine 0.2% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19(1):37–44.
  88. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for

- the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(7):716–26.
89. Uusitalo H, Egorov E, Kaarniranta K, Astakhov Y, Ropo A. Benefits of switching from latanoprost to preservative-free tafluprost eye drops: a meta-analysis of two Phase IIIb clinical trials. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2016;10:445.
  90. Quaranta L, Biagioli E, Riva I, Rulli E, Poli D, Katsanos A, vd. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29(4):382–9.
  91. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(2):134–9.
  92. Tamçelik N, Atalay E, Özkök A, Cicik E. Primer Aç{\i} Kapanmas{\i} Glokomunun Medikal ve Cerrahi Tedavisi. *Turk J Ophthalmol.* 2012;42:1–7.
  93. Holló G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(1):45–52.
  94. Kass MA, Meltzer DW, Gordon M, Cooper D, Goldberg J. Compliance with topical pilocarpine treatment. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(5):515–23.
  95. Kurtulmu\csoglu MÖ, ÖnoI M. Glokom Tedavisinde Fiks Kombinasyonlar. *Glokom-Katarakt/Journal of Glaucoma-Cataract.* 2007;2(3).
  96. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, Dubiner H. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(7):915–22.
  97. Lewis RA, Christie WC, Day DG, Craven ER, Walters T, Bejanian M, vd. Bimatoprost sustained-release implants for glaucoma therapy: 6-month results from a phase I/II clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:137–47.
  98. Schehlein EM, Novack GD, Robin AL. New classes of glaucoma medications. *Curr Opin Ophthalmol.* 2017;28(2):161–8.
  99. Mandell KJ, Kudelka MR, Wirostko B. Rho kinase inhibitors for treatment of glaucoma. *Expert Rev Ophthalmol.* 2011;6(6):611–22.
  100. Tanihara H, Inoue T, Yamamoto T, Kuwayama Y, Abe H, Suganami H, vd. Intra-ocular pressure-lowering effects of a Rho kinase inhibitor, ripasudil (K-115), over 24 hours in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: a randomized, open-label, crossover study. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(4):e254-e260.
  101. Lewis RA, Levy B, Ramirez N, Kopczynski CC, Usner DW, Novack GD, vd.

- Fixed-dose combination of AR-13324 and latanoprost: a double-masked, 28-day, randomised, controlled study in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(3):339–44.
102. Sturdivant JM, Royalty SM, Lin C-W, Moore LA, Yingling JD, Laethem CL, vd. Discovery of the ROCK inhibitor netarsudil for the treatment of open-angle glaucoma. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(10):2475–80.
  103. Zhong Y, Yang Z, Huang W-C, Luo X. Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: an updated overview. *Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subj*. 2013;1830(4):2882–90.
  104. Medeiros FA, Martin KR, Peace J, Sforzolini BS, Vittitow JL, Weinreb RN. Comparison of latanoprostene bunod 0.024% and timolol maleate 0.5% in open-angle glaucoma or ocular hypertension: the LUNAR study. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:250–9.
  105. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, vd. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(4):1930–7.
  106. Kim HM, Eom Y, Song JS. The relationship between morphology and function of the meibomian glands. *Eye Contact Lens*. 2018;44(1):1–5.
  107. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. *Ocul Surf*. 2003;1(3):107–26.
  108. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR. Meibomian gland disease. Classification and grading of lid changes. *Eye*. 1991;5(4):395.
  109. McCulley JP, Dougherty JM, Deneau DG. Classification of chronic blepharitis. *Ophthalmology*. 1982;89(10):1173–80.
  110. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester J V. Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*. 1991;10(4):277–85.
  111. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 1994;98(8):765–71.
  112. Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(7):849–52.
  113. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci*. 1997;74(1):8–13.



114. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(3):588–98.
115. Doughty MJ. Comparative anatomy and physiology of the cornea and conjunctiva. *Ocul Surf.* 2012;32–78.
116. Knop E, Knop N, Schirra F. Meibomian glands. Part II: physiology, characteristics, distribution and function of meibomian oil. *Der Ophthalmol Zeitschrift der Dtsch Ophthalmol Gesellschaft.* 2009;106(10):884–92.
117. Craig JP, Singh I, Tomlinson A, Morgan PB, Efron N. The role of tear physiology in ocular surface temperature. *Eye.* 2000;14(4):635.
118. Gutgesell VJ, Stern GA, Hood CI. Histopathology of meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(3):383–7.
119. Nien CJ, Massei S, Lin G, Nabavi C, Tao J, Brown DJ, vd. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(4):462–9.
120. Adler FH. *Physiology of the Eye.* Acad Med. 1965;40(7):720.
121. Davson H. *Physiology of the Eye.* Macmillan International Higher Education; 1990.
122. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol.* 1977;22(2):69–87.
123. Holly FJ. Tear film physiology and contact lens wear. I. Pertinent aspects of tear film physiology. *Optom Vis Sci.* 1981;58(4):324–30.
124. Carney LG, Hill RM. Human tear pH: diurnal variations. *Arch Ophthalmol.* 1976;94(5):821–4.
125. Foulks GN. The correlation between the tear film lipid layer and dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2007;52(4):369–74.
126. Korb DR, Baron DF, Herman JP, Finnemore VM, Exford JM, Hermosa JL, vd. Tear film lipid layer thickness as a function of blinking. *Cornea.* 1994;13(4):354–9.
127. Obata H. Anatomy and histopathology of human meibomian gland. *Cornea.* 2002;21:S70--S74.
128. McCulley JP, Shine WE. The lipid layer of tears: dependent on meibomian gland function. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):361–5.
129. Jones MB, Please CP, McElwain DLS, Fulford GR, Roberts AP, Collins MJ. Dynamics of tear film deposition and draining. *Math Med Biol.* 2005;22(3):265–

- 88.
130. Begley CG, Chalmers RL, Abetz L, Venkataraman K, Mertzanis P, Caffery BA, vd. The relationship between habitual patient-reported symptoms and clinical signs among patients with dry eye of varying severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4753–61.
  131. Mathers WD. Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. *Ophthalmology.* 1993;100(3):347–51.
  132. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1938–78.
  133. Galor A. MGD: definition versus dry eye disease, risk factors. *Curr Ophthalmol Rep.* 2014;2(2):58–64.
  134. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf.* 2004;2(2):149–64.
  135. Siak JJK, Tong L, Wong WL, Cajucom-Uy H, Rosman M, Saw SM, vd. Prevalence and risk factors of meibomian gland dysfunction: the Singapore Malay eye study. *Cornea.* 2012;31(11):1223–8.
  136. Hom MM, Martinson JR, Knapp LL, Paugh JR. Prevalence of Meibomian gland dysfunction. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 1990;67(9):710–2.
  137. Fukuda R, Usui T, Miyai T, Yamagami S, Amano S. Tear meniscus evaluation by anterior segment swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):620–4.
  138. Jacobi C, Cursiefen C. Ophthalmologische Komplikationen beim Sjögren-Syndrom. *Z Rheumatol.* 2010;69(1):32–40.
  139. Tomlinson A, Khanal S. Assessment of tear film dynamics: quantification approach. *Ocul Surf.* 2005;3(2):81–95.
  140. Jacobi C, Jacobi A, Kruse FE, Cursiefen C. Tear film osmolarity measurements in dry eye disease using electrical impedance technology. *Cornea.* 2011;30(12):1289–92.
  141. White KM, Benjamin WJ, Hill RM. Human basic tear fluid osmolality: I. Importance of sample collection strategy. *Acta Ophthalmol.* 1993;71(4):524–9.
  142. Sullivan BD, Angeles R, Lemp MA, Schaumberg DA, Schanzlin D. Clinical results of a first generation lab-on-a-chip nanoliter tear film osmometer. *Ocul*

- Surf. 2005;(3):S117.
143. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309–15.
  144. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, Tomlinson A, Foulks GN, Geerling G, vd. An objective approach to dry eye disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6125–30.
  145. Luo L, Li D-Q, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens.* 2005;31(5):186–93.
  146. Messmer EM, Bulgen M, Kampik A. Hyperosmolarity of the tear film in dry eye syndrome. İçinde: *Research Projects in Dry Eye Syndrome.* Karger Publishers; 2010. s. 129–38.
  147. Luo L, Li D-Q, Pflugfelder SC. Hyperosmolarity-induced apoptosis in human corneal epithelial cells is mediated by cytochrome c and MAPK pathways. *Cornea.* 2007;26(4):452–60.
  148. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci.* 2012;89(5):E760--E769.
  149. Robin JB, Jester J V, Nobe J, Nicolaidis N, Smith RE. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction: a clinical study. *Ophthalmology.* 1985;92(10):1423–6.
  150. Tomlinson A, Doane MG, Mcfadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *Ocul Surf.* 2009;7(4):186–98.
  151. Cho P, Yap M. Schirmer test. I. A review. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom.* 1993;70(2):152–6.
  152. Kanski JJ, Bowling B. *Clinical ophthalmology: a systematic approach.* Elsevier Health Sciences; 2011.
  153. Clinch TE, Benedetto DA, Felberg NT, Laibson PR. Schirmer's test: a closer look. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(9):1383–6.
  154. Miljanovic BM, Dana R, Sullivan D, Schaumberg DA. Prevalence and risk factors for dry eye syndrome among older men in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(13):4293.
  155. Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am*

- J Manag Care. 2008;14(3 Suppl):S79--87.
156. Bron AJ. Diagnosis of dry eye. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:S221--S226.
  157. Rolando M, Zierhut M. The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv Ophthalmol.* 2001;45:S203--S210.
  158. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(7):1049--51.
  159. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose acetate impressions of the ocular surface: dry eye states. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(12):1869--72.
  160. LEMP MA. Breakup of the tear film. *Int Ophthalmol Clin.* 1973;13(1):97--102.
  161. Norn MS. DESICCATION OF THE PRECORNEAL FILM: I. Corneal Wetting-Time. *Acta Ophthalmol.* 1969;47(4):865--80.
  162. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. *Cornea.* 2012;31(5):472--8.
  163. Definition D. classification. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of International Dry Eye Workshop. *Ocul Surf.* 2007;5(2):75--92.
  164. Romero JM, Biser SA, Perry HD, Levinson DH, Doshi SJ, Terraciano A, vd. Conservative treatment of meibomian gland dysfunction. *Eye Contact Lens.* 2004;30(1):14--9.
  165. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. *Cornea.* 2013;32(1):44.
  166. Yoo S-E, Lee D-C, Chang M-H. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. *Korean J Ophthalmol.* 2005;19(4):258--63.
  167. Hasan T, Kochevar IE, McAuliffe DJ, Cooperman BS, Ahdulah D. Mechanism of tetracycline phototoxicity. *J Invest Dermatol.* 1984;83(3):179--83.
  168. Grigorjeva ME, Lyapina LA. Anticoagulation and antiplatelet effects of semax under conditions of acute and chronic immobilization stress. *Bull Exp Biol Med.* 2010;149(1):44--6.
  169. Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):199--204.

170. Coondoo A, Phiske M, Verma S, Lahiri K. Side-effects of topical steroids: A long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):416.
171. Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu UY, Ate\cs O, Baykal O. Comparison of the efficacy of topical N-acetyl-cysteine and a topical steroid-antibiotic combination therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28(1):49–52.
172. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. *Curr Eye Res.* 2010;35(7):553–64.
173. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, Smith JA. Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjögren’s syndrome-related dry eye. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2(1):44.
174. Bayhan HA. Comparison of Lissamine Green and Rose Bengal in Dry Eye Diagnosis and Correlation Between Patient Symptoms and Clinical Tests- Original Article. *Turk J Ophthalmol.* 2010;40:29–33.
175. KARALEZL\I A, BORAZAN M, KÜÇÜKERDÖNMEZ C, AKOVA YA, others. Comparison of the Effect of Different Concentrations of Topical Sodium Hyaluronate Eye Drops for the Treatment of Dry Eye. *Turkiye Klin J Ophthalmol.* 2010;19(2):78.
176. Yoon D, Gadaria-Rathod N, Oh C, Asbell PA. Precision and accuracy of TearLab osmometer in measuring osmolarity of salt solutions. *Curr Eye Res.* 2014;39(12):1247–50.
177. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, vd. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):714–20.
178. Başmak H, Yıldırım N, Cantürk E, Başer G, Yurdakul S. Topikal beta bloker kullanan olguların gözyaşı fonksiyon testleri ve impresyon sitolojisi sonuçları. *MN Oftalmol.* 1995;2:106–8.
179. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, Traversi C, Mittica V, Malandrini A, vd. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(4):725–35.
180. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, vd. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefe’s*

- Arch Clin Exp Ophthalmol. 2012;250(8):1181–5.
181. Asbell PA, Potapova N. Effects of topical antiglaucoma medications on the ocular surface. *Ocul Surf*. 2005;3(1):27–40.
  182. Baudouin C, Pisella P-J, Fillacier K, Goldschild M, Becquet F, De Saint Jean M, vd. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology*. 1999;106(3):556–63.
  183. Patarca R, Fletcher MA. Effects of benzalkonium salts on eukaryotic and microbial G-protein-mediated processes and surface membranes. *Crit Rev Oncog*. 1995;6(3–6).
  184. Baudouin C, Garcher C, Haouat N, Bron A, Gastaud P. Expression of inflammatory membrane markers by conjunctival cells in chronically treated patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1994;101(3):454–60.
  185. Broadway DC, Bates AK, Lightman SL, Grierson I, Hitchings RA. The importance of cellular changes in the conjunctiva of patients with uveitic glaucoma undergoing trabeculectomy. *Eye*. 1993;7(4):495.
  186. Nuzzi R, Finazzo C, Vercelli A, Cracco C. Conjunctiva and subconjunctival tissue in primary open-angle glaucoma after long-term topical treatment: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1995;233(3):154–62.
  187. Sherwood MB, Grierson I, Milgar L, Hitchings RA. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucomatous patients. *Ophthalmology*. 1989;96(3):327–35.
  188. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1264–8.
  189. Actis AG, Versino E, Brogliatti B, Rolle T. Risk factors for primary open angle glaucoma (POAG) progression: a study ruled in Torino. *Open Ophthalmol J*. 2016;10:129.
  190. Schein OD, MUÑO B, Tielsch JM, Bandeen-Roche K, West S. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(6):723–8.
  191. Chia E-M, Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Maroun R, Wang JJ. Prevalence and associations of dry eye syndrome in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003;31(3):229–32.
  192. Moss SE, Klein R, Klein BEK. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(3):369–73.

193. Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard? İçinde: Lacrimal Gland, Tear Film, and Dry Eye Syndromes. Springer; 1994. s. 495–503.
194. Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, vd. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3671–9.
195. Yildiz EH, Fan VC, Banday H, Ramanathan L V, Bitra RK, Garry E, vd. Evaluation of a new tear osmometer for repeatability and accuracy, using 0.5-µL (500-Nanoliter) samples. *Cornea.* 2009;28(6):677–80.
196. Sullivan B, Zmina S, Zmina M, Berg M. Real world analytical performance of the TearLab osmolarity system with an enhanced temperature sensor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(15):4336.
197. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, del Castillo JMB, Geffen D, Tauber J, vd. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(5):792–8.
198. Sullivan BD, Crews LA, Sönmez B, Maria F, Comert E, Charoenrook V, vd. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea.* 2012;31(9):1000–8.
199. Nelson JD, Farris RL. Sodium hyaluronate and polyvinyl alcohol artificial tear preparations: a comparison in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):484–7.
200. Türkyılmaz K, Türkyılmaz AK, Kurt A, Kurt EE, Sevim MŞ, Öner V. Investigation of tear osmolarity in early rheumatoid arthritis: relation to disease activity. *Can J Ophthalmol Can d’Ophtalmologie.* 2013;48(4):235–9.
201. Potvin R, Makari S, Rapuano CJ. Tear film osmolarity and dry eye disease: a review of the literature. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ).* 2015;9:2039.
202. Tomlinson A, Madden LC, Simmons PA. Effectiveness of dry eye therapy under conditions of environmental stress. *Curr Eye Res.* 2013;38(2):229–36.
203. López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, Enríquez-de-Salamanca A, Stern ME, Calonge M, vd. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(4):788–98.
204. Lee SY, Wong TT, Chua J, Boo C, Soh YF, Tong L. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye.*

- 2013;27(10):1142.
205. Chen W, Li Z, Hu J, Zhang Z, Chen L, Chen Y, vd. Corneal alternations induced by topical application of benzalkonium chloride in rabbit. *PLoS One*. 2011;6(10):e26103.
206. Li D-Q, Pflugfelder SC. Matrix metalloproteinases in corneal inflammation. *Ocul Surf*. 2005;3(4):S--198.
207. Janulevičienė I, Derkač I, Grybauskiene L, Paulauskaitė R, Gromnickaite R, Kuzmienė L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2012;6:103.
208. Lajmi H, Ben WJ, Hmaied W, Zahaf A, Ben BA, El LF. Antiglaucomatous treatments and ocular surface. *Tunis Med*. 2017;95(7):477–81.
209. Zhu W, Kong X, Xu J, Sun X. Effects of long-term antiglaucoma eye drops on conjunctival structures: an in vivo confocal microscopy study. *J Ophthalmol*. 2015;2015.
210. Ramli N, Supramaniam G, Samsudin A, Juana A, Zahari M, Choo MM. Ocular surface disease in glaucoma: effect of polypharmacy and preservatives. *Optom Vis Sci*. 2015;92(9):e222–6.
211. Cvenkel B, Štunf Š, Kirbiš IS, Fležar MS. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2015;9:625.
212. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, Watanabe H, Dogru M, Yamada M, vd. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*. 2017;15(1):65–76.
213. Lee SM, Lee J-E, Kim SI, Jung JH, Shin J. Effect of topical glaucoma medication on tear lipid layer thickness in patients with unilateral glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(8):1297.
214. Cho W-H, Lai I-C, Fang P-C, Chien C-C, Tseng S-L, Lai Y-H, vd. Meibomian gland performance in glaucomatous patients with long-term instillation of IOP-lowering medications. *J Glaucoma*. 2018;27(2):176–83.
215. Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijóo J. Ocular surface disease in patients under topical treatment for glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(6):694–704.
216. Mainstone JC, Bruce AS, Golding TR. Tear meniscus measurement in the



- diagnosis of dry eye. *Curr Eye Res.* 1996;15(6):653–61.
217. Scherz W, Doane MG, Dohlman CH. Tear volume in normal eyes and keratoconjunctivitis sicca. *Albr von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol.* 1974;192(2):141–50.
218. Portela RC, Fares NT, Machado LF, Leão AFS, de Freitas D, Paranhos Jr A, vd. Response: Evaluation of Ocular Surface Disease in Patients With Glaucoma: Clinical Parameters, Self-report Assessment, and Keratograph Analysis. *J Glaucoma.* 2019;28(5):e90–1.
219. Muslubaş S, Bahar I, Kahya A, Özertürk Y. Meibomius Bezi Disfonksiyonu Olan Hastalarda Gözyaşı Fonksiyonu Test Sonuçları.
220. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR, Pearce EI, vd. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006–49.
221. Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Tear film changes associated with normal aging. *Cornea.* 1996;15(3):229–34.
222. Arciniega JC, Nadji EJ, Butovich IA. Effects of free fatty acids on meibomian lipid films. *Exp Eye Res.* 2011;93(4):452–9.
223. Mathers WD, Daley T, Verdick R. Video imaging of the meibomian gland. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(4):448–9.
224. Jester J V, Rife L, Nii D, Luttrull JK, Wilson L, Smith RE. In vivo biomicroscopy and photography of meibomian glands in a rabbit model of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982;22(5):660–7.
225. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Fukuoka S, vd. Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2058–63.
226. Portela RC, Fares NT, Machado LF, São Leão AF, de Freitas D, Paranhos A, vd. Evaluation of Ocular Surface Disease in Patients With Glaucoma: Clinical Parameters, Self-report Assessment, and Keratograph Analysis. *J Glaucoma.* 2018;27(9):794–801.
227. Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Furuta A, Tomidokoro A, vd. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea.* 2012;31(11):1229–34.
228. Kerr NM, Patel HY, Chew SSL, Ali NQ, Eady EK, Danesh-Meyer H V. Patient satisfaction with topical ocular hypotensives. *Clin Experiment Ophthalmol.*

- 2013;41(1):27–35.
229. Lemij HG, Hoevenaars JGMM, van der Windt C, Baudouin C. Patient satisfaction with glaucoma therapy: reality or myth? *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2015;9:785.
230. Saade CE, Lari HB, Berezina TL, Fechtner RD, Khouri AS. Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: a prospective, controlled cohort study. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):132–6.
231. Buron N, Micheau O, Cathelin S, Lafontaine P-O, Creuzot-Garcher C, Solary E. Differential mechanisms of conjunctival cell death induction by ultraviolet irradiation and benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(10):4221–30.
232. Hopes M, Broadway D. Preservative-free treatment in glaucoma is a sensible and realistic aim for the future. *Journal-Preservative-free Treat Glaucoma Is a Sensib Realis Aim Futur*. 2010;
233. Lemp MA, Zimmerman LE. Toxic endothelial degeneration in ocular surface disease treated with topical medications containing benzalkonium chloride. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(6):670–3.
234. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(4):312–34.
235. Janulevičienė I, Derkač I, Grybauskiene L, Paulauskaitė R, Gromnickaite R, Kuzmienė L. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*. 2012;6:103.
236. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004;23(5):490–6.
237. Suzuki K, Teranishi S, Sagara T, Yoshino H, Nakayama M, Enoki M, et al. Safety and efficacy of benzalkonium chloride-optimized tafluprost in Japanese glaucoma patients with existing superficial punctate keratitis. *J Glaucoma*. 2015;24(6):e145--e150.
238. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(4):418–23.
239. Broadway DC, Grierson I, Stürmer J, Hitchings RA. Reversal of topical

- antiglaucoma medication effects on the conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(3):262–7.
240. Birt CM, Boimer C. Preservative Exposure and Surgical Outcomes in Glaucoma Patients: The PESO Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(14):613.
241. Group TB-FCS. Comparison of a travoprost BAK-free formulation preserved with polyquaternium-1 with BAK-preserved travoprost in ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(1):34–44.
242. Peace JH, Ahlberg P, Wagner M, Lim JM, Wirta D, Branch JD. Polyquaternium-1--preserved travoprost 0.003% or benzalkonium chloride--preserved travoprost 0.004% for glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(2):266–74.
243. Jayanthi CR, Divyashree RN, Sujatha BL. Efficacy and safety of topical BAK-free travoprost 0.004% versus BAK-preserved travoprost 0.004% in the treatment of primary open angle glaucoma: a comparative study at a tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2017;6:2199–205.