



T.C.

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN MEİBOMİAN BEZ
MORFOLOJİSİNE ETKİSİ**

Dr. Alper ŞANLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN MEİBOMİAN BEZ
MORFOLOJİSİNE ETKİSİ

Dr. Alper ŞANLI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Evin ŞİNGAR(Başasistan)

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyimlerini ve bilgi birikimini bizimle her zaman paylaşan, tez sürecimde baştan sona desteğini esirgemeyen Klinik Eğitim Sorumlusu hocam **Prof. Dr. Ayşe Burcu**'ya ve Klinik İdari Sorumlusu hocam **Prof. Dr. Nurten Ünlü**'ye,

Eğitim sürecimde yalnız bir eğitici olmaktan ziyade bir anne gibi bizi her zaman koruyup kollayan değerli hocam, önceki Klinik İdari ve Eğitim Sorumlumuz sayın **Doç. Dr. Firdevs Örnek**'e,

Asistanlığım süresince ve tezimin hazırlanması sırasında bir abla gibi gördüğüm diyalogumuzun çok iyi olduğu yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım sayın **Doç. Dr. Evin Şingar**'a,

Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, **Prof. Dr. Deniz Somer**'e, **Prof. Dr. Mehmet Akif Acar**'a ayrıca ve tek tek **Doç. Dr. Züleyha Yalnız Akkaya**'ya, **Doç. Dr. Güner Üney**'e, **Doç. Dr. Gülizar Demirok**'a, **Doç. Dr. Gülten Sungur**'a, **Doç. Dr. Dicle Hazırolan**'a, **Doç. Dr. Fatma Akbaş Kocaoğlu**'na, **Doç. Dr. Yasemin Katırcıoğlu**'na, **Doç. Dr. Dilek Yüksel**'e, **Uzm. Dr. Gül Yılmaz Çınar**'a, **Uzm. Dr. Selma Uzman**'a, **Uzm. Dr. Gözde Orman**'a, **Uzm. Dr. Özlem Candan**'a

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum **asistan arkadaşlarıma**, uzmanlık eğitim sürem boyunca her zaman yardımcı olan **ameliyathane, servis hemşire ve personelimize**,

Bugünlere gelmemde her zaman maddi ve manevi her türlü desteği veren değerli **aileme**, bu zorlu süreçte beni hep anlayışla karşılayan, yükümü hafifleten ve her an yanımda olan sevgili eşim **Tuğçe Şanlı**'ya teşekkürlerimi sunarım.

ALPER ŞANLI

Ankara – 2019

KISALTMALAR

<i>BAK</i>	: <i>Benzalkolyum klorür</i>
<i>BUT</i>	: <i>Break-Up Time</i>
<i>GİB</i>	: <i>Göz İçi Basıncı</i>
<i>GKZ</i>	: <i>Gözyaşı Kırılma Zamanı</i>
<i>KAI</i>	: <i>Karbonik Anhidraz İnhibitörü</i>
<i>MBD</i>	: <i>Meibomian Bez Disfonksiyonu</i>
<i>NIBUT</i>	: <i>Non-Invazive Break-Up Time</i>
<i>OSDI</i>	: <i>Ocular Surface Disease Index</i>
<i>PAAG</i>	: <i>Primer Açık Açılı Glokom</i>
<i>PAKG</i>	: <i>Primer Açık Kapanması Glokomu</i>
<i>PFAK</i>	: <i>Psödofakik</i>
<i>PG</i>	: <i>Prostaglandin</i>
<i>PGA</i>	: <i>Prostaglandin Analogu</i>
<i>PQ</i>	: <i>Poliquad</i>
<i>PSX</i>	: <i>Psödoeksfolyasyon</i>
<i>SPK</i>	: <i>Superfisyal Punktat Keratopati</i>

TABLÖLAR

Tablo 1. Antiglokomatöz ajanlara ait BAK konsantrasyonları	20
Tablo 2. Meibomian Bezlerin Kayıp Derecelendirilmesi(Phoneix Yazılımına göre).....	30
Tablo 3. Olguların Demografik Özellikleri.....	32
Tablo 4. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Etken Madde Türleri	34
Tablo 5. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Glokom Tipleri.....	34
Tablo 6. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Demografik Özellikleri	36
Tablo 7. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Oküler Cerrahi Türleri.....	37
Tablo 8. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Aktif Şikayet Puanı ve OSDI Skor Karşılaştırması	38
Tablo 9. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların NIBUT İlk Kırılma Zamanı Değerleri Açısından Karşılaştırılması	38
Tablo 10. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı Değerleri Açısından Karşılaştırılması.....	39
Tablo 11. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Superfisyal Punctat Keratopati(SPK) Varlığı	39
Tablo 12. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Schirmer Testi Karşılaştırması.....	40
Tablo 13. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Meibo-Skor Değerlendirmesi.....	40
Tablo 14. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Meibo-Derece Karşılaştırması.....	41
Tablo 15. Kontrol Grubu ile Tüm Antiglokomatöz İlaç Kullanan Hastaların Karşılaştırılması..	42
Tablo 16. Olguların Meibo-Skor değeri ile Aktif Şikayet Puanı, OSDI skoru, NIBUT ilk kırılma zamanı ve NIBUT ortalama kırılma zamanı, Schirmer Testi Arasındaki İlişki.....	43
Tablo 17. Etken Madde Kullanımına Göre Grupların Aktif Şikayet Puanı, OSDI Skoru, NIBUT İlk Kırılma Zamanı, NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı, Schirmer Testi, Meibo-Skoru Karşılaştırılması	44
Tablo 18. Etken Madde Kullanımına Göre Gruplar Arası İlaç Kullanım Süresi ile Aktif Şikayet Puanı, OSDI skoru, NIBUT İlk kırılma zamanı ve Ortalama kırılma zamanı,Schirmer Testi ve Meibo-Skor değeri Arasındaki İlişki	45

ŞEKİLLER

Şekil 1. Prostaglandin analoglarının kimyasal yapısı	15
Şekil 2. Üst ve alt kapak meibomian bezlerin yapısı (85).	22
Şekil 3. Kızılötesi kontak meibografi	24
Şekil 4. Kontak kızılötesi meibografide normal kapak görünümleri;.....	25
Şekil 5. Kontak kızılötesi meibografide kapaklarda bez kaybının görünümü	25
Şekil 6. Non-kontak kızılötesi meibografide normal üst kapak görünümü	26
Şekil 7. Non-kontak kızılötesi meibografide üst kapakta total meibomian bez kaybı (Derece 4)	26
Şekil 8. Oküler yüzey hastalık indeksi anketi [Ocular Surface Disease Index (OSDI© Allergan Inc., Irvine, Calif)]	28



ÖZET

ANTİGLOKOMATÖZ İLAÇLARIN MEİBOMİAN BEZ MORFOLOJİSİNE ETKİSİ

AMAÇ: Uzun süreli antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar ile sağlıklı bireylerin meibomian bez morfolojilerini non-kontak kızılötesi meibografi cihazı kullanılarak karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği'nde glokom bölümünde takipli olan en az 1 yıldır, bir veya daha fazla antiglokomatöz topikal damla kullanan Aralık 2017 – Ağustos 2018 arasında kontrol muayeneleri için glokom polikliniğine başvuran hastalar ile diğer polikliniklerimize başvuran, anterior ve/veya posterior blefarit veya meibomian bez disfonksiyonu bulunmayan sağlıklı bireylere non-kontakt non-invaziv kızılötesi meibografi cihazı ile ölçüm yapılarak incelendi. Hasta kartlarından her bireye ait biyomikroskopik muayene, gözyaşı test değerleri (schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı) ve oküler yüzey hastalıkları indeksine (OSDI) ait bilgiler elde edildi. Glokom nedeniyle en az 1 yıldır aynı antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar etken madde sayısına göre (tek, iki, üç ve üstü) kendi içinde gruplara ayrıldı. Doğru ve güvenilir istatistiksel değerlendirme için her grupta 26 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Anterior ve/veya posterior blefariti veya meibomian bez disfonksiyonu olan, daha önce blefarit tanısı nedeniyle tedavi almış, kontak lens kullanan ve glokom cerrahisi geçirmiş hastalar çalışma harici tutuldu. İleri derece kuru gözü olan, koruyucu madde içeren göz damlası kullanımı olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak blefarit ve meibomian bez disfonksiyonu olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmada 104 katılımcının 78'i(%75,0) antiglokomatöz ilaç kullanırken 26'sı(%25,0) kontrol grubu olarak ilaç kullanmamaktaydı. Katılımcıların yaş ortalaması $62,72 \pm 13,67$ yıl olup 48'i(46,2%) erkek 56'sı(53,8) kadın idi.

Antiglokomatöz ilaç kullanım süresi $94,71 \pm 80,46$ ay idi. Antiglokomatöz ilaç kullanan 78 hastanın, 26'sı tek etken madde, 26'sı iki etken madde, 18'i üç etken madde ve 8'i dört etken madde içeren ilaç kullanmakta idi. Antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların %55,1'i kadın, %44,9'u erkek iken kontrol grubundaki hastaların %50'si kadın %50'si erkeklerden oluşmakta idi. Tüm katılımcıların sağ gözleri çalışmaya dahil edildi. Aktif şikayet puanı ile OSDI skorları antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre yükseldi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). Ancak antiglokomatöz ilaç kullanan hasta grupları arasındaki çoklu karşılaştırmada anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=1,0$, $p=1,0$). Meibomian bez kayıp skorlaması (meiboskor) karşılaştırılmasında antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre skor değeri daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,055$). Antiglokomatöz ilaç gruplarında ise 3 ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalarda skor değeri diğer gruplara göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında çoklu karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,118$). Meibomian bez skorlamasına göre kayıp dereceleri (meiboderece) karşılaştırıldığında ise antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda derece ortalamaları kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,183$).

SONUÇ: Meibografi teknolojisindeki gelişmeler ile artık kısa sürede ve temassız olarak meibomian bez kayıplarını tespit edilebilmektedir. Meibomian bez kaybı sonucunda gözyaşı film tabakasında azalan ve bozulan lipid tabaka nedeniyle evaporatif göz kuruluğu sebebinin izah edebiliriz. Uzun süreli antiglokomatöz göz damlası kullanımını da ilaçların sayısına veya türüne bakılmaksızın meibomian bezlerinin morfolojisini ve işlevini etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: meibografi, benzalkonyum klorür, meibomian bez, antiglokomatöz göz damlası, superfisyal punktat keratopati, oküler yüzey hastalık indeksi

ABSTRACT
EFFECT OF ANTIGLAUCOMATOUS MEDICINE ON MEIBOMIAN
GLAND MORPHOLOGY

PURPOSE: To compare the meibomian gland morphologies of healthy people with patients who take long term antiglaucomatous medicine.

MATERIAL and METHODS: Patients who were followed by Glaucoma section of University of Health Sciences, Ankara Health Practice and Research Centre Eye Clinic, used one or more antiglaucomatous topical drop at least for 1 year and applied to our Glaucoma Polyclinic for their follow-up examination between 2017 December and 2018 August and healthy people who applied to our other polyclinics without anterior and/or posterior blepharitis or meibomian gland dysfunction were examined by non-contact non-invasive infrared meibography device. Biomicroscopic eye examination, the data of tear tests (Schirmer's test, tear break-up time) and ocular surface disease index (OSDI) of each person were obtained from patient chart. Patients who used the same antiglaucomatous medicine at least for 1 year due to glaucoma were divided into groups according to the number active substances (single, two, three and above). Each group was constituted of 26 participants for true and reliable statistical evaluation. Patients with anterior and/or posterior blepharitis or meibomian gland dysfunction, received a blepharitis treatment, used contact lens and underwent a glaucoma surgery were excluded. Seriously dry eye patients and preservative containing eye drop users were also excluded. Control group was consisted of healthy people that had no blepharitis or no meibomian gland dysfunction. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 22.0 program. All statistical data was evaluated a significance level of $p < 0,05$ and between 95% confidence interval.

RESULTS: 78 people (75,0%) of 104 participants of the study were using antiglaucomatous medicine, while 26 people (25,0%) were not using any medicine as

control group. The average age of the participants were $62,72 \pm 13,67$ years and 48 were male (46,2%) and 56 were female (53,8%). The duration of antiglaucomatous drug use was 94.71 ± 80.46 months. According to active ingredient of antiglaucomatous agent, 26 of 78 patients used single active ingredient, 26 used two active ingredients, 18 used three active ingredients and 8 used four active ingredients medicine. While 55,1% of the patients using antiglaucomatous drugs were female and 44,9% were male, 50% of the patients in the control group were female and 50% were male. Right eyes of the all participants were included into our study. Active complaint score and OSDI scores of antiglaucomatous medication using patients were higher than control group and this difference was statistically significant (respectively $p=0,001$, $p<0,001$). Nevertheless multiple comparisons among the antiglaucomatous medication using patients were not statistically significant (respectively $p=1,0$, $p=1,0$). According to meibomian gland dropout scoring (meiboscore) comparison, score value of antiglaucomatous medication using patients was higher than control group as well as no statistical significant difference was detected ($p=0,055$). Among the antiglaucomatous medication groups, score value of 3 or more active ingredients medication users were higher than other groups, whereas there wasn't statistical significant difference in multiple comparison among the groups ($p=0,118$). According to meibomian gland scoring, when dropout degrees were compared, average degrees were higher in antiglaucomatous medication using patients than control group, while statistical significant difference wasn't seen among the groups ($p=0,183$).

CONCLUSION: With the advances in meibography technology, meibomian gland dropout can be detected in a short time and without contact. As a result of meibomian gland dropout, we can explain the cause of evaporative eye dryness due to the decreased and deteriorating lipid layer in the tear film layer. Regardless of number or type of the medicine, long term antiglaucomatous eye drop usage affects the morphology and function of the meibomian glands.

Key Words: meibography, benzalkonium chloride, meibomian gland, anti-glaucomatous eye drops, superficial punctate keratopathy, ocular surface disease index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar	iii
ŞEKİLLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2.GENEL BİLGİLER	11
2.1. GLOKOM.....	11
2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	11
2.1.2. ETYOPATOGENEZ.....	11
2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ	13
2.2. GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ	14
2.3. PREZERVAN MADDELER.....	18
2.4. MEİBOGRAFI.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	27
3.2. AKTİF ŞİKAYET VARLIĞI.....	27
3.3. OKÜLER YÜZEY HASTALIK İNDEKSİ(OSDI) SKORU	27
3.4. NON-İNVAZİV BEAK-UP TIME(NIBUT) İLK KIRILMA ZAMANI VE ORTALAMA KIRILMA ZAMANI.....	29
3.5. SUPERFİSYAL PUNKTAT KERATOPATİ(SPK)	29
3.6. SCHİRMER TESTİ	29
3.7. MEİBOSKOR.....	29
3.8. MEİBODERECE.....	30
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ+++	31
4. BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKÇA	53

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Glokom, önlenebilir körlük nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Topikal antiglokomatöz ilaçlar, glokomun birinci basamak tedavisinde ilk sırada tercih edilmektedir. B-blokerler, α -adrenerjik agonistler, karbonik anhidraz inhibitörleri ve prostaglandin analogları (PG) ve bu ilaçların kombine edildiği çeşitli anti-glokomatöz göz damlaları mevcuttur. Anti-glokomatöz göz damlalarının uzun süreli kullanımı sonrasında kronik yan etkiler geliştirebilmektedir. Uzun süreli antiglokomatöz göz damlası kullanımı sıklıkla gözyaşı film instabilitesine, gözyaşı döngüsünün ve gözyaşı üretiminin azalmasına, kornea anestezisine, kornea epitel bariyer disfonksiyonuna ve konjonktivada ilacın kendisinden ve/veya ilaç çözeltilisindeki koruyucu maddelerden kaynaklanan inflamatuvar değişikliklere neden olmaktadır (1-10).

Ticari olarak temin edilebilen çoğu anti-glokomatöz göz damlaları prezervan maddeler içermektedir. Prezervanlar, prekorneal gözyaşı filminin stabilitesini azaltmaktadır (11-16). Prezervan maddeler lipit tabakası üzerinde deterjan etkisine sahiptir ve bu da buharlaşmanın artmasına neden olmaktadır (17). Ayrıca prezervanların gözyaşı filmi stabilitesini azalttığı ve hem insanlarda hem de hayvanlarda oküler yüzey epiteli için toksik olduğu rapor edilmiştir (11,18-20).

Antiglokomatöz göz damlaları ile uyarılan gözyaşı film instabilitesi nedeniyle, meibomian bezlerinin morfolojik özelliklerindeki değişiklikleri inceleyen çalışmalar çok önemlidir. Ancak bu konuda yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır (21,22).

Meibomian bezlerden salgılanan lipit, gözyaşı film tabakasının dış kısmında yer alarak gözyaşının stabilitesini sağlamaktadır. Meibomian bezlerdeki değişiklikler lipit sekresyonunun yapısının bozulmasına ve/veya salgının azalmasına yol açarak evaporatif göz kuruluşuna neden olmaktadır (23,24). Meibomian bez yapılarını görüntülemek için çeşitli meibografi yöntemleri kullanılmaktadır. Son yıllarda meibografi ölçümleri için non-invaziv ve non-kontak teknikler geliştirilmiştir (25).

Çalışmamızda, non-kontak meibografi cihazı kullanarak, uzun süreli anti-glokomatöz göz damlası kullanımının meibomian bezleri üzerinde oluşturduğu morfolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GLOKOM

Glokom; optik sinir başında çukurlaşma ve progresif atrofi, retina gangliyon hücrelerinde dejenerasyon ile karakterize, özel görme alanı kayıpları oluşturan, tedavi edilmediği takdirde total görme kaybıyla sonuçlanan kronik iskemik optik nöropatidir. Genellikle bilateral görülmekle birlikte asimetrikdir (26).

2.1.1. EPİDEMİYOLOJİ

Glokom dünya çapında önlenebilir körlüğün en sık ikinci, geri dönüşsüz körlüğün ise en sık nedenidir (27). En sık görülen iki glokom formu, primer açık açılı glokom (PAAG) ve primer açı kapanması glokomudur (PAKG) (28). Primer açık açılı glokom vakaları tüm glokomlu olguların %74'ünü oluşturmaktadır. 2020 yılında, dünya çapında yaklaşık 79,6 milyon insanın glokom hastası olacağı ve 11 milyondan fazla kişinin glokom nedeniyle bilateral kör olacağı tahmin edilmektedir (27). Bilateral körlük oranı PAAG'da %25 iken primer açı kapanması glokomunda %10'dur (29).

Glokomatöz optik sinir hasarının doğrudan yüksek göz içi basıncı (GİB) ile ilişkili olduğuna şüphe yoktur. Ancak glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'in düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı faktörlerin etyopatogeneze rol oynadığını düşündürmektedir (30).

2.1.2. ETYOPATOGENEZ

Glokomdaki optik sinir harabiyeti, diğer optik nöropatilerden farklı olarak retina gangliyon hücrelerinin aksonları dışında glial dokularda da oluşmaktadır (31). Göz içi basınç artışı glokomatöz hasarın major risk faktörlerinden birisidir. Ancak yapılan çalışmalarda glokomatöz optik sinir harabiyeti görülen vakaların %20'sinde hiçbir zaman GİB'in normal değerlerin üzerinde olmadığı saptanmıştır (32).

Bu nedenle glokomatöz optik nöropatiyi tek bir sebeple açıklamak mümkün değildir. Bu konuda birtakım teoriler öne sürülmüştür.

Mekanik teori: İlk defa 1858 yılında Müller tarafından ortaya atılan bu teoride yüksek GİB skleral duvarda gerilim oluşturur. Lamina kribrozanın her bölgesi bu gerilime eşit direnç göstermez. Lamina kribrozada delikler üst ve alt kutuplarda daha geniştir. Buradan geniş çaplı sinir lifleri geçer. Bu bölgede kollajen doku desteğinin daha az olması lamina kribrozanın distorsiyonuna ve arkaya doğru çukurlaşmasına sebep olur. Bu distorsiyon lateral genikulat nükleusa doğru olan aksoplazmik akımı bozar ve optik atrofiye neden olur (32).

İskemik teori: Glokomatöz hasarın her zaman yüksek GİB değerlerinde ortaya çıkmaması ve GİB'in düşürülmesine rağmen glokomatöz optik nöropatinin devam etmesi GİB dışında bazı diğer faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Göziçi basıncına bağlı olmayan başlıca faktörler; optik sinir başının perfüzyon bozukluğu, vasküler direnç, sistemik hipotansiyon ve diğer faktörlerdir (33).

Oküler kan akımı, perfüzyon basıncı ile doğru, vasküler rezistans ile ters orantılıdır (34). Retinal dokulardaki kan akımı santral sinir sisteminde olduğu gibi sempatik aktivasyondan bağımsızdır. Bu işlem "otoregülasyon" denilen lokal (nitrik oksit, prostaglandinler, endotelin ve renin-anjiyotensin sistemi) ve metabolik faktörler ile düzenlenir (35). Sağlıklı bir gözde otoregülasyon GİB 30-35 mmHg olana kadar normal bir şekilde devam eder. Bu lokal faktörlerin başlıca üretim yeri kapiller endotel hücreleridir. Endotel hücreleri çeşitli trombosit ürünlerinin, otakoidlerin ve hormonların salınımına neden olurlar. Bunlar içerisinde endotelin-1, çok kuvvetli bir vazokonstriktör madde olup fosfolipaz C'yi aktive ederek hücre içi kalsiyumu artırır. Bu da perisitlerin kasılmasına yol açarak periferik vasküler direnci artırır (36). Sistemik hipotansiyon oküler kan akımını azaltan önemli bir diğer faktördür. Ortalama arteriyel basıncın çok düşmesi ve noktürnal diyastolik kan basıncındaki ciddi düşüşler perfüzyon basıncını olumsuz yönde etkileyerek oküler kan akımını bozar ve glokomatöz optik nöropatiye neden olur (37).

2.1.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Cinsiyet: Cinsiyetler arasında GİB yönünden fark olmasa da kadınlarda normal basınçlı glokoma daha sık rastlanmaktadır. Bu kısmen vazospastik sendromun kadınlarda daha sık olmasına bağlı olabilir.

Yaş: Hem prevelans hem de insidans oranları glokomun yaşla arttığını ortaya koymaktadır (2-4 kat). 40 yaşın altında %0,7 oranında gözlenirken, 60 yaş üzerinde %4,8 oranında gözlenir (38).

Hereditite: Birinci derece akrabalarda glokom öyküsü, belirgin şekilde artmış glokom riski ile ilişkilidir (39). Epidemiyolojik çalışmalar ailesinde glokom bulunanlarda bu riskin 2 ile 5 kat fazla olduğunu göstermektedir (40). Kronik basit glokomlu gözlerde trabeküler ağda plazma hücresi ve gamma globülin tespiti hastalığın immünolojik ve herediter olduğunu göstermiştir (41). Glokomlu hastalarda yapılan çalışmalarda 1.kromozomun kısa kolunda bulunan bir gende (TIGR) mutasyon saptanmıştır (42). Bu gen trabeküler dokulardaki dışa akım fizyolojisini potansiyel olarak etkileyen bir gen ve protein olarak belirlenmiştir. Basit kronik glokomlu hastaların %4'ünde TIGR geninde mutasyona rastlanılmıştır (43).

İrk-etnik köken: Afrikalılarda açık açılı glokom sıklığı beyazlara oranla yaklaşık 4 kat fazladır (44). Primer açı kapanması glokomunun, Çin, Asya, Hint veya Güneydoğu Asya kökenli insanlarda prevelansı yüksektir (45).

Miyopi: Primer açık açılı glokom için bir risk faktörüdür (46). Yapılan geniş serili çalışmalarda yüksek miyop olan gözlerde glokomun görülme sıklığı normal popülasyondan çok daha yüksek bulunmuştur (47).

Hipermetropi: Hipermetropik gözlerin akut açı kapanması glokomu geliştirme riskleri daha yüksektir (47).

Diyabet: Glokom gelişme riski, diyabetiklerde ve pozitif glukoz tolerans testi olanlarda normal popülasyondan 3 kat daha fazladır (48). Glokomun 10 yıllık

insidansı diyabetin erken başladığı kişilerde % 3,7 , geç başlayan ve insülin kullanmayanlarda % 6,9 , insülin kullananlarda ise % 11,8 olarak saptanmıştır (49).

Sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler-hematolojik bozukluklar: 60 yaş altı hipertansiyonlu hastalar glokomdan korunurken bu yaş üstündekilerde ters etki gösterdiği ve durumu hızlandırdığı belirlenmiştir (50). Başlangıçta hipertansiyon perfüzyon artışı yaparken, belli bir süre sonra mikrovasküler harabiyet sonucu optik sinirdeki perfüzyonun bozulmasına neden olmaktadır (50).

Migren ve vazospazm: Kan damarlarındaki periyodik vazokonstrüksiyon ile oluşan iskeminin glokomatöz hasarı başlattığı kabul edilmektedir (51).

Optik sinir başı görünümü: Önemli bir glokom göstergesidir. Optik diskteki cup/disk oranı ne kadar büyükse görme alanı kaybı da o kadar fazla olur. Glokom hasarı oluşması için cup/disk oranı bir risk faktörüdür.

2.2. GLOKOMDA TIBBİ TEDAVİ

Göz içi basıncının düşürülmesi, tüm glokom tipleri için geçerli, kanıta dayalı tedavi yaklaşımıdır (52). Glokom tedavisinde genellikle ilk basamak tedavi rejimi GİB'i düşüren topikal ilaçların kullanımınıdır. Topikal antiglokomatöz ilaçlar aköz humör yapımını azaltarak ya da aköz humörün dışa akımını artırarak, GİB'i düşürmektedirler. Çoğu hastada tek başına ilaç tedavisi hastalığın kontrol altına alınmasını sağlayabilmektedir (53).

Glokom tedavisinde ilk yapılması gereken tek molekül-etken madde (monoterapi) içeren antiglokomatöz damla ile GİB'in düşürülmesidir. Fakat hastaların bir kısmında daha başlangıçta veya yaklaşık %60'ında 2. yılın sonunda tek ilaç ile yapılan tedavi yetersiz kalmakta ve çoklu tedaviye ihtiyaç ortaya çıkmaktadır. Glokom ilaçlarının kullanımı, göz içi basıncını düşürerek görme alanı kaybını geciktirmekte ve erken evre glokom hastalarında progresyon riskini %17 azaltmaktadır (54).

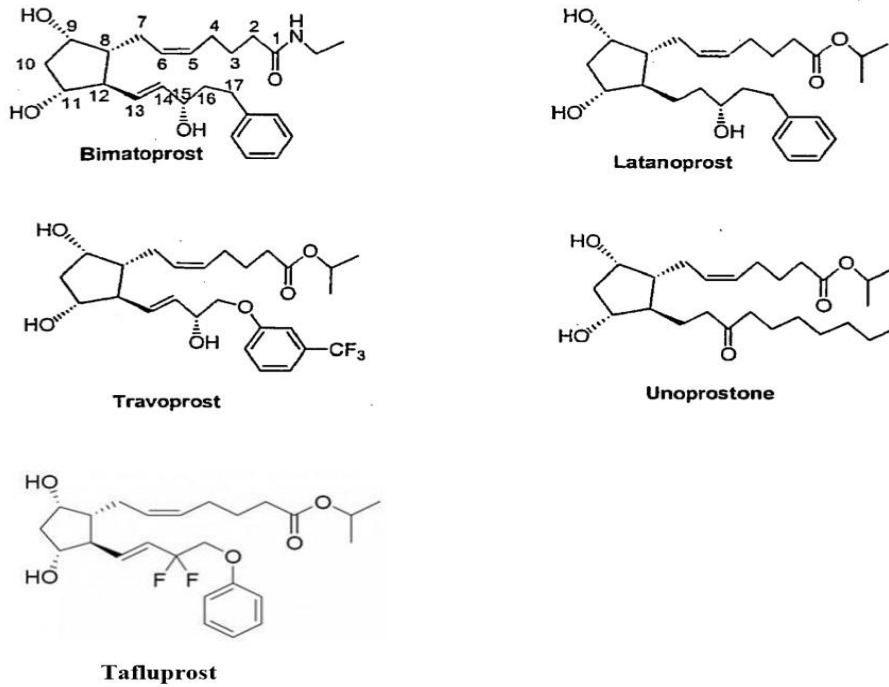
Glokomun tıbbi tedavisinde kullanılan antiglokomatöz ilaçları 6 grup içerisinde toplayabiliriz;

1. Prostaglandin analogları
2. Beta blokerler
3. Sempatomimetikler (alfa 2 agonistler)

4. Parasempatomimetikler
5. Karbonik anhidraz inhibitörleri
6. Hiperozmotik ajanlar

1. Prostaglandin (PG) Analogları

Prostaglandinler, enzimatik yolla yağ asitlerinden köken alan lipid bileşenleri olup, ilk defa 1935 yılında prostat dokusundan izole edilmiştir. Göz travması sonrası farklı PG'ler iris ve siliyer cisimden salınırlar. PGF₂α'nın, göziçi basıncını etkin olarak düşürdüğü bilinmektedir (53). Hipotansif etkisini temel olarak uveoskleral dışa akımı, daha az olarak trabeküler dışa akımı artırarak gösterdiği bilinmektedir (55). Matriks metalloproteinazların regülasyonu ve ekstraselüler matriks bileşenlerinin yeniden yapılanmasını sağlayarak dışa akım yollarının geçirgenliğinde ve direncinde değişiklikler oluştururlar (56). Prostaglandin analogları GİB'i düşürmede en etkili topikal ajanlardır. European Glaucoma Society (EGS) tarafından glokom tedavisinde birinci basamak olarak onaylanmıştır (57). Klinik kullanımı olan 5 adet PG analogu mevcuttur. Bildirilen yan etkileri; konjonktival hiperemi, iris renginde koyulaşma, kirpiklerde uzama ve renk koyulaşmasıdır (58).



Şekil 1. Prostaglandin analoglarının kimyasal yapısı

2.Beta Blokerler(B-Blokörler)

Timolol maleate topikal glokom tedavisinde 1978 yılında FDA onayını almıştır. Oküler etkili beta blokerler, siliyer cisimden aköz humör oluşumunu azaltarak etki ederler. Bu azalma %50 oranına ulaşabilir, ancak GİB düşüşü bu kadar yüksek değildir (%25-28) (53). Aköz dışı akımı üzerinde etkili değildir. Monoterapi olarak ya da kombinasyon tedavilerinde GİB'yi düşürmek amacıyla kullanılırlar. Günde 2 kere kullanımı önerilmektedir (53).

Bronşial astım ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi pulmoner problemleri olan hastalarda kullanımı relatif kontrendikedir. Sinüs bradikardisi, dekompanse kalp yetmezliği, kardiyojenik şok, 2-3. derece atriyoventriküler blok hastalarında kullanımı kontrendikedir. Lokal yan etkileri kornea hassasiyetinde azalma, uygulama sırasında yanma ve kaşınma, kuru göz semptomları, alerjik blefarokonjonktivit ve geçici görme bulanıklığıdır (53).

3.Sempatomimetik İlaçlar (Adrenerjikler)

Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması hümör aköz yapımını azaltmaktadır. Non-selektif adrenerjik agonist ajanlar (alfa ve beta adrenerjik reseptör agonistleri) epinefrin ve dipiverin; selektif ajanlar klonidin, aproklonidin ve brimonidindir.

Brimonidin aköz yapımını azaltarak ve uveoskleral akımı artırarak GİB düşürücü etki göstermektedir. Günde iki kez %0,2 konsantrasyonda kullanılır. Hayvan çalışmalarında brimonidin, nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (59,60). İnsan çalışmalarında brimonidin tedavisi alan hastaların görme alanlarında iyileşme olduğu gözlenmiştir (61,62).

4.Parasempatomimetik İlaçlar (Kolinerjikler)

Asetilkoline benzer etki gösterirler. Asetilkolin, asetilkolin esteraz tarafından sentezlenir ve kolinerjik reseptörlere bağlanır. Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyozis yaparlar. Siliyer kas kontraksiyonu ile uveoskleral dışı akımı artırır (63). Trabeküler ağın açılmasını sağlayarak konvansiyonel yoldan akımın da artmasını sağlarlar (64). Direkt etkili kolinerjikler; pilokarpin ve karbakol, indirekt etkili olanlar; fizostigmin, ekotiyofat, demakaryumdur. Pupiller bloğa bağlı akut açı kapanması glokomunda %1-2

pilokarpin miyotik etkisiyle açığı üzerindeki iris dokusunu geriye çekerek atağın sonlanmasına katkıda bulunur. Günümüzde bu grup ilaçlar uzun süreli glokom tedavisinde yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir.

5.Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Göz dahil pek çok dokuda karbonik anhidraz enzimi bulunur. Ca-II izoenzimi aköz humör yapımı ve GİB kontrolünde etkilidir. Bu enzim gözde temel olarak siliyer cisim, kornea endotel hücreleri ve pigment epitelinden salgılanır. Tüm karbonik anhidraz inhibitörleri siliyer cismin nonpigmente siliyer epitel hücrelerindeki karbonik anhidrazı inhibe ederek aktif aköz humör sekresyonunu azaltır (65). Bu grupta sistemik olarak kullanılan asetozolamid ve topikal olarak kullanılan dorzolamid ve brinzolamid mevcuttur. Topikal uygulama ile ortalama %18'lik bir basınç azalması sağlanmaktadır (66). Oral kullanılan KAİ'nin uzun süreli glokom tedavisinde kullanımı yan etkilerinden dolayı sınırlıdır.

6.Hiperozmotik Ajanlar

Kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradiyent yaratıp vitreustan sıvı çekerek GİB'i düşürürler. Özellikle GİB'in kısa sürede düşürülmesi gereken akut açığı kapanması glokomu gibi durumlarda tercih edilirler. Vitreus dehidratasyonu iris-lens diyafrazını geriye doğru çekerek ön kamarayı derinleştirir ve açığı açar (67).

Gliserol: Günde 1-1,5 g/kg, oral yoldan %50'lik solüsyonlar şeklinde uygulanır. Etkisi 30 dakika içerisinde başlar ve 2-3 saat sürer. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Diyabetik hastalarda kullanımı sakıncalıdır (67).

İzosorbid: Günde 1-1,5 g/kg, oral yoldan %45'lik solüsyonlar kullanılır. Kalori değeri olmadığı için diyabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş GİB düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapabilir (67).

Mannitol: Günde 2-5 mg/kg doz aralığında intravenöz olarak %20'lik konsantrasyonları kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer.

Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir (67).

Üre: Günde 0,5-2 g/kg, intravenöz yoldan uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir (67).

2.3. PREZERVAN MADDELER

Oftalmik preparatların önemli bir komponenti prezervan maddelerdir. Aktif ilacın bozulmasını engelleyerek mikrobiyal üremeyi engellemektedir (68). Çoklu doz içeren şişeler açıldıktan sonra oftalmik preparatın sterilitesinin korunması için prezervan maddelere gereksinim duyulmaktadır (69). Prezervan maddeler olmayan çoklu doz içeren şişelerin günde 2 kere kullanımı ile 1-2 hafta içerisinde kontamine olduğu gösterilmiştir (69).

Benzalkonyum klorür (BAK): Oftalmik preparatlarda en sık tercih edilen prezervan maddedir. Topikal solüsyonlardaki en sık kullanılan konsantrasyonu %0,01 olmakla beraber, %0,004 ile %0,02 arasında farklı uygulamaları da bulunmaktadır (70). Benzalkonyum klorür kuaterner amonyum türevi olan etkili bir antimikrobiyal ajandır. Protein denatürasyonu ile sitoplazmik membranı parçalayarak etki eder. Oküler dokularda birikerek, doz bağımlı hücre ölümünü uyarabilir (69). Sitotoksik etkileri doz bağımlıdır ve daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha uzun süreli kullanımda bu etki artmaktadır (71). En sık görülen yan etkileri konjonktival hiperemi, oküler iritasyon, epitelyal erozyonlar, azalmış gözyaşı üretimi, yüzeysel punktata keratopati, yanma ve kuruluk gibi subjektif yakınmalardır (72).

Benzalkonyum klorürün deterjan özelliği gözyaşı film tabakasının lipid kısmını zarara uğratarak aköz bileşeninde azalmaya ve gözyaşı film kırılma zamanında kısaltmaya neden olur. Ayrıca BAK goblet hücre yoğunluğunda azalmaya neden olarak müsin üretiminde eksikliğe ve gözyaşı film tabakası düzensizliğine yol açar. Bütün bu etkiler glokom hastalarında zaten azalmış bazal gözyaşı sekresyonu üzerine eklenerek oküler yüzey bozukluğuna ait bulgulara neden olur.

Benzalkonyum klorür tipi deterjanlar memeli hücreler tarafından nötralize edilemezler ve yarattıkları iritasyon ile allerjik yanıtı uyarırlar. Benzalkonyum klorür

konjonktivada primer olarak alerjik ve inflamatuvar yanıt uyandırırken ve direk toksik etki ile konjonktiva yüzeyel tabakalarında eksfoliasyonu artırır (73). Konjonktivada subepitelyal kollajen birikimini artırdığı, substansiya propriada inflamatuvar hücre infiltrasyonuna sebep olduğu ve pro-apoptotik etki oluşturduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (74). Benzalkonyum klorürün tek doz kullanımı sonrasında bile bir hafta süresince konjonktiva dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Benzalkonyum klorürün ortaya çıkardığı inflamatuvar hücre yanıtı uzun süreli kullanımlarda fibroblast artışına ve psödopemfigoid tipi subkonjonktival fibrozise yol açmaktadır (75). Uzun süreli BAK kullanımının filtran cerrahi (trabekülektomi) sonrası yara iyileşme sürecini etkileyerek bleb yetmezliğine neden olabildiği bildirilmiştir (76).

Benzalkonyum klorür, gözyaşı üretimi ve stabilitesi üzerinde zararlı etkiler yapmakla beraber kornea üzerine direk sitotoksik etkilerde bulunur. Konsantrasyonu %0,001'den daha az olsa dahi kornea epitelinde bariyer hasarına ve epitel disfonksiyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (76).

Kısa süreli BAK kullanımında bile ön kamarada inflamatuvar reaksiyon oluşmaktadır. Uzun süreli BAK uygulaması, glokom patogenezinde rol alan matriks metalloproteinaz-9 seviyesinde artışa neden olarak glokom prognozunun kötüleşmesine neden olabilmektedir (76).

Uzun süreli prezervan madde kullanımının oküler dokularda meydana getirdiği toksik yükün azaltılması önemlidir. Bu nedenle günümüzde yan etkilerinin daha az olduğu bilinen prezervan maddeleri içeren antiglokomatöz damlalar ile prezervan madde içermeyen tek kullanımlık preparatlara yönelim mevcuttur. Tablo-1'de günümüzde sık kullanılan BAK ihtiva eden antiglokomatöz ilaçların örnekleri yer almaktadır.

Purite: Benzalkonyum klorüre alternatif bir stabilize oksikloro komplekstir (SOC). Bu prezervan madde bakterisid, virusid ve fungusid etki gösterir. Mekanizması tam olarak açıklanamazda hücrelerdeki doymamış yağları ve glutasyonu okside ederek antimikrobiyal etki gösterdiği kabul edilmektedir (77). Stabilize oksikloro kompleks göze damlatıldığı zaman doğal gözyaşı componentleri olan sodyum, klor iyonları, oksijen ve suya dönüşür (78). Brimonidine tartrate (Alphagan P®, %0,005

PURİTE) içeriğinde yer almaktadır. Oküler yüzeylerde BAK'dan daha iyi tolere edilirler.

Poliquad (PQ): Polimerik kuaterner amonyum yapısında bir katyonik antimikrobiyal ajandır. Oküler yüzey üzerinde kullanımı güvenli, BAK'a alternatif bir prezervan maddedir (79,80). Poliquad kontakt suni gözyaşı preparatları, lens solüsyonları ve antiglokomatöz ajanlarda mevcuttur (81,82). Türkiye'de travoprost (Travatan®, 0,01 mg PQ) ve travoprost + timolol maleat kombinasyonu (Doutrav®, 0,01 mg PQ) içeriğinde bulunur.

SofZia: Borat, çinko ve sorbitol içeren oksitleyici bir bileşiktir. Benzalkonyum klorür gibi kuaterner amonyum bileşimidir. Fakat deterjan etkisi göstermez. Memeli oküler epitelyum hücrelerine karşı daha az zararlıdır (71). Travoprost (Travatan Z®) içeriğinde mevcuttur.

Tablo 1. Antiglokomatöz ajanlara ait BAK konsantrasyonları

Brimogut®	%0.15 Brimonidin	0.05 mg/mL BAK
Azopt®	%1 Brinzolamid	0.15 mg/mL BAK
Xalatan®	%0.005 Latanoprost	0.2 mg/mL BAK (%0.02)
Glokoprost®	%0.005 Latanoprost	0.2 mg/mL BAK
Oftagen®	%0.005 Latanoprost	0.4 mg/mL BAK
Lumigan®	%0.03 Bimatoprost	0.05 mg/mL BAK (0.005%)
BetopticS®	%0,25 Betaxolol	0.1 mg/mL BAK
Timoptic®	%0,25 Timolol	0.1 mg/mL BAK
Timosol®	%0,25 veya %0,5 Timolol	0.1 mg/mL BAK
Cosopt®	%2 Dorzolamid+ %0,5 Timolol	0.075 mg/mL BAK
Tomec®	%2 Dorzolamid+ %0,5 Timolol	0.075 mg/mL BAK
Ganfort®	%0.03 Bimatoprost+ %0.5 Timolol	0.05 mg/mL BAK
Azarga®	%1 Brinzolamid+ %0.5 Timolol	0.1 mg/mL BAK

2.4. MEİBOMİAN BEZLERİ ve MEİBOMİAN BEZ DİSFONKSİYONU (MBD)

Meibomian bezler göz kapaklarının tarsal plaklarında yer alan büyük sebace bezlerdir. Bu bezler aktif olarak lipid ve protein sentezler ve sekrete ederler. Glandüler lipitler, gözyaşı filmine yayılır ve kararlılığını destekleyip buharlaşmayı engeller (83).

Diğer sebace bezlerin tersine, meibomian bezlerin kıl folikülleriyle doğrudan teması yoktur. Her meibomian bezi meibositler, lateral kanalcıklar, merkezi bir kanal ve posterior kapak kenarına açılan bir terminal kanalı içeren çok sayıda sekretuar asinustan oluşur. Meibomian bez sayısı ve hacmi üst kapakta alt kapaktan çoktur ancak üst ve alt göz kapaklarının gözyaşı filmine rölatif fonksiyonel katkısı belirlenememiştir (83). Ayrıca bu bez için kök hücrelerin kaynağı bilinmemektedir (83).

Meibomian bezleri yoğun innervasyona sahiptir ve fonksiyonları androjenler, östrojenler, progesterinler, retinoik asit, büyüme faktörleri ve nörotransmitterler tarafından düzenlenir. Bezler karmaşık ve tam anlaşılmayan bir süreçle polar ve nonpolar lipitler üretir. Bu lipitler holokrin bir süreçle kanallar içine verilir. Kapağa meibum iletimi kapak hareketi sırasındaki kas kasılmasıyla gerçekleşir (83).

Meibomian bez disfonksiyonu, terminal kanalın keratinize hücre materyali içeren sertleşmiş opak meibum nedeniyle tıkanması sonucu gelişir. Bu tıkanma ise kanal epitelinde hiperkeratinizasyon ve artmış meibum viskozitesine yol açar. Bu tıkaçıcı süreç; yaş, cinsiyet ve hormon bozuklukları gibi endojen faktörlerden ve ayrıca topikal ilaçlar gibi ekzojen faktörlerden etkilenir. Tıkanma bez içinde kistik dilatasyon, meibosit atrofisi, bez kaybı ve sekresyonda azalmaya yol açar. Meibomian bez disfonksiyonunun sonucu, kapak kenarı ve gözyaşı filminde azalmış meibumdur. Gözyaşına yetersiz lipid salgılanımı sonucu, gözyaşı filminde artmış evaporasyon, hiperosmolarite ve stabilitenin azalması, kapak kenarında artmış bakteriyel üreme, evaporasyona bağlı kuru göz ve oküler yüzey İnflamasyonu ve hasarı görülür (83).

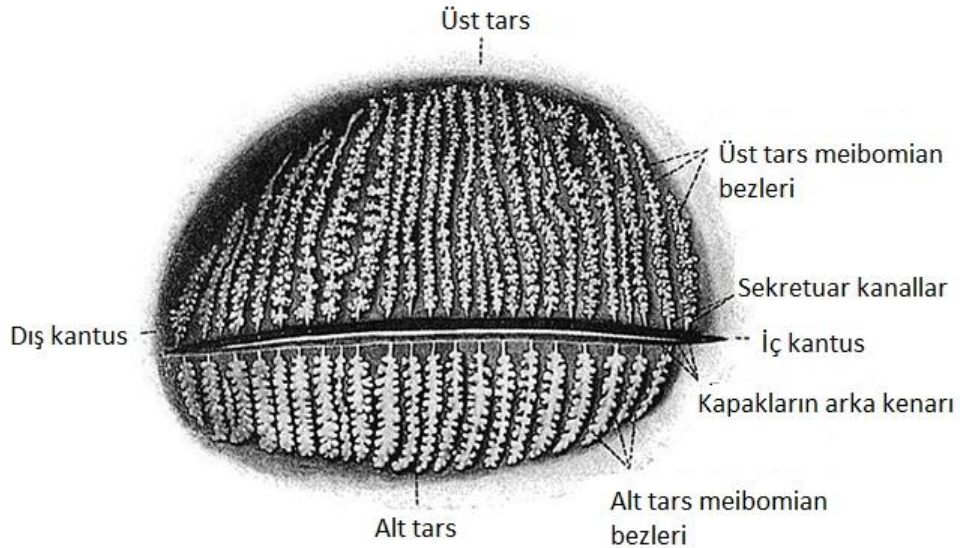
Meibomian bez disfonksiyonu etyolojisi aköz eksikliğine bağlı kuru göz hastalığından farklı olabilse de bu iki durumda da oküler yüzey tahrişi ve görmenin dalgalanması, değişmiş gözyaşı filmi stabilitesi ve olası oküler yüzey bozulması gibi birçok klinik özellik görülebilmektedir.

Bildirilen MBD prevalansı büyük değişiklik gösterir. Meibomian bez disfonksiyonunun Asya popülasyonlarında prevalansı farklı popülasyon tabanlı

çalışmalarda %46,2 ile 69,3 arasında ve diğer ırlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Aksine beyaz ırkta prevalans %3,5 ile %19,9 arasında olduğu bildirilmiştir (84).

Çeşitli oftalmik, sistemik ve ilaçla ilgili faktörler MBD patogenezinde rol oynar. Oftalmik faktörler arasında; anterior blefarit, kontakt lens kullanımı, demodex folliculorum ve kuru göz hastalığı vardır. Meibomian bez disfonksiyon hastalığını destekleyebilecek sistemik faktörler arasında; androjen eksikliği, menapoz, yaşlanma, Sjögren sendromu, hiperkolesterolemi, psöriazis, atopi, rozasea, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisi vardır. Meibomian bez disfonksiyonu patogeneziyle ilişkili ilaçlar arasında antiandrojenler, postmenapozal hormon tedavisi (östrojen ve progesteronlar), antihistaminikler, antidepresanlar ve retinoidler yer alır (83).

Meibomian bez disfonksiyonu olan hastalarının ön segment muayenesinde alt kapak kenarında köpüklü sekresyon, gözyaşı kırılma zamanında kısılma, tarsal ve bulbar konjonktivada kızarıklık, tarsta papiller reaksiyon, göz kapağı kenarında düzensizlik, telenjiektazi, meibomius bez orifislerinde tıkanıklık görülebilir. Oküler yüzey semptomları veya MBD morfolojik kapak bulguları olan hastalarda, meibomian bez salgı kalitesini görmek ve MBD şiddetini belirlemek üzere alt/üst kapakların orta (\pm nazal) üçte birlik kısmına parmakla basınç uygulanarak değerlendirilmelidir (83).

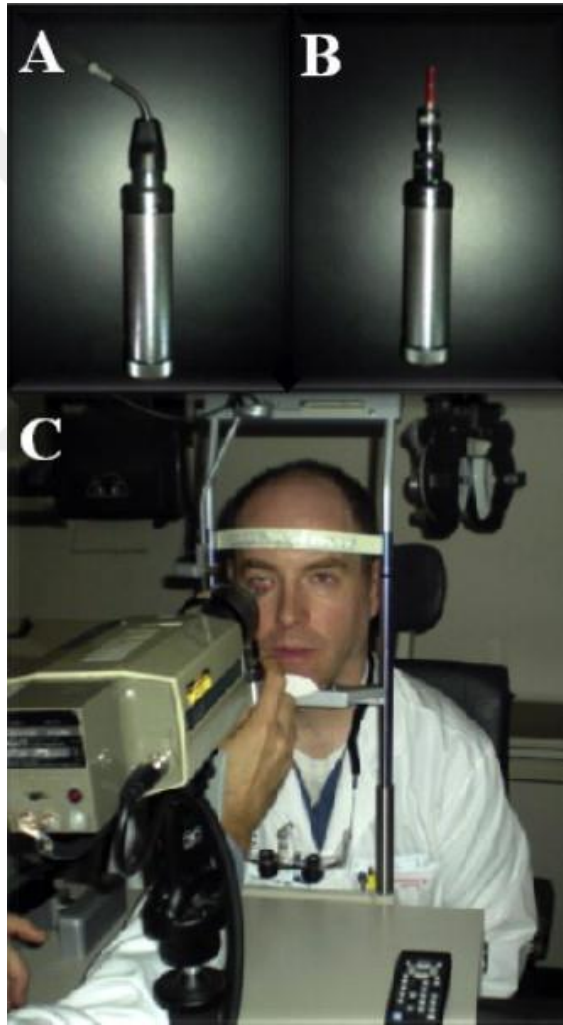


şekil 2. Üst ve alt kapak meibomian bezlerin yapısı (85).

2.4. MEİBOGRAFI

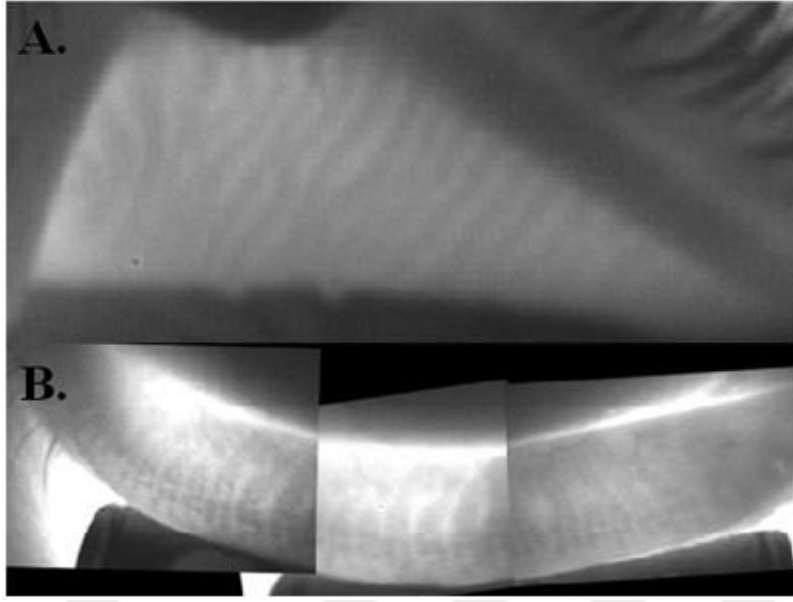
Meibografi ile göz kapaklarının cilt tarafından illuminasyonu yoluyla meibomian bezlerinin (MB) yapısının siluet içinde görülmesini sağlar ve böylece morfolojik anormallikleri tespit edebilir (86). Normal meibomian bezleri, üzüm benzeri kümeler halinde hipoillüminesan olarak görünür (87). Meibografi, 35 yıl önce özellikle meibomian bezlerinin morfolojisini *in vivo* gözlemek amacıyla geliştirilen bir görüntüleme çalışmasıdır (88). Meibografi ilk kez 1977'de kızılötesi fotoğraflamada biyomikroskop üzerinde meibomian bezlerini aydınlatmak için meibomian kanallarına floresein verip UV Woods ışığını da kullanan Tapie tarafından tanımlanmıştır (88). 1991'de Mathers ve ark. (89) kronik blefaritli hastaların meibomian bezlerinde değişiklik olduğunu, meibomian bezlerinin kızılötesi fotoğraflama ile "meibografi" olarak nitelendiren ilk kişidir. Son zamanlarda, hastaya temas etmeden meibomian bez yapılarının incelenmesini sağlayan kızılötesi bir meibografi sistemi geliştirilmiştir (90). Non-kontak teknikte kamera ve kızılötesi ışık kaynağı meibografi prosedürü sırasında hastaya temas etmez. Bu teknik ilk defa 2008'de Arita ve ark. (90) tarafından uygulanmıştır.

Şu anda ticari olarak temin edilebilen non-kontak meibografi cihazlar: yarıklı lamba biyomikroskobuna eklenmiş BG-4M / DC-4 (Topcon, Tokyo, Japonya) (90); Meibom Pen (Japonya Focus Corporation, Tokyo, Japonya) (91); the Eye Top Topographer, Sirius Scheimpflug Kamerası ve Cobra Fundus Kamerası (CSO, Floransa, İtalya ve bon Optik Vertiebs gmbH, Lübeck, Almanya) ve Keratograf 5M'dir (Oculus, Wetzlar, Almanya) (92). Bu sistemlerin meibomian bezlerde atrofi, kısalma, dilatasyon ve distorsiyon gibi morfolojik değişiklikleri tespit ettiği gösterilmiştir.

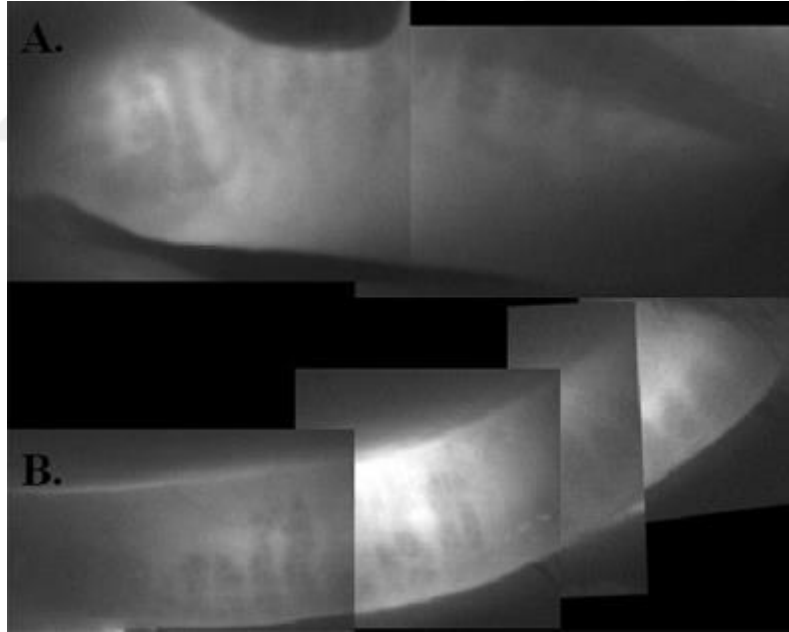


Şekil 3. Kızılötesi kontak meibografi

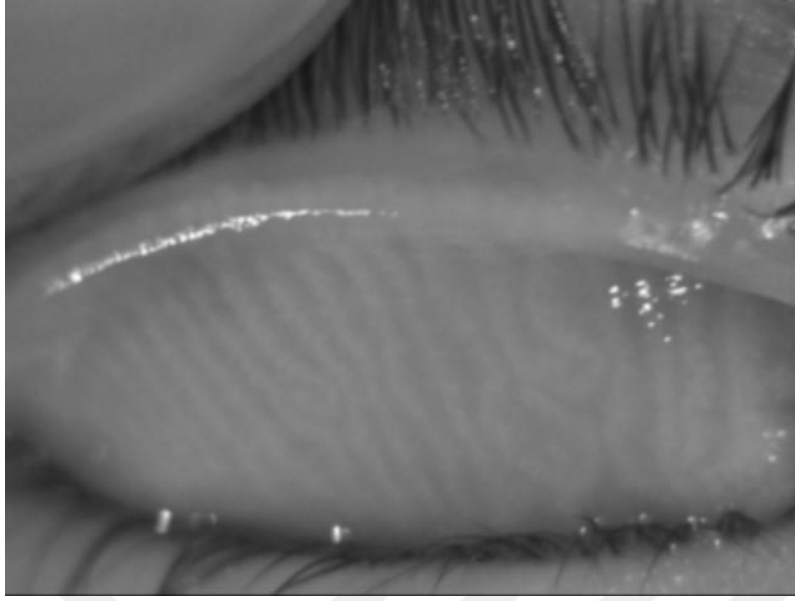
A) T-şeklinde sonlanan alt kapak probu. B) Üst kapak Lineer probu.C) Kızılötesi kamera ile alt kapak eversiyonu ve transillüminasyonu sayesinde kayıt yapılır (87,88).



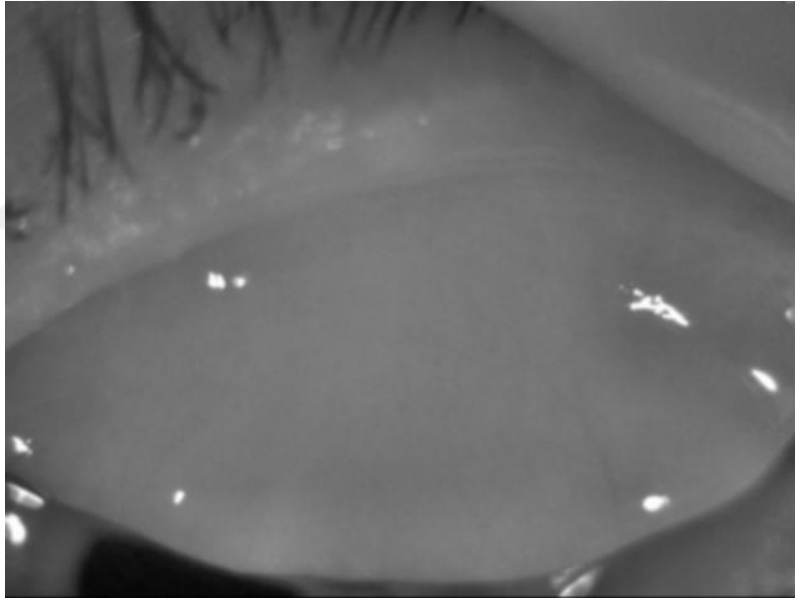
Şekil 4. Kontak kızılötesi meibografide normal kapak görünümleri;
A) Normal üst kapak B) Normal alt kapak görünümü (87,88,93).



Şekil 5. Kontak kızılötesi meibografide kapaklarda bez kaybının görünümü
Üst kapağı içeren meibomian bez disfonksiyonu; bezlerde kısalma ve kayıp mevcut (A) ve alt kapakta meibomian bez disfonksiyonu; bezlerde kısalma ve kayıp mevcut (B)(87,88).



Şekil 6. Non-kontak kızılötesi meibografide normal üst kapak görünümü



Şekil 7. Non-kontak kızılötesi meibografide üst kapakta total meibomian bez kaybı (Derece 4)

Meibografi ile elde edilen meibomian bez görüntüleri değerlendirilerek, bez alanlarının toplam alana oranlanmasıyla yüzde (%) olarak meibo-skor değeri elde edilmektedir. Meiboskor oranı arttıkça bez kayıp oranı da artmaktadır. Yüksek meiboskoru o alanda fazla sayıda meibomian bez kaybının olduğunu göstermektedir.

Meiboderece ise meiboskor sonucu yüzde olarak elde edilen değerlerin belirli yüzdelik dilimlere (Derece 0= %0-10, Derece 1= %10-25, Derece 2= %25-50, Derece 3= %50-75 Derece 4= %75≤) ayrılarak derecelendirilmesidir (94).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göz Hastalıkları Kliniği glokom bölümünde takipli olan, en az 12 aydır tek veya çoklu etken maddeli antiglokomatöz topikal damla kullanan, Aralık 2017 – Ağustos 2018 arasında kontrol muayeneleri için glokom polikliniğine başvuran hastalar retrospektif olarak incelendi ve çalışmaya dâhil edildi. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 05.09.2019 tarihli 75 sayılı kararı ile onay alındı.

Anterior ve/veya posterior blefariti (meibomian bez disfonksiyonu) olan, daha önce blefarit tanısı nedeniyle tedavi alan, glokom cerrahisi geçirmiş, kontakt lens kullanan, ileri derece kuru gözü olan, koruyucu madde içeren gözyaşı damlası kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Demografik Özellikler

Hastaların anamnezinde; cinsiyet, yaş, ırk/bölge, glokom tipi, kullanılan antiglokomatöz ilaçların etken maddeleri, topikal antiglokomatöz ilaç kullanım süresi, oküler hastalık ve cerahi öyküsü, sistemik hastalık öyküsü sorgulandı.

3.2. Aktif Şikayet Varlığı

Aktif şikayet varlığına dair 14 şikayet sorgulandı; göz yorgunluğu, akıntı, yabancı cisim hissi, kuruluk hissi, yapışkanlık hissi, ağrı, ışığa hassasiyet, aşırı yaşarma, kaşıntı, ağırlık hissi, çok fazla göz kırpma, rahatsızlık hissi, kızarıklık, klinik şalazyon/hordeolum öyküsü (22). Bu şikayetler için 0-14 arasında puanlama yapıldı.

3.3. Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDI) Skoru

Hastalara oküler yüzey hastalık indeksi anketi [Ocular Surface Disease Index (OSDI)© Allergan Inc., Irvine, Calif] uygulandı (Şekil.8). OSDI anketine göre skorlama yapıldı.

OSDI SKORU						
Aşağıdaki 12 soruyu hastanıza sorunuz ve hastanızın verdiği her cevap için uygun rakamı daire içine alarak işaretleyiniz. Daha sonra yanlarındaki değerlendirmeyi 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 yada 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 cevapların alt toplamı					A	
* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapılmalıdır.						
GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?						
	Her zaman	Sıklıkla	Ara sıra	Nadiren	Hiçbir zaman	Geçersiz
6. Uzun süreli okuma	4	3	2	1	0	Okunmuyor
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					B	
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					C	
D için A, B ve C'yi toplayınız (D= Cevaplanan tüm sorular için toplam skor)					D	
Cevaplanan toplam soru sayısı Geçersiz olarak cevaplanan soruları eklemeyiniz)					E	
OSDI= (Dx25)/E						

Şekil 8. Oküler yüzey hastalık indeksi anketi [OcularSurfaceDisease Index (OSDI© AllerganInc., Irvine, Calif)]

3.4. Non-invaziv Beak-Up Time (NIBUT) İlk Kırılma Zamanı ve Ortalama Kırılma Zamanı

Hastalara non-invaziv kızılötesi meibografi cihazı (Sirius kornea topografi cihazına kombine edilmiş meibografi görüntüleme modülü ve phoneix yazılımı (CSO, Floransa, İtalya) (95)) ile çekim yapıldı. Hastalar oturur pozisyonda, karanlık bir ortamda alnı ve çenesi cihaz üzerinde uygun pozisyonda yerleştirildi ve cihaz içindeki ışığa baktırılması sağlandı. Non-invaziv gözyaşı filmi ilk kırılma zamanı ve ortalama kırılma zamanı için üç kez ardışık ölçüm alındı. Bu ölçümlerin ortalaması alınarak kaydedildi.

3.5. Superfisyal Punktat Keratopati (SPK)

Hastaların blefarit ve/veya meibomian bez disfonksiyonu açısından biyomikroskopik muayenesi yapıldıktan sonra hastalara topikal %2'lik fluorescein damla damlatılarak superfisyal punktat keratopati (SPK) varlığı (yokluğu 0, varlığı 1 olarak puanlandı) araştırıldı.

3.6. Schirmer Testi

Topikal anestezişiz Schirmer testi yapıldı. Schirmer şeritleri, 5x35 mm, (Whatman filtrekağıdı No. 41), alt kapağın 1/3 orta ve temporal birleşme yerindeki alt konjonktival forniksine yerleştirildikten sonra 5 dakika beklendi ve filtre kağıdındaki ıslanma miktarı mm olarak ölçüldü.

3.7. Meiboskor

Hastalara non-invaziv kızılötesi meibografi cihazı (Sirius kornea topografi cihazına kombine edilmiş meibografi görüntüleme modülü ve phoneix yazılımı (CSO, Floransa, İtalya) (95)) ile çekim yapıldı. Hastalar oturur pozisyonda, karanlık bir ortamda alnı ve çenesi cihaz üzerinde uygun pozisyonda yerleştirildi. Daha sonra ölçümü yapan kişi tarafından üst kapaklar evertte edilerek, meibomian bezlerin

fotoğraflanması yapıldı. Fotoğraflar üzerinden Phoneix yazılımı ile meibomian bezlere ait kaybın yüzde olarak skorlaması yapıldı (95).

3.8. Meiboderece

Meiboskor yüzde değerlerine göre Phoneix yazılımında belirlenmiş otomatik derecelendirme sistemi ile meibomian bez kaybı derecelendirmesi yapıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Meibomian Bezlerin Kayıp Derecelendirilmesi (Phoneix Yazılımına göre) (94)

Derece 0	<10
Derece 1	$10 \leq <25$
Derece 2	$25 \leq <50$
Derece 3	$50 \leq <75$
Derece 4	$75 \leq$

Hastalar kullandıkları antiglokomatöz ajanın etken madde sayısına göre 3 gruba ayrıldı. Gruplar:

Grup 1: Tek etken madde ilaç kullananlar

Grup 2: İki etken madde ilaç kullanan hastalar

Grup 3: Üç ve üstü etken madde ilaç kullanan hastalar

Tüm ölçüm ve muayeneler tek göz hekimi tarafından yapıldı. Her iki gözü de çalışmaya uygun olan hastalarda ve kontrol grubunda güvenilirlik açısından yüksek olan sağ gözler çalışmaya dâhil edildi. Hastaların ilaç kullanım süreleri ay cinsinden kaydedildi. Benzer yaş, cinsiyet dağılımı içeren ve dahil edilme kriterlerine uygun kişiler kontrol grubuna alındı.

3.9. İstatistiksel Analiz+++

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (Statistical Programme Social Sciences) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde kalitatif (nitel) veriler için frekansları ve yüzdeleri verilmiştir. Kantitatif (nicel) tanımlayıcı istatistiksel methodlar normal dağılan verilerde ortalama, standart sapma kullanılırken normal dağılmayan verilerde medyanve genişlikleri verilmiştir. Normal dağılan verilerin tespitinde Kolmogrow Smirrov testi uygulanmıştır. Verilerin karşılaştırılmasında kategorik (nitel) veriler için kullanılan ki kare testi kullanılmıştır. Nicel verilerin karşılaştırılmasında 2 gruptan oluşan verilerde normal dağılım gösterenlerde Student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Üç gruptan oluşan verilerde normal dağılım göstermeyenlerde ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kruskal-Wallis testinde anlamlı farklılık çıkan gruplarda farklılığın hangi iki grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığını belirlemek için Conover Iman çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Nicel verilerin arasındaki ilişki için Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel hesaplamalar, %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 104 katılımcının 78'i (%75,0) antiglokomatöz ilaç kullanırken 26'sı (%25,0) ilaç kullanmamaktadır. Tüm katılımcıların yaş ortalaması $62,72 \pm 13,67$ yıl (18-91) olup hastaların 48'i (%46,2) erkek, 56'sı (%53,8) kadın idi. Antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların ve kontrol grubu katılımcılarının demografik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

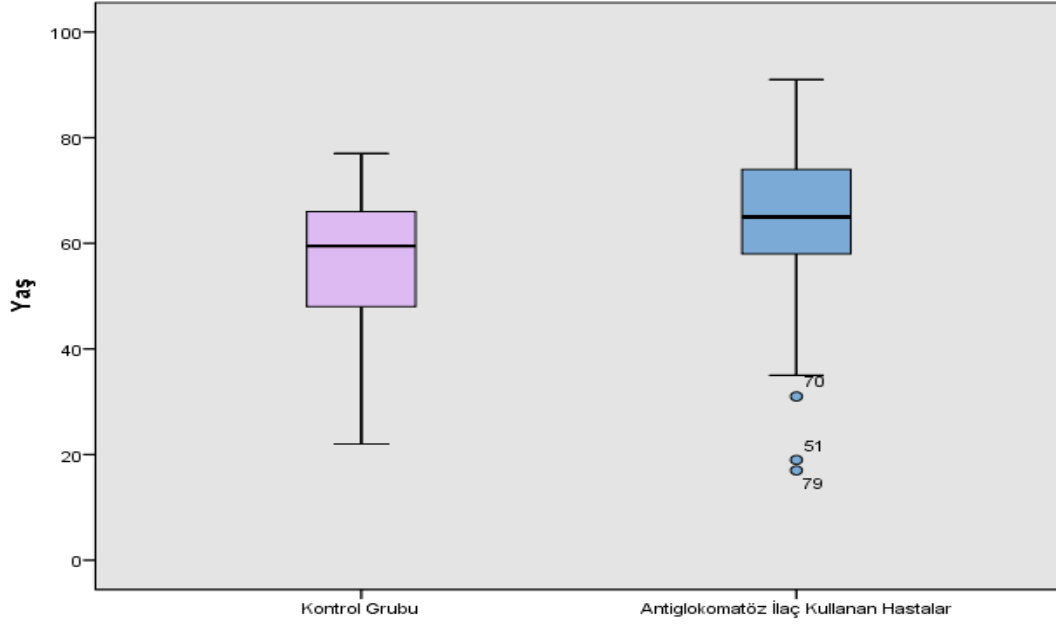
Antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların %55,1'i (43/78) kadın, %44,9'u (35/78) erkek iken kontrol grubundaki hastaların %50'si (13/26) kadın %50'si (13/26) erkeklerden oluşmaktadır. Gruplar arasında hastaların cinsiyeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,650$). Antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların yaş ortalaması ($63,95 \pm 14,49$ yıl), kontrol grubuna ($59,04 \pm 10,24$ yıl) göre daha yüksektir ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,113$) (Grafik-1). Çalışmaya alınan hastaların ortalama ilaç kullanım süresi $94,71 \pm 80,46$ ay idi (12-456 ay). Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda ve kontrol grubunda oküler hastalık mevcut değildir. Sistemik hastalıklar antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların %75,6'sında (59/78), kontrol grubunda ise %46,2'sinde (12/26) mevcuttu ve gruplar arasında sistemik hastalık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,005$). Sistemik hastalıklar açısından kontrol grubunda en sık izlenen hastalıklar %16,7 olguda (2/26) diyabetes mellitus, %16,7 olguda (2/26) hipertansiyon ve diyabetes mellitus, %16,7 olguda (2/26) hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hipotiroidi idi. Antiglokomatöz ilaç kullanan tüm hastalar ele alındığında en sık izlenen sistemik hastalık %19,2(15/78) ile hipertansiyon idi. Antiglokomatöz ilaç kullananların %30,8'inde (24/78) geçirilmiş oküler cerrahi mevcut iken, kontrol grubunda ise hiçbir olguda geçirilmiş oküler cerrahi mevcut değildi ($p=0,001$).

Tablo 3. Olguların Demografik Özellikleri

	Kontrol Grubu (n:26)	Antiglokomatöz İlaç Kullanan Hastalar (n:78)	Test istatistiği	P değeri
Katılımcı sayısı	26	78		
Yaş (yıl)	$59,04 \pm 10,24$	$63,95 \pm 14,49$	-1,598	0,113
Cinsiyet				
Erkek	13(50,0%)	35(44,9%)	0,206	0,650
Kadın	13(50,0%)	43(55,1%)		
İlaç Kullanım Süresi (ay)	-	$94,71 \pm 80,46$	-	-
Sistemik Hastalıklar	12 (46,2%)	59 (75,6%)	7,827	0,005
Geçirilmiş Oküler Cerrahi	-	24 (30,8%)	10,400	0,001

Nicel veriler \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) ile değerlendirilirken nitel veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 2 gruptan oluşan nicel verilerde student t testi, nitel verilerde ise khi kare testi kullanılmıştır.

Grafik 1. Olguların Yaş Dağılımı



Hastalar kullandıkları antiglomatöz etken maddesine göre gruplara ayrıldı;

1. Grup; tek etken madde içeren antiglomatöz topikal damla kullanan 26 hastanın 26 gözü,
2. Grup; iki çeşit etken madde içeren antiglomatöz topikal damla kullanan 26 hastanın 26 gözü,
3. Grup; üç ve üzeri etken madde içeren antiglomatöz topikal damla kullanan 26 hastanın 26 gözü (hastaların 18'i üç etken madde, 8'i dört etken madde ilaç kullanmaktadır)

Kontrol grubu; 26 katılımcının 26 gözü çalışmaya dâhil edildi.

Tek etken madde içeren ilaç kullanan hastalar en çok (%61,5'i) Prostaglandinanalöğü (PGA), iki etken madde içeren ilaç kullanan hastalar en çok (%42,3'ü) Karbonik Anhidraz İnhibitörü (KAİ) + β eta-blokör, üç ve üzeri madde içeren ilaç kullanan hastalar en çok (%30,8'i) KAİ + β eta-blokör + PGA + Alfa 2-Agonist etken maddelerini içeren antiglomatöz topikal ilaçları kullandığı izlendi (Tablo-4).

Tablo 4. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Etken Madde Türleri

	Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	n	%	n	%	n	%
Alfa 2-Agonist (α 2-Agonist)	5	19,2%	-	-	-	-
Beta-Blokör(β -blokör)	3	11,5%	-	-	-	-
Prostaglandin Analogu (PGA)	16	61,5%	2	7,7%	-	-
Karbonik Anhidraz İnhibitörü (KAİ)	2	7,7%	-	-	-	-
β -blokör + PGA	-	-	3	11,5%	-	-
KAİ + β -blokör	-	-	11	42,3%	-	-
KAİ + β -blokör + α 2-Agonist	-	-	1	3,8%	9	34,6%
β -blokör + PGA + α 2-Agonist	-	-	-	-	2	7,7%
KAİ + β -blokör + PGA	-	-	1	3,8%	5	19,2%
KAİ + β -blokör + PGA + α 2-Agonist	-	-	2	7,7%	8	30,8%
KAİ + PGA	-	-	3	11,5%	-	-
PGA + α 2-Agonist	-	-	3	11,5%	-	-
KAİ + PGA + α 2-Agonist	-	-	-	-	2	7,7%

Nitel veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir.

Tek etken madde içeren ilaç kullanan hastaların %76,9'u, iki etken madde içeren ilaç kullanan hastaların %65,3'ü, üç ve üzeri madde içeren ilaç kullanan hastaların %46,1'i Primer Açık Açılı Glokoma sahipti (Tablo-5).

Tablo 5. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Glokom Tipleri

Glokom Tipi	Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç Ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	n	%	n	%	n	%
Primer Açık Açılı Glokom	20	(76,9%)	17	(65,3%)	12	(46,1%)
Primer Açık Kapanması Glokomu	2	(7,6%)	3	(11,5%)	2	(7,6%)
Psödoeksfoliasyon Glokomu	2	(7,6%)	4	(15,3%)	9	(34,6%)
Pigmenter Glokom	1	(3,8%)	1	(3,8%)	1	(3,8%)
Juvenil Glokom	1	(3,8%)	1	(3,8%)	1	(3,8%)
Travmatik Glokom	-	-	-	-	1	(3,8%)

Nitel veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar etken madde kullanımına göre sınıflandırıldığında, demografik verileri Tablo-6'da gösterilmiştir. Hastalar yaşlarına göre değerlendirildiğinde en yüksek yaş ortalamasına sahip grubun tek etken madde ilaç kullanan hastalar olduğu (64,54±12,8 yıl) en düşük yaş ortalamasına sahip grubun da kontrol grubu olduğu (59,04±10,24 yıl) belirlenmiştir. Yapılan analiz sonuçlarına göre tüm ikili karşılaştırmalarda gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p=0,446). Hastalar cinsiyet açısından değerlendirildiğinde tek etken madde ilaç kullanan grupta hastaların %69,2'si (18/26) kadın, %30,8'i (8/26) erkek, iki etken etken madde ilaç kullanan grupta hastaların %53,8'i (14/26) kadın, %46,2'si (12/26) erkek, üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan grupta hastaların %42,3'ü (11/26) kadın, %57,7'si (15/26) erkek idi. En çok kadın oranının %69,2 (18/26) ile tek etken madde ilaç kullanan hasta grubunda, en çok erkek oranının ise %57,7 (15/26) ile üç ve üzeri etken madde kullanan hasta grubunda yer aldığı izlenmiştir. Tüm ikili gruplar arasında istatistiksel olarak cinsiyet açısından anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,259). Gruplar ilaç kullanım sürelerine göre değerlendirildiğinde, en yüksek ilaç kullanım süresi tek etken madde içeren ilaç kullanan hastalarda 105,96±71,0 ay iken en düşük ilaç kullanım süresi üç ve üzeri ilaç kullanan hastalarda 74,54±63,09 ay olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda yer alan hastalarda kullanılan ilaçtaki etken madde sayısı arttıkça ilaç kullanım süresi düşmektedir. Ancak tüm ikili gruplar arasında ilaç kullanım süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p=0,195). Tek ve iki etken madde içeren ilaç kullanan hastaların tamamı her iki gözüne, üç ve üzeri etken madde içeren ilaç kullanan hastaların ise %84,6'sının iki gözüne %15,4'ünün ise sadece sağ gözüne antiglokomatöz topikal ilaç kullandığı saptandı. Antiglokomatöz ilaç kullanan tüm hastalarda geçirilmiş oküler cerrahi oranı %30,8'dir (24/78). Gruplar arasında ise en yüksek oküler cerrahi oranı üç ve üzeri etken madde kullanan hastalarda %38,5 (10/26) iken kontrol grubunda oküler cerrahi geçiren hasta bulunmamaktadır. Gruplar arasında geçirilmiş oküler cerrahi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p=0,004) (Tablo-6).

Tablo 6. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Demografik Özellikleri

	Kontrol Grubu	Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	Test istatistiği	P değeri
Katılımcı sayısı	26	26	26	26		
Yaş (yıl)	59,04±10,24	64,54±12,8	64,27±15,98	63,04±15,03	0,895	0,446
Cinsiyet						
Erkek	13 (50,0%)	8 (30,8%)	12 (46,2%)	15 (57,7%)	4,024	0,259
Kadın	13(50,0%)	18 (69,2%)	14 (53,8%)	11 (42,3%)		
İlaç Kullanım Süresi (ay)	-	105,96±71,0	103,62±101,39	74,54±63,09	3,272	0,195
Göz Lateralitesi						
Sağ		-	-	4 %15,4		
Sol		-	-	-		
Bilateral		26	26	22 %84,6		
Geçirilmiş Oküler Cerrahi	-	5 (19,2%)	9 (34,6%)	10 (38,5%)	13,433	0,004

Nicel veriler \bar{X} (Ortalama) ± SS (Standart Sapma) ile değerlendirilirken nitel veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 2 gruptan oluşan nicel verilerde normal dağılım gösterenlerde one-way anova testi, normal dağılım göstermeyenlerde kruskal wallis, nitel verilerde ise khi kare testi kullanılmıştır.

İlaç kullanan tüm hasta gruplarında en sık geçirilmiş cerrahi türü katarakt cerrahisidir. Tek etken madde ilaç kullanan grupta hastaların %100'ü (5/5), iki etken madde ilaç kullanan grupta %77,8'i (7/9), üç ve üzeri ilaç kullanan grupta %90,0'ı (21/24) katarakt cerrahisi geçirmiştir. Antiglokomatöz ilaç kullanan hasta gruplarından tek etken madde içeren ilaç kullanan hastaların %19,2'si (5/26), iki etken madde içeren ilaç kullanan hastaların %34,6'sı (9/26) ve üç ve üzeri madde içeren ilaç kullanan hastaların ise %38,5'i (10/26) oküler cerrahi geçirmiştir. İki etken madde içeren ilaç kullanan hastalarda ve üç ve üzeri madde içeren ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre oküler cerrahi geçirme oranı anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla p=0,002, p<0,001). İlaç kullanan gruplar arasında ise anlamlı fark görülmedi (p>0,05) (Tablo-7).

Tablo 7. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Oküler Cerrahi Türleri

	Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Oküler Cerrahi								
Yok	21	80,8%	17	65,4%	16	61,5%	54	69,2%
Var	5	19,2%	9	34,6%	10	38,5%	24	30,8%
Test istatistiği	10,400							
P değeri	0,004							
Oküler Cerrahi Türü								
Katarakt Cerrahisi	5	100,0%	7	77,8%	9	90,0%	21	87,5%
Şaşılık Cerrahisi	-		1	11,1%	-		1	4,2%
Katarakt Cerrahisi ve VitreoRetinal Cerrahi	-		-		1	10,0%	1	4,2%
Katarakt ve Oküloplastik Cerrahi	-		1	11,1%	-		1	4,2%

Çalışmaya dahil edilen olgular aktif şikayet puanı açısından incelendiğinde, iki etken madde ilaç kullanan hastalarda aktif şikayet puanı diğer gruplara göre daha yüksek olmakla beraber çoklu karşılaştırmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,007$) (Tablo-8). İkili karşılaştırma sonucunda ise kontrol grubu ile iki etken madde ilaç kullanan hastalar ($p=0,011$) ve üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalar ($p=0,028$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu anlaşılmıştır. Olgular OSDI skoru açısından incelendiğinde, iki etken madde ilaç kullanan hastalarda OSDI skoru diğer gruplara göre daha yüksek olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,003$) (Tablo-8). Gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırma sonucunda kontrol grubu ile iki etken madde ilaç kullanan hastalar ($p=0,009$) ve üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalar ($p=0,007$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu anlaşılmıştır.

Tablo 8. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Aktif Şikayet Puanı ve OSDI Skor Karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
Aktif Şikayet Puanı	2,77	$\pm 2,45$	4,15	$\pm 2,33$	4,65	$\pm 2,50$	4,46	$\pm 2,53$
Test İstatistiği	12,203							
P Değeri	0,007							
OSDI skoru	10,42	$\pm 4,61$	14,85	$\pm 5,58$	15,50	$\pm 7,36$	15,15	$\pm 5,63$
Test İstatistiği	13,810							
P Değeri	0,003							
Veriler değerlendirilirken \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 3 ve üzeri gruptan oluşan verilerde kullanılan nonparametrik test olan kruskal wallis test kullanılmıştır.								

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tek etken madde ilaç kullanan hastalarda NIBUT ilk kırılma zamanı değeri diğer gruplara göre daha düşük olmakla beraber tüm ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,401) (Tablo-9).

Tablo 9. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların NIBUT İlk Kırılma Zamanı Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
NIBUT İlk Kırılma Zamanı	10,19	$\pm 6,53$	7,48	$\pm 6,37$	8,33	$\pm 6,19$	7,58	$\pm 6,11$
Test İstatistiği	2,939							
P Değeri	0,401							
Veriler değerlendirilirken \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 3 ve üzeri gruptan oluşan verilerde kullanılan nonparametrik test olan kruskal wallis test kullanılmıştır.								

Çalışmaya dahil edilen hastalardan tek etken madde ilaç kullanan hastalarda NIBUT ortalama kırılma zamanı değeri diğer gruplara göre daha düşük olmakla beraber tüm ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,239) (Tablo-10).

Tablo 10. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı Değerleri Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		2 Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		3 ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı	12,79	$\pm 4,35$	10,28	$\pm 4,81$	11,28	$\pm 4,71$	10,86	$\pm 4,70$
Test İstatistiği	4,216							
P Değeri	0,239							
Veriler değerlendirilirken \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 3 ve üzeri gruptan oluşan verilerde kullanılan nonparametrik test olan kruskal wallis test kullanılmıştır.								

Tek etken madde içeren ilaç kullanan hastaların %42,3'ü, iki etken madde içeren ilaç kullanan hastaların %15,4'ü, üç ve üzeri madde içeren ilaç kullanan hastaların ise %23,1'i ve kontrol grubundaki hastaların %11,5'inde Superfisyal Punktat Keratopati (SPK) vardır. Gruplar arasında SPK varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p=0,041$) (Tablo-11). Tek etken madde içeren ilaç kullanan hastalarda diğer gruplara oranla SPK varlığı oranı daha yüksektir. Tek etken madde ilaç kullanan hasta grubunda SPK varlığı, kontrol grubu ile iki etken madde ilaç kullanan hasta grubu kıyaslandığında anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,032$).

Tablo 11. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Superfisyal Punktat Keratopati (SPK) Varlığı

		Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Superfisyal Punktat Keratopati Varlığı	Yok	23	88,5%	15	57,7%	22	84,6%	20	76,9%
	Var	3	11,5%	11	42,3%	4	15,4%	6	23,1%
Test İstatistiği	8,233								
P Değeri	0,041								
Nitel veriler sayı (yüzde) ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda khi kare testi kullanılmıştır.									

Schirmer test değeri, iki etken madde ilaç kullanan hastalarda en yüksek iken, üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalarda ise en düşüktür. Ancak gruplar arası karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$) (Tablo-12).

Tablo 12. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Schirmer Testi Karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
Schirmer Testi	10,96	$\pm 3,83$	9,04	$\pm 5,50$	11,50	$\pm 6,58$	8,38	$\pm 4,72$
Test İstatistiği	8,050							
P Değeri	0,055							
Veriler değerlendirilirken \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 3 ve üzeri gruptan oluşan verilerde kullanılan nonparametrik test olan kruskal wallis test kullanılmıştır.								

Üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalarda meibo-skor değeri diğer gruplara göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,118$) (Tablo-13).

Tablo 13. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Meibo-Skor Değerlendirmesi

	Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
Meibo-Skor	25,41	$\pm 13,87$	31,72	$\pm 11,71$	29,13	$\pm 16,76$	35,38	$\pm 17,51$
Test İstatistiği	2,005							
P Değeri	0,118							
Veriler değerlendirilirken \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 3 ve üzeri gruptan oluşan verilerde kullanılan parametrik test olan one way anova test kullanılmıştır.								

Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda meibo-derece ortalamaları açısından yapılan değerlendirmede en yüksek ortalama üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalarda iken en düşük ortalama kontrol grubu hastalarında bulunmuştur. Ancak tüm ikili karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,799$) (Tablo-14).

Tablo 14. Etken Madde Kullanımına Göre Olguların Meibo-Derece Karşılaştırması

	Kontrol Grubu		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar		Test İstatistiği	P Değeri
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$		
Meibo-Derece	1,46	$\pm 0,81$	1,73	$\pm 0,60$	1,65	$\pm 0,89$	1,85	$\pm 0,88$	0,449	0,799
Veriler değerlendirilirken \bar{X} (Ortalama) \pm SS (Standart Sapma) değerleri verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda 3 gruptan oluşan verilerde kullanılan nonparametrik test olan kruskal wallis test kullanılmıştır.										

Kontrol grubu ile antiglokomatöz ilaç kullanan tüm olgular Aktif Şikayet Puanı, OSDI Skoru, NIBUT İlk ve Ortalama kırılma zamanı, Superfisyal Punktat Keratopati varlığı, Schirmer Testi, Meibo-skor ve Meibo-derece değerleri Tablo-15'te karşılaştırıldı. Kontrol grubuna göre aktif şikayet puan ortalaması ve OSDI skoru daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$). Aktif şikayet puanlaması ile OSDI skorlaması sonuçları birbirini destekleyici niteliktedir. Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre NIBUT ilk kırılma zamanı daha düşüktür ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p=0,120$). NIBUT ortalama kırılma zamanının, ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,069$). Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre SPK olanların oranı daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,107$). Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kontrol grubuna göre schirmer test değerleri daha düşüktür ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,056$). Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda meibo-skoru kontrol grubuna göre daha yüksektir. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olmakla birlikte anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,055$). Hem antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda hem de kontrol grubunda en sık Derece 2 bulunmuştur (sırasıyla %46.2, %42.3). Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda meibo-derecesi kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,183$) (Tablo-15).

Tablo 15.Kontrol Grubu ile Tüm Antiglokomatöz İlaç Kullanan Hastaların Karşılaştırılması

	Aktif Şikayet Puanı		OSDI Skor		NIBUT İlk Kırılma Zamanı		NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı		Superfisyal Punktat Keratopati		Schirmer Testi		Meibo-Skor		Meibo-Derece	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	+/-	%	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
Kontrol Grubu (N=26)	2,77	$\pm 2,45$	10,42	$\pm 4,61$	10,19	$\pm 6,53$	12,79	$\pm 4,35$	3/23	11,5/88,5	10,96	$\pm 3,83$	25,41	$\pm 13,87$	1,46	$\pm 0,81$
Anti-glokomatöz ilaç kullanan tüm hastalar (N=78)	4,42	$\pm 2,43$	15,17	$\pm 6,17$	7,80	$\pm 6,15$	10,81	$\pm 4,70$	21/57	26,9/73,1	9,64	$\pm 5,74$	32,08	$\pm 15,55$	1,74	$\pm 0,80$
P değeri	0,001		<0,001		0,120		0,069		0,107		0,056		0,055		0,183	

N: Gruptaki olgu sayısı, \bar{X} : parametre değeri, \pm : standart sapma, +/-: parametrenin varlığı/yokluğu, %: yüzdesel değeri

Çalışmaya dahil edilen hastalarda meibo-skor değeri ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar kontrol grubu ve antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda meibo-skor değeri hiçbir değişkenli anlamlı korelasyona sahip değilken kontrol grubunda meibo-skor ile NIBUT ilk kırılma zamanı ve NIBUT ortalama kırılma zamanı ile negatif yönlü orta derecede korele olduğu anlaşılmıştır. Bu korelasyon kontrol grubunda NIBUT ilk kırılma zamanı ve ortalama kırılma zamanı azaldıkça meibo-skor değerinin arttığını göstermektedir (sırasıyla $p < 0,001$ $r = -0,658$, $p < 0,001$ $r = -0,659$) (Tablo-16).

Tablo 16. Olguların Meibo-Skor değeri ile Aktif Şikayet Puanı, OSDI skoru, NIBUT ilk kırılma zamanı ve NIBUT ortalama kırılma zamanı, Schirmer Testi Arasındaki İlişki

		Meibo-Skor	
		Kontrol Grubu	Antiglokomatöz İlaç Kullanan Hastalar
Aktif Şikayet Puanı	r	0,244	0,067
	p	0,230	0,562
OSDI skoru	r	0,329	0,016
	p	0,101	0,887
NIBUT İlk Kırılma Zamanı	r	-0,658	-0,184
	p	<0,001	0,106
NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı	r	-0,659	-0,026
	p	<0,001	0,819
Schirmer Testi	r	0,021	-0,166
	p	0,919	0,147
r: spearman korelasyon katsayısı			

Kontrol grubu ile Etken Madde Kullanımına Göre ilaç kullanan gruplar, Aktif Şikayet Puanı, OSDI Skoru, NIBUT İlk kırılma zamanı, NIBUT Ortalama kırılma zamanı, Schirmer testi, Meibo-skor değerleri açısından Tablo-17’de karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile tek etken madde ilaç kullanan grup arasında hiçbir parametrede istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Kontrol grubu ile iki etken madde ilaç kullanan grup arasında Aktif Şikayet Puanı ($p=0,011$) ve OSDI skoru ($p=0,009$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Kontrol grubu ile üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan grup arasında Aktif Şikayet Puanı ($p=0,028$) ve OSDI Skoru ($p=0,007$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Tablo 17. Etken Madde Kullanımına Göre Grupların Aktif Şikayet Puanı, OSDI Skoru, NIBUT İlk Kırılma Zamanı, NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı, Schirmer Testi, Meibo-Skoru Karşılaştırılması

	Aktif Şikayet Puanı		OSDI Skoru		NIBUT İlk Kırılma Zamanı		NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı		Schirmer Testi		Meibo-Skor	
	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$	\bar{X}	$\pm SS$
Bir etkenli	4,15	$\pm 2,33$	14,85	$\pm 5,58$	7,48	$\pm 6,37$	10,28	$\pm 4,81$	9,04	$\pm 5,50$	31,72	$\pm 11,71$
Kontrol Grubu	2,77	$\pm 2,45$	10,42	$\pm 4,61$	10,19	$\pm 6,53$	12,79	$\pm 4,35$	10,96	$\pm 3,83$	25,41	$\pm 13,87$
P değeri	0,089		0,081		0,123		0,054		0,064		0,441	
İki etkenli	4,65	$\pm 2,50$	15,50	$\pm 7,36$	8,33	$\pm 6,19$	11,28	$\pm 4,71$	11,50	$\pm 6,58$	29,13	$\pm 16,76$
Kontrol Grubu	2,77	$\pm 2,45$	10,42	$\pm 4,61$	10,19	$\pm 6,53$	12,79	$\pm 4,35$	10,96	$\pm 3,83$	25,41	$\pm 13,87$
P değeri	0,011		0,009		0,309		0,240		0,825		0,812	
Üç ve üzeri etkenli	4,46	$\pm 2,53$	15,15	$\pm 5,63$	7,58	$\pm 6,11$	10,86	$\pm 4,70$	8,38	$\pm 4,72$	35,38	$\pm 17,51$
Kontrol Grubu	2,77	$\pm 2,45$	10,42	$\pm 4,61$	10,19	$\pm 6,53$	12,79	$\pm 4,35$	10,96	$\pm 3,83$	25,41	$\pm 13,87$
P değeri	0,028		0,007		0,213		0,178		0,060		0,089	

Sadece üç ve üzeri madde ilaç kullananlarda, ilaç kullanım süresi ile meibo-skor arasında pozitif orta derecede korelasyon bulunmaktadır ($p=0,024$ $r = 0,441$). Üç ve üzeri antiglokmatöz ilaç kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi arttıkça meibo-skor değeri artmaktadır. Dolayısıyla meibomian bez kaybı artmaktadır (Tablo-18).

Tablo 18. Etken Madde Kullanımına Göre Gruplar Arası İlaç Kullanım Süresi ile Aktif Şikayet Puanı, OSDI skoru, NIBUT İlk kırılma zamanı ve Ortalama kırılma zamanı, Schirmer Testi ve Meibo-Skor değeri Arasındaki İlişki

		Tek Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	İki Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar	Üç ve Üzeri Etken Madde İlaç Kullanan Hastalar
Aktif Şikayet Puanı	r	0,209	0,006	0,041
	p	0,306	0,977	0,842
	n	26	26	26
OSDI skoru	r	0,136	0,142	-0,081
	p	0,506	0,490	0,696
	n	26	26	26
NIBUT İlk Kırılma Zamanı	r	0,006	-0,099	-0,189
	p	0,977	0,631	0,356
	n	26	26	26
NIBUT Ortalama Kırılma Zamanı	r	0,188	-0,252	-0,095
	p	0,358	0,214	0,643
	n	26	26	26
Schirmer Testi	r	-0,273	0,058	0,005
	p	0,177	0,779	0,981
	n	26	26	26
Meibo-Skor	r	-0,038	0,160	0,441*
	p	0,852	0,436	0,024
	n	26	26	26

Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

5.TARTIŞMA

Günümüzde glokomun medikal tedavisinde ilk basamak tedavi yaklaşımı GİB'i düşüren topikal ilaçların (antiglokomatöz ajanlar) kullanımınıdır. Farklı etken madde içeren antiglokomatöz ilaçlar arasında prostaglandin (PG) analogları tedavi seçiminde genellikle ilk tercihtir (96). Prostaglandin analogları düşük sistemik ve kabul edilebilir lokal yan etkiye sahip, oldukça potent, günde tek doz kullanım ile yeterli GİB düşüşü sağlayabilen ilaçlardır. Ancak prostaglandin analogları ile yeterli cevap sağlanamazsa, diğer ajanlara (alfa-2 agonistler, beta blokerler, karbonik anhidraz inhibitörleri) geçilebilir veya varolan tedaviye eklenerek kombine olarak kullanılabilir. Bazı olgularda hedef GİB'e ulaşmak için topikal iki veya daha da fazla molekül içeren antiglokomatöz tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Topikal antiglokomatöz ilaçların içeriğindeki etken maddeye veya koruyucu maddelere bağlı bazı yan etkileri görülmektedir (97). Özellikle oküler yüzey ve adneksiyal yapılar (meibomian bezler gibi) üzerine etkileri günlük yaşamı olumsuz etkilemektedir (21). Çalışmamızda antiglokomatöz ajanların uzun süreli kullanımının göz yaşı, göz kapakları ve esas olarak meibomian bezler üzerine olan etkilerini non-kontakt kızılötesi meibografi cihazı aracılığıyla inceledik.

Antiglokomatöz göz damlası ile uyarılan meibomian bez morfolojisindeki değişikliklerin mekanizması halen açıklanamamıştır. Önceki çalışmalar, çoklu topikal ilaçlarla uzun süreli tedavinin subklinik konjonktival inflamasyonla sonuçlandığını göstermiştir (98,99). Antiglokomatöz göz damlasının mast hücre sayısını arttırdığı ve mast hücrelerinin alerjik tepkilere aracılık etmesi nedeniyle, bu artışın subklinik alerjik reaksiyona doğru bir kaymayı temsil ettiği bildirilmiştir (12,100,101). Kronik tekrarlayan inflamasyon, meibumun sekresyonunu kesintiye uğratmakta ve sonrasında meibomian bezlerindeki orifislerin keratinizasyonuna neden olabilmektedir (102,103). Arita ve ark. (104) meibomian bezlerinin değişiminin ilk aşaması olan meibomian bez kanalı distorsiyonunun, alerjik konjonktivit ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Uzun süre antiglokomatöz göz damlası kullanılan gözlerde meibomian bez kaybının mekanizması, kapak marjin anormallikleri, ardından meibum salgılanmasının bozulması ve meibomian bezlerinde değişikliklere neden olan, komşu konjonktivaya uzanan kronik ve subklinik inflamatuvar ve alerjik reaksiyonun bir sonucu olarak açıklanabilmektedir (22).

Bu çalışmada aktif şikayet puanı ve OSDI anket skoru açısından kontrol grubu (10,42±4,61) ile antiglokomatöz ilaç kullanan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu

(sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$), ancak antiglokomatöz ilaç kullanan hasta grupları arasında farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Çalışmamıza benzer şekilde yapılan bir çalışmada da aktif şikayet skorlaması kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$), ancak ilaç grupları arasında fark yoktu ($p>0,05$) (22). OSDI skorunu Dogan ve ark. (95) sağlıklı kişilerde $25,7\pm 14,7$, Çömez ve ark. (105) ise $8,56\pm 5,2$ olarak farklı olarak rapor ettiler. Çalışmamızda ise kontrol grubunda OSDI skoru ortalama $10,42\pm 4,61$, ilaç kullanan tüm hastalarda ise ortalama $15,17\pm 6,17$ olarak bulundu. Bu sonuç antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların oküler yüzey dolayısıyla kuru göz şikayetlerinin daha fazla var olduğunu göstermiştir.

Non-invaziv göz yaşı kırılma zamanıyla ilgili daha önce yapılan sağlıklı katılımcıların çalışmaya dahil edildiği bir çalışmada non-invaziv gözyaşı kırılma zamanını $8,7\pm 5,7$ sn olarak bulunmuştur (95). Çalışmamızda ise non-invaziv göz yaşı kırılma zamanıyla ilgili baktığımız ortalama ilk kırılma zamanı ve ortalama kırılma zamanının, ilaç kullanan tüm hasta grubunda (ilk kırılma zamanı $7,80\pm 6,15$ sn, ortalama kırılma zamanı $10,81\pm 4,70$ sn) kontrol grubuna (ilk kırılma zamanı $10,19\pm 6,53$ sn, ortalama kırılma zamanı $12,79\pm 4,35$ sn) göre daha düşük olduğunu ancak bu farkın anlamlı olmadığını saptadık (ilk kırılma zamanı $p=0,120$, ortalama kırılma zamanı $p=0,069$). İlaç kullanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında da bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlam fark bulunmadı (ilk kırılma zamanı $p=0,401$, ortalama kırılma zamanı $p=0,239$).

Prostaglandin analoglarından yapısal olarak Latanoprost, Travoprost ve Bimatoprost, inflamasyon ile ilişkili olan prostaglandin F-2 α türevleridir (106). Latanoprost'un bildirilen yan etkileri arasında konjonktival hiperemi, oküler kaşıntı, periorbital cilt pigmentasyon artışı, iris renk değişimi, periorbital yağ atrofisi, hipertrikoz, göz içi enflamasyonu, herpes simpleks keratitin reaktivasyonu ve maküler ödem bulunmaktadır (107). Ayrıca meibumun durgunlaşması da gözyaşı film dengesini azaltarak, gözyaşı filmi kırılma zamanını kısaltmakta ve bunun sonucunda inferior korneada SPK ve inferior bulbar konjonktivada punktat boyanmaya neden olmaktadır (107). Meibomian bez inflamasyonu olan meibomit, korneal hücrel infiltratlar ve neovaskülarizasyon, SPK ve konjonktivit gibi oküler yüzey inflamasyonu ile yakından ilişkilidir (108). 6 aylık randomize, çift kör, çok merkezli bir çalışmada (4,9) latanoprostun konjonktival hiperemide hafif bir artışa neden olduğunu ve latanoprost ile tedavi edilen gözlerde SPK varlığının, timololle tedavi edilen gözlerle göre 3 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Öte yandan, Camras ve ark. (5) ise SPK sıklığının timolol ve latanoprost ile tedavi edilen gözlerde benzer olduğunu bildirdi (latanoprostta %13,

timololde %18). Ancak konjonktival hiperemi,latanoprost ile tedavi edilen gözlerde timolol maleat ile tedavi edilen gözlere göre biraz daha yüksek olarak derecelendirildi (5). Arita ve ark. 75 kontrol grubu katılımcısını ve 162 antiglokomatöz ilaç kullanan hastayı dahil ettikleri çalışmalarında (22) ve bir göze topikal antiglokomatöz ilaç kullanan 31 hastanın kontralateral gözlerini kontrol grubu olarak yaptıkları başka bir çalışmalarında (21), SPK sıklığını kontrol grubuna göre antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda anlamlı yüksek bulduklarını bildirmişlerdir (sırasıyla $p<0,001$, $p\leq 0,001$). Ancak etken madde sayısına göre oluşturulan gruplarda (tek, iki ve üç etken madde ilaç kullanan gruplar) ise gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır ($p>0,05$) (21,22). Çalışmamızda SPK sıklığı açısından antiglokomatöz ilaç kullanan tüm hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında SPK sıklığı ilaç kullanan hastalarda yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlı olmadığını saptadık ($p=0,107$). Ancak ilaç kullanan gruplar arasında tek etken madde ilaç kullanan grupta diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğunu bulduk ($p=0,041$). Bu durum muhtemelen tekli antiglokomatöz ajan kullanan hastalarda çok önemsenmediği ve çoklu glokom ilacı kullanan hastalarda oküler yüzeyi korumak için prezervan madde içermeyen gözyaşı damlalarının sıklıkla tedaviye eklenmesi ile alakalı olabilir.

Hem prostaglandin analoglarının hem de b-blokerlerin meibomian bezi değişikliklerine neden olabileceği ve çoğu PG analogu ve b-bloker göz damlasında koruyucu madde olarak bulunan benzalkonyum klorürün de meibomian bezi salgı değişikliklerine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (22). Benzalkonyum klorürün (BAK) oküler yüzey üzerindeki zararlı etkisi hem hayvanlarda hem de insanlarda in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir (17,18,109). Benzalkonyum klorür, gözyaşı filmi dengesizliğine neden olan toksik bir bileşiktir (18) ve gözyaşı dönüşümünü azaltmaktadır (15,16). Ayrıca BAK gözyaşı filmi mukoza tabakasının üretimini azaltarak gözyaşı kırılma zamanını da etkilemektedir. Bu nedenle antiglokomatöz göz damlasının çoğunda prezervan olarak kullanılan BAK, meibomian bezi salgısı değişikliklerinin nedenlerinden biri olabilir (22). Lee ve ark. (110) tafluprostun hem prezervan madde içeren hem de prezervan madde içermeyen formlarını kullandıkları meibomian bez morfolojisine etkisini araştırdıkları çalışmalarında ilaç kullanım süresi ile prezervan madde varlığının meibomian bez kaybı ile korele olduğunu gösterdiler. Günümüzde BAK'nin meibomian bezleri üzerindeki etkilerini açıklamak için BAK içeren ve içermeyen aynı etken maddeli antiglokomatöz ilaçlar ile çalışmaların yapılması gereklidir.

Meibomian bez fonksiyonundaki değişiklikler ve ilaçlarda kullanılan BAK gibi koruyucu maddeler, antiglokomatöz göz damlası ile uyarıldığı rapor edilen gözyaşı film

instabilitesini neden olmaktadır (111-114). Bu çalışmada schirmer testi, non-invaziv gözyaşı kırılma zamanı (ilk kırılma-ortalama kırılma zamanı) gibi kuru göz testlerinde kontrol grubuna kıyasla antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda daha düşük değerler bulduk. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,056$). Ayrıca ortalama schirmer test değeri, iki etken madde ilaç kullanan hastalarda en yüksek iken, üç ve üzeri etken madde ilaç kullanan hastalarda ise en düşüktü. Ancak gruplar arası karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$). Arita ve ark. (22), ortalama schirmer testi değerlerini antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda ($7,83\pm 6,13\text{mm}$) kontrol grubuna ($15,4\pm 9,8\text{mm}$) göre anlamlı olarak düşük olduğunu ($p<0,001$), antiglokomatöz etken madde kullanımına göre gruplar karşılaştırıldığında ise farkın anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (sırasıyla $8,0\pm 5,3\text{mm}$, $7,9\pm 6,6\text{mm}$, $7,6\pm 6,5\text{mm}$) ($p>0,05$) (22).

Arita ve ark. (22) glokom ilaçlarının meibomian bez morfolojisine etkisini araştıran benzer çalışmasında kontrol grubuna göre topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda meiboskoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ($p=0,004$ ve $p<0,001$), ancak etken madde sayısına göre oluşturulan gruplar arasında anlamlı fark olmadığı, bu nedenle de meibomian bezlerindeki değişikliklerin, birden fazla göz damlası tipinin birlikte kullanılmasıyla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bizde bu çalışmaya benzer olarak antiglokomatöz ilaç kullanan tüm hastalarda kontrol grubundan daha yüksek meibomian bez kayıp skoru ve derecesi saptadık. Ancak bu fark meibo-skor ve meibo-derece açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; $p=0,055$, $p=0,183$). Ayrıca antiglokomatöz ilaç kullanan 3 grup kendi arasında karşılaştırıldığında da meibo-skor ve meibo-derece açısından anlamlı fark olmadığı izlendi (sırasıyla; $p=0,351$, $p=0,799$). Bu bulgu, meibomian bezlerindeki değişikliklerin, sayısal olarak ve birden fazla göz damlası tipinin birlikte kullanılmasıyla ilişkili olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda kontrol grubunda meibo-skor ile NIBUT ilk kırılma zamanı ortalaması ve NIBUT ortalama kırılma zamanı ortalaması ile negatif yönlü orta derecede korele olduğu anlaşılmıştır. Bu korelasyon hiçbir hastalığa sahip olmayan ve oküler cerrahi geçirmeyen kontrol grubunda NIBUT ortalama ilk kırılma zamanı ve ortalama kırılma zamanı ortalaması azaldıkça meiboskor değerinin arttığını göstermektedir (sırasıyla $p<0,001$ $r = -0,658$, $p<0,001$ $r = -0,659$). NIBUT ilk kırılma ve ortalama kırılma zamanı ortalaması tek etken madde içeren ilaç kullananlarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha düşük ve SPK varlığı ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulguları ortalama Schirmer test değeri desteklememektedir. Bunun nedeninin,

refleks salgının birçok faktöre bağılı olmasından kaynaklanabilir. Aktif şikayet puanı ($p=0,007$) ve OSDI skoru ($0,003$) kontrol grubunda tüm antiglokamatöz ilaç kullanan hastalarda daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubu ile etken madde sayısına göre gruplar karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile iki etken madde ($p=0,011$, $p=0,009$) ve üç ve üzeri etken madde ($p=0,028$, $p=0,007$) ilaç kullanan gruplar arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Tek etken madde içeren grupta SPK oranının yüksek, NIBUT ilk kırılma ve ortalama kırılma zamanının düşük olmasına rağmen aktif şikayet puanının ($p=0,089$) ve OSDI skorunun ($p=0,081$) kontrol grubuna göre anlamlı farklı olsa da bu değerler bir ve üç üzeri etken madde kullanan grupta birbirine çok yakındı.

Önceki çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda ilaç kullanım süresi ile meibo-skor ilişkisini inceledik. Üç ve üzeri etken madde kullanan grupta ilaç kullanım süresi ile meibo-skoru arasında orta derece pozitif korelasyon bulduk ($p=0,024$). Topikal antiglokamatöz ilaç kullanım süresinin meibomian bez kaybında etkili olabileceğini düşündük.

Bu çalışmanın birtakım kısıtlayıcı yanları vardır. İlki, glokom tedavisi öncesi katılımcıların meibomian bezlerinin durumunun bilinmemesidir. Antiglokamatöz göz damlalarının meibomian bezleri üzerine etkisini incelemek için prospektif çalışmalar ihtiyaç vardır. İkinci olarak, ilaçların ve prezervan maddelerin etkileri ayrı ayrı incelenemedi. Her antiglokamatöz ilacın ve prezervan maddelerin meibomian bezleri üzerindeki etkilerini araştırmak için in vitro ve in vivo çalışmalar gerekmektedir. Üçüncü olarak, kontrol ve hasta gruplarında katılımcı sayısının az olmasıdır. Daha fazla katılımcının yer aldığı prospektif istatistiksel olarak kuvvetli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız literatürde uzun süreli topikal antiglokamatöz ilaç kullanımının meibomian bezler üzerine yapılan çalışmalara benzer niteliktedir. Etken madde türünden ziyade etken madde sayısına bağılı olarak meibomian bezler üzerine morfolojik değişiklikleri inceledik. Kullanılan ilaç sayısının meibomian bez kaybını arttırdığını gösterdik. Ancak meibomian bez kayıp oranı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. SONUÇLAR

- Aktif şikayetlerin puanlanması ile hastaların semptomlarını ve şiddetini daha iyi anlayabilmekteyiz. Çalışmamızda kontrol grubuna göre antiglokomatöz ilaç kullanan hasta gruplarında aktif şikayet puanlarının dolayısıyla göz şikayetlerinin anlamlı yüksek olduğunu gördük.
- OSDI skorlaması ile olguların kuru göz semptomlarının sıklığı ve şiddeti hakkında bilgi edinmekteyiz. Çalışmamızda kontrol grubuna göre antiglokomatöz ilaç kullanan hasta gruplarında OSDI skorlarının anlamlı yüksek olduğunu saptadık. Aktif şikayet puanlaması ile OSDI anket skorlaması birbirine benzer sonuçlar ortaya koymuştur. OSDI anket süresinin uzun olması sebebiyle alternatif olarak daha kısa sürede yapılabilen aktif şikayet puanlaması kullanılabilir.
- NIBUT ilk kırılma ve ortalama kırılma zamanları ile göz yaşı film instabilitesi hakkında non-invaziv olarak ve fluoresein boya kullanılmadan sonuçlar elde edebilmekteyiz. Çalışmamızda kontrol grubuna göre antiglokomatöz ilaç kullanan hasta gruplarında non-invaziv gözyaşı filmi ilk kırılma ve ortalama kırılma zamanını düşük bulduk. Ancak bu durum istatistiksel anlamlı değildi.
- Superfisyal punktat keratopati varlığı açısından kontrol grubuna göre tüm antiglokomatöz madde kullanan hasta grubunda daha yüksek bulmamıza rağmen istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kontrol grubu da dahil edilerek ilaç kullanan gruplar ile ikili karşılaştırıldığında tek etken madde ilaç kullanan grupta kontrol grubu ve ikili ilaç kullanan gruba göre daha yüksek oranda SPK varlığı saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak değerler birbirine çok yakındı.
- Schirmer testi, kontrol grubuna göre antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda daha düşük idi. Ancak farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. İlaç kullanan gruplar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulmadık.

- Meibo-skor, açısından kontrol grubunu antiglokomatöz ilaç kullanan tüm hastalar ile karşılaştırdığımızda ilaç kullanan grupta ortalama meibo-skor değerini daha yüksek bulduk. Sonuç istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olmak birlikte anlamlı çıkmadı ($p=0,55$). İlaç kullanan gruplar ve kontrol grubu dahil çoklu karşılaştırmada da istatistiksel anlamlı fark görülmedi.
- Meibo-derece, hem kontrol grubu hem de antiglokomatöz ilaç kullanan tüm gruplarda en sık meibo-derece Derece 2 olarak bulundu. Meiboskor değerlerine göre elde edilen dereceler kontrol grubu ile antiglokomatöz ilaç kullanan gruplar arasında karşılaştırıldığında ilaç kullanan grupta derece daha yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel fark yoktu. İlaç kullanan gruplar arasında da anlamlı fark gözlenmedi.

Meibografi alanında geçmişten günümüze gelişen son teknolojiler ile meibomian bezlerin morfolojisinin değerlendirilmesi kolaylaşmıştır. Meibomian bez kayıplarında evaporatif kuru göz sendromunun oluşmasıyla yaşam konforunu etkileyen oküler şikayetler artmaktadır. Non-kontakt meibografi sayesinde etiyolojik araştırmalar daha hızlı ve güvenli yapılabilmektedir. Kuru göz sendromunda etiyolojinin ortaya çıkarılması tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir.

Topikal antiglokomatöz ilaçların uzun süreli kullanımının meibomian bez kaybına neden olduğu önceki çalışmalarda rapor edilmişti. Çalışmamızda da bez kaybının kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu tespit ettik. Ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gördük.

Sonuç olarak, uzun süreli antiglokomatöz göz damlası kullanımı, ilaçların sayısına veya türüne bakılmaksızın meibomian bezlerinin morfolojisini ve işlevini etkilemektedir. Bu alanda meibomian bezlerin durumunun önceden bilindiği, daha fazla sayıda hastanın yer aldığı, prezervan madde içermeyen antiglokomatöz ilaçların direk etkisinin gözlenebileceği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. *Herrerias JM, Pastor JC, Calonge M, et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. Ophthalmology. 1992;99:1082–1088.*
2. *Arici MK, Arici DS, Topalkara A, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. Clin Exp Ophthalmol. 2000;28:113-117.*
3. *Thygesen J, Aaen K, Theodorsen F, et al. Short-term effect of latanoprost and timolol eye drops on tear fluid and the ocular surface in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Acta Ophthalmol Scand. 2000;8:37–41.*
4. *Watson P, Stjernschantz J. A six-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Latanoprost Study Group. Ophthalmology. 1996;103:126–137.*
5. *Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. Ophthalmology. 1996;103:138–147.*
6. *Kuppens EV, Stolwijk TR, de Keizer RJ, et al. Basal tear turnover and topical timolol in glaucoma patients and healthy controls by fluorophotometry. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1992;33:3442–3448.*
7. *Van Buskirk EM. Corneal anesthesia after timolol maleate therapy. Am J Ophthalmol. 1979;88:739–743.*
8. *Van Buskirk EM. Adverse reactions from timolol administration. Ophthalmology. 1980;87:447–450.*
9. *Wilson RP, Spaeth GL, Poryzees E. The place of timolol in the practice of ophthalmology. Ophthalmology. 1980;87:451–454.*
10. *Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. Ophthalmology. 1995;102:1743–1752.*
11. *Burstein NL (1985) The effects of topical drugs and preservatives on the tears and corneal epithelium in dry eye. Trans Ophthalmol Soc UK 104:402–409.*
12. *Baudouin C, de Lunardo C (1998) Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. Br J Ophthalmol 82(1):39–42.*
13. *Norm MS, Opauszki A (1977) Effects of ophthalmic vehicles on the stability of the precorneal tear film. Acta Ophthalmol 55:23–32.*
14. *Yalvaç IS, Gedikoğlu G, Karagöz Y, Akgün U, Nurözler A, Koç F, Kasim R, Duman S (1995) Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. Acta Ophthalmol Scand 73(3):246–248.*
15. *Kuppens EV, van Best JA, Sterk CC, de Keizer RJ (1995) Decreased basal tear turnover in patients with untreated primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol 120(1):41–46.*
16. *Kuppens EV, de Jong CA, Stolwijk TR, de Keizer RJ, van Best JA (1995) Effect of timolol with and without preservative on the basal tear turnover in glaucoma. Br J Ophthalmol 79(4):339–342.*
17. *Wilson WS, Duncan AJ, Jay JL (1975) Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. Br J Ophthalmol 59:667–669.*

18. Burstein NL. Preservative cytotoxic threshold for benzalkonium chloride and chlorhexidine digluconate in cat and rabbit corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1980;19:308–313.
19. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:619–630.
20. De Saint Jean M, Debbasch C, Brignole F, et al. Toxicity of preserved and unpreserved antiglaucoma topical drugs in an in vitro model of conjunctival cells. *Curr Eye Res.* 2000;20:85–94.
21. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Effects of long-term topical anti-glaucoma medications on meibomian glands. *Graefe's Archive of Clinical & Experimental Ophthalmology* . Aug2012, Vol. 250 Issue 8, p1181-1185.
22. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Comparison of the long-term effects of various topical antiglaucoma medications on meibomian glands. *Cornea.* 2012 Nov;31(11):1229-34.
23. Foulks GN, Bron AJ. Meibomian gland dysfunction: A clinical scheme for description, diagnosis, classification and grading. *Ocul Surf* 2003;1:107–126.
24. Bron AJ. Contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004; 2:149–164.
25. Wise RJ, Sobel RK, Allen RC. Meibography: A review of techniques and technologies. *Saudi J Ophthalmol.* 2012 Oct;26(4):349-56.
26. Morgan JE. Genetics of Glaucoma. *Textbook of Ophthalmology (ed's) Easty DL and Sparrow JM.* Vol. I, Oxford Med. Pub, 1998, 702-708.
27. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-267.
28. Gupta D, Chen PP. *Am Fam Physician.* 2016 Apr 15;93(8):668-74.
29. Shaarawy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG, *Glaucoma Volume 1: Medical Diagnosis and Therapy, Elsevier* 2009.
30. Kanski JJ: *Glokomlar: Klinik oftalmoloji, Dördüncü baskı. Çeviri Ed: Oraglı K:M: Great Britain Butterwortu- Heinemann LTD.* 1999, 183-200.
31. Mac Nair CE, Nickells RW. Neuroinflammation in Glaucoma and Optic Nerve Damage. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:343-63.
32. Gittinger JW Jr. Chiasmal disorders. In: Albert DM, Jakobiec, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology, 2nd ed, vol 5.* Philadelphia: W. B. Saunders, 2000. .
33. Kanski JJ: *Glokomlar: Klinik oftalmoloji, Dördüncü baskı. Çeviri Ed: Oraglı K:M: Great Britain Butterwortu- Heinemann LTD.* 1999, 200-209.
34. Klabunde RE. *Cardiovascular physiology concepts. 2.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
35. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.
36. Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzaksi N, Krieglstein GK, Serra LM et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research,* 2002; 21:359-93.
37. Anderson DR. Glaucoma, capilleries and pericytes.1. blood flow regulation. *Ophtalmologica* 1996; 210: 257-262.

38. Amaly MF, Krueger DE, Maunder L, Becker B, Hetherington J Jr, Kolker AE. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study. *Arch Ophthalmol* 1980; 98:2163-2171.
39. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, Duijn CM, Hofman A, Jong PT. Primer açık açılı glokomun genetik riski. Nüfusa dayalı aile birleşimi çalışması. *Arch Oftalmol* . 1998; 116 (12): 1640-1645.
40. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology*, Butterworths, Reed Pub, fourth edition 1999; 206-217.
41. Shin DH, Becker B, Waltman SR, Palmberg PF, Bell E JR. The prevalence of HLA B12 antigens in primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977; 95:224-225.
42. Caballero M, Rowlette LL, Borrás T. Altered secretion of a TIGR, MYOC mutant lacking the olfactomedin domain. *Biochim Biophys Acta* 2000; 15:447- 460.
43. Johnson DH. Myocilin and glaucoma: a TIGR by the tail. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:974-978.
44. Schwartz AL, Helfgott MA. The incidence of sickle trait in blacks requiring filtering surgery. *Ann Ophthalmol* 1977; 9:957-959.
45. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al.; Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1439–1448.
46. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Açık açılı glokom için bir risk faktörü olarak miyopi: sistematik bir derleme ve meta-analiz. *Oftalmoloji* . 2011; (10) 118: 1989-1994.e2.
47. Abdulla MI, Hamdi M. Applanation ocular tension in myopia and emmetropia. *Br J Ophthalmol* 1970; 54:122-125.
48. Nielsen NV. The prevalence of glaucoma and ocular hypertension in types 1 and 2 diabetes mellitus. An epidemiological study of diabetes mellitus on the island of Falster, Denmark. *Acta Ophthalmol(Copenh)* 1983; 61:662-672.
49. Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:743-747.
50. Bupitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 717-720.
51. Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, Felman F. Studies factors involved in the production of low tension glaucoma. *Arch Ophtmol* 1973; 89:457-465.
52. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I, Definition of Glaucoma: Clinical and Experimental Concepts. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012; 40:341-349.
53. Netland PA, Glaucoma medical therapy principles and management 2th edition, Oxford Uni.Press 2008.
54. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(10):1268–1279.
55. Carol B. Toris, B'Ann T. Gabelt and Paul L. Kaufman. Update on the Mechanism of Action of Topical Prostaglandins for Intraocular Pressure Reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008 Nov; 53(SUPPL1): S107–S120.
56. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol*. 2008; 53:107-120.

57. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma, *Clin Ophthalmol.* 2014; 8:1967-1985.
58. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47:185-202.
59. Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 2001; 45:290-294.
60. WoldeMussie E, Ruiz G, Wijono M, Wheeler LA. Neuroprotection of retinal ganglion cells by brimonidine in rats with laser-induced chronic ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42:2849-2855.
61. Ruiz Lapuente C, Ruiz Lapuente A, Link B. Influence of topical brimonidine on visual field in glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2001; 11:67-71.
62. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2005; 21:475-482.
63. Bill A. Effects of atropine and pilocarpine on aqueous humour dynamics in cynomolgus monkeys (*Macaca irus*). *Exp Eye Res.* 1967; 6:120-125.
64. Derich RC. Cholinergic agents. In: Morrison JC, Pollac IP (ed's). *Glaucoma science and practice.* Thieme, New York 2003: 383-390.
65. Iester M. Brinzolamide ophthalmic suspension: a review of its pharmacology and use in the treatment of open angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2:517-523.
66. Lippa EA, Carlson L-E, Ehinger B, Eriksson LO, Finnström K, Holmin C, et al. Dose response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:495-499.
67. Türker G: Hiperozmotikler. *Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı 12. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Hasanreisoglu B ve ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992, 114- 116.*
68. Schein OD, Hibberd PL, Starck T, et al. Microbial contamination of in-use ocular medications. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:82–85.
69. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and Conjunctival Changes Caused by Commonly Used Glaucoma Medications. *Cornea* 2004; 23:490-496.
70. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, et al. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res.* 2000;32:3–8.
71. Kahook MY, Noecker RJ, Comparison of Corneal and Conjunctival Changes After Dosing of Travoprost Preserved With sofZia, Latanoprost With 0.02% Benzalkonium Chloride, and Preservative-free Artificial Tears. *Cornea* 2008; 27:339-343.
72. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol* 2002; 86:418-423.
73. Lauren M Rosin and Nicholas P Bell. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol.* 2013; 7: 2131–2135.
74. Broadway D, Grierson I, Hitchings R. Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. *Br J Ophthalmol.* 1993; 77: 590-596.
75. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug-induced pemphigoid. A spectrum of diseases. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1660–3.

76. Lauren M Rosin, Nicholas P Bell. Preservative toxicity in glaucoma medication: clinical evaluation of benzalkonium chloride-free 0.5% timolol eye drops. *Clin Ophthalmol*. 2013; 7: 2131-2135.
77. Spickett C. *Studies of Cellular Responses to Purite and Other Preservatives*. Strathclyde, UK: University of Strathclyde; 2001.
78. Grant R, Ajello M, Vlass E. Salt water or high tech? A look at two new rinsing solutions for contact lenses. *Optician*. 1996; 212:38-41.
79. Liang H, Baudouin FB, Pauly A, Riancho L, Baudouin C. PQ-Preserved Travoprost/Timolol, Benzalkonium Chloride (BAK)-Preserved Travoprost/Timolol, and Latanoprost/Timolol in Fixed Combinations: a Rabbit Ocular Surface Study, *Adv Ther*, 2011; 28:311-325.
80. Liang H, Baudouin FB, Riancho L, Baudouin C. Reduced in vivo Ocular Surface Toxicity with PQ-Preserved Travoprost versus Benzalkonium-Preserved Travoprost or Latanoprost Ophthalmic Solutions, *Ophthalmic Res* 2012; 48:89-101.
81. Labbe A, Pauly A, Liang H, Brignole- Baudouin F, Martin C, Warnet JM. et al. Comparison of toxicological profiles of benzalkonium chloride and polyquaternium-1: an experimental study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006; 22:267-278.
82. Lipener C, Contact Lens Advisory in Scientific Studies (CLASS) group. A randomized clinical comparison of OPTI-FREE EXPRESS and ReNu MultiPLUS multipurpose lens care solutions. *Adv Ther*. 2009; 26:435-446.
83. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, Amano S, Paugh JR. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 2006-2049.
84. Gasson, A., & Morris, J. A. The tear film and dry eyes "The contact lens manual". 3. Baski. Edinburgh: Butterworth-Heinemann, 2010: 200-240.
85. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. 2. In: Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ, eds. *Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit*. London, United Kingdom, Chapman & Hall Medical, 1997, pp 30–84.
86. Robin JB, Jester JV, Nobe J, et al. In vivo transillumination biomicroscopy and photography of meibomian gland dysfunction. A clinical study. *Ophthalmology* 1985;92:1423–1426.
87. Jester JV, 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;22:660–7.
88. Tapie R. Etude biomicroscopique des glandes de meibomius. *Ann Oculistique*. 1977;210:637–648.
89. Mathers WD, Kalkanlar WJ, Sachdev MS, Petroll WM, Jester JV Kronik Blefaritte Meibomian Bezi Disfonksiyonu. *Kornea*. 1991; 10 : 277-285.
90. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115:911–915.
91. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system. *Cornea* 2013;32:242–247.
92. Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, et al. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci* 2012;89:788–794.
93. Nichols J.J., Berntsen D.A., Mitchell G.L., Nichols K.K. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea*. 2005;24:382–388.
94. Pult H, Nichols JJ. A review of meibography. *Optom Vis Sci* 2012;89:760–769.

95. Dogan AS, Kosker M, Arslan N, Gurdal C. Interexaminer Reliability of Meibography: Upper or Lower Eyelid?. *Eye Contact Lens*. 2018 Mar;44(2):113-117.
96. Goldberg I. Betaxolol. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1989;17:9-13.
97. CP Tătaru and VL Purcărea. Antiglaucoma pharmacotherapy. *J Med Life*. 2012 Sep 15; 5(3): 247-251.
98. Sherwood MB, Grierson I, Millar L, et al. Long-term morphologic effects of antiglaucoma drugs on the conjunctiva and Tenon's capsule in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1989;96:327-335.
99. Brandt JD, Wittpenn JR, Katz LJ, et al. Conjunctival impression cytology in patients with glaucoma using long-term topical medication. *Am J Ophthalmol*. 1991;112:297-301.
100. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol*. 1994;112:1437-1445.
101. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008;115:109-115.
102. Jester JV, Nicolaidis N, Smith RV. Meibomian gland studies: histologic and ultrastructural investigations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;20: 537-547.
103. Nicolaidis N, Santos EC, Smith RE, et al. Meibomian gland dysfunction, III. Meibomian gland lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30: 946-951.
104. Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea*. 2010;29: 858-860.
105. Arzu TAŞKIRAN ÇÖMEZ, Barış KÖMÜR, Elif ŞANAL, Hasan Ali TUFAN. Gözyaşı Osmolaritesinin Oküler Yüzey Hastalık İndeksi© ve Diğer Gözyaşı Fonksiyon Testleri ile İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2013;33(2):455-63.
106. Lim KS, Nau CB, O'Byrne MM, et al. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. *Ophthalmology*. 2008;115(5):790-5.e4.
107. Digiuni M, Fogagnolo P, Rossetti L. A review of the use of latanoprost for glaucoma since its launch. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(5):723-745.
108. Suzuki T. Inflamed Obstructive Meibomian Gland Dysfunction Causes Ocular Surface Inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Nov 1;59(14):DES94-DES101.
109. Pauly A, Meloni M, Brignole-Baudouin F, et al. Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1644-1652.
110. Lee SY, Lee K, Park CK, Kim S, Bae HW. Meibomian gland dropout rate as a method to assess meibomian gland morphologic changes during use of preservative-containing or preservative-free topical prostaglandin analogues. *PLoS One* 2019 Jun 26;14(6):e0218886.
111. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology*. 1992;99:1082-1088.
112. Arici MK, Arici DS, Topalkara A, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28: 113-117.

113. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17:350–355.

114. Inoue K, Okugawa K, Kato S, et al. Ocular factors relevant to antiglaucomatous eyedrop-related keratoepitheliopathy. *J Glaucoma*. 2003; 12:480–485.

