

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

GLOKOM HASTALARINDA OKÜLER YÜZEY
DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Seçil ŞENCAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Esin Fatma Başer

Manisa, 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tezimin oluşturulması süresince tüm bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, iyi bir göz hekimi olarak yetişmem için gayret gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Esin F. Başer'e,

İhtisasım süresince hem tıbbi hem sosyal açıdan yeterli düzeyde bir göz uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen, tüm bilgi, birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. Emin Kurt'a, Prof.Dr. Süleyman Sami İlker'e, Prof.Dr.Özcan R. Kayıkçioğlu'na, Doç.Dr.R.Gökтуğ Seymenoğlu'na, Doç.Dr. Sinan Emre'ye, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Mayalı'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca pek çok şey paylaştığımız, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten her zaman mutluluk duyduğum, uzmanlığını alıp ayrılmış ve hala araştırma görevlisi olarak görev yapan tüm arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik, servis ve birimlerde birlikte çalıştığımız ve her zaman yardımcı olan başta acil tıp teknisyeni Yunus Atıcı olmak üzere tüm hemşire, biolog ve sekreter arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın istatistiği konusunda desteğini esirgemeyen Halk Sağlığı AD öğretim üyesi Doç.Dr. Beyhan Cengiz Özyurt'a,

Bugün bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan, tüm hayatım boyunca olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da bana olan desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlık ve özveriyi gösteren canım babama ve aileme tüm kalbimle ve içtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Seçil ŞENCAN

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	2
III.	GEREÇ ve YÖNTEM	22
IV.	BULGULAR	29
V.	TARTIŞMA	39
VI.	SONUÇ ve ÖNERİLER	47
VII.	ÖZET	49
VIII.	İNGİLİZCE ÖZET	51
IX.	KAYNAKLAR	53

GİRİŞ

Önlenebilir körlük sebepleri arasında ilk sıralarda yer alan glokomun tedavisinde halen topikal antiglokomatöz ilaçlar birinci basamak tedavisi olarak yerini korumaktadır **(1)**. Glokom tedavisinde amaç hastanın görme fonksiyonunu ve yaşam kalitesini korumaktır. Yaşam kalitesi ileri evre glokom hastalarında azalmıştır ve bunda tedavinin yan etkilerinin de önemli ölçüde katkısı bulunmaktadır. Uzun süreli topikal antiglokomatöz ilaç tedavisi kullanan hastalarda oküler yüzey hastalığının semptom ve belirtilerinin prevalansı yüksektir **(2)**.

Glokomun medikal tedavisinde en büyük sorunlardan biri olan ve hasta uyumsuzluğunun ilacın etken maddesinden veya içerdiği koruyucu maddelerden kaynaklandığı düşünülmektedir **(3)**. Benzalkonyum klorür (BAK), antiglokomatözler dahil göz damlalarında en yaygın olarak kullanılan koruyucudur. Birçok çalışma damlalarda koruyucuların varlığı ve antiglokomatöz tedavi sırasında oküler yüzey değişiklikleri arasında doğrudan bir ilişki göstermektedir **(4)**. Klinik çalışmalar uzun süre ve çok sayıda prezervanlı göz damlası kullanan hastaların daha ağır oküler yüzey hastalığı belirti ve semptomlarına sahip olduklarını göstermiştir **(5)**.

Bu çalışmada glokom nedeniyle topikal antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda oküler yüzey hastalığının belirtilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla en az 6 ay süreyle topikal glokom ilaç tedavisi alan hastalar ile ilaç kullanmayan glokom hastaları ve glokomu bulunmayan kontrol grubunun gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ), korneal ve konjonktival floresein boyanması ve oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anket sonuçları karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

GLOKOM

Glokom, retina gangliyon hücre ölümüne bağlı olarak gelişen ilerleyici optik sinir hasarı ve bununla ilişkili görme alanı kayıpları ile karakterize kronik bir optik nöropatidir.

Glokom özellikle göz içi basıncı (GİB) yüksekliği ile ilişkilendirilse de; bazen GİB'in normal olduğu olgularda bile ilerleyici optik sinir hasarı gelişebilirken (normotansif glokom, NTG), GİB yüksek olmasına rağmen hiçbir optik sinir veya retina sinir lifi hasar belirtisinin gözlenmediği olgular da (oküler hipertansiyon, OHT) mevcuttur. Bu yönüyle GİB yüksekliği glokom tanısı ve takibinde önemli bir risk faktörü olmasına rağmen tek başına yeterli olmamaktadır**(6)**.

Glokom herhangi bir belirti vermeden, yavaş bir seyirle görme kaybına neden olmaktadır. Önemli bir toplumsal sağlık problemi olan glokom tüm dünyadaki körlüklerin ikinci en sık sebebidir ve bu nedenle hastalığın erken tanısı kadar düzenli takibi de önemlidir **(7)**. Geçmişte sadece GİB'in yükselmesiyle ortaya çıkan bir hastalık olarak kabul edilen glokom, günümüzde tek bir hastalık olmaktan öte farklı klinik görünümde ortaya çıkan, farklı patofizyolojisi ve tedavisi olan bir grup hastalığa işaret etmektedir. Bu hastalıklar optik diskte çukurlaşma ve atrofi ile görme alanı değişikliklerine yol açan bir optik nöropatiye neden olmaları nedeniyle bir arada gruplandırılmışlardır **(8)**.

Glokomun insidansı çeşitli yazarlara göre %0.47 ile %8 arasında değişmektedir. Aynı zamanda bu insidans yaşla birlikte artmaktadır **(9)**. Tüm dünyada 21. yüzyıl başlarında 70 milyonu aşkın glokomlu vardır. Bunların yaklaşık %53'ü primer açık açılı glokom (PAAG), %36'sı primer açı kapanması glokomu (PAKG) ve geri kalan %11'i sekonder glokomlardır. Özellikle tedaviye dirençli sekonder tipleri nedeniyle glokom göz hastalıkları

içinde % 15 – 20 gibi yüksek bir oranla körlüğe en sık neden olan hastalıktır **(8)**.

Glokom için, toplum bazlı çalışmalarla belirlenen ana risk faktörleri şu şekildedir **(10)**:

- Demografik risk faktörleri: yaş ,cinsiyet, ırk□
- Oküler risk faktörleri: GİB, optik sinir başı , miyopi , hipermetropi
- Sistemik risk faktörleri: diyabet , sistemik hipertansiyon
- Genetik risk faktörleri: aile öyküsü

GLOKOMUN TEDAVİSİ

Güncel glokom tedavisinin ana hedefi, en az yan etki ile görme işlevinin korunmasıdır. Yükselmiş GİB, glokomda hasar için en önemli risk faktörüdür. Bu nedenle her hastanın tedavi planında hedef GİB belirlenmelidir. Hedef GİB, uygulanan tedavi ile glokomun ilerlemesine engel olacak en düşük GİB düzeyidir. GİB'i düşürmeye yönelik tedavi yöntemlerini medikal, lazer ve cerrahi tedavi olmak üzere üç grupta toplamak mümkündür **(11)**.

Medikal Tedavi

- a. Beta Blokerler□
- b. Sempatomimetikler□
- c. Parasempatomimetikler □
- d. Prostaglandin türevleri
- e. Karbonik Anhidraz İnhibitörleri
- f. Hiperosmolar Ajanlar

Lazer Tedavisi

- a. Argon Lazer Trabeküloplasti□
- b. Selektif Lazer Trabeküloplasti□
- c. NdYAG Lazer iridotomi□
- d. Diod Lazer Trabeküloplasti□
- e. Korpus siliyareye yönelik girişimler

Cerrahi Tedavi

- a. Non-penetran ameliyatlar
- b. Filtrasyon ameliyatları
- c. Siklodestrüktif girişimler
- d. Seton Cerrahisi

GLOKOMDA MEDİKAL TEDAVİ

Glokomun tedavisinde amaç, GİB'i kontrol altına almak, görme ve görme alanı kaybını önlemektir. GİB yüksekliği ile birlikte optik sinir başında çukurlaşma ve görme alanı kaybı olan olgularda tedavi hemen başlanmalıdır. Tıbbi tedaviye rağmen bazen ilerleme devam edebilir. Ancak tıbbi tedavi ile GİB'i kontrol altına alınan olgularda optik sinir başında çukurlaşma ve görme alanı kaybı daha azdır**(12)**.

Uzun süreli tıbbi tedavide hastaların yarısından fazlası ilerleyici görme alanı kaybına uğramaktadır. Ancak yetersiz tedavi gören hastalarda yıllık görme alanı kaybı oranı %32 iken bu oran GİB'i iyi kontrol edilen hastalarda daha düşüktür. Shields ve ark.**(13)** GİB'i 16 mmHg'nin altında olan hastalarda

görme alanında kötüleşme saptamadıklarını, GİB'i 22 mmHg'nin üzerindeki hastalarda bozulmanın olduğunu ve GİB'i 17-21 mmHg arasında olanlarda ise %50 oranında kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir.

Parasempatomimetik İlaçlar (Kolinergikler)

Glokom tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Asetilkolin benzeri etki gösterirler. Siliyer kastaki muskarinik reseptörleri uyararak miyozis yaparlar. Böylece iris gerilir ve iris dokusunun hacmi azalır. Bu da trabeküler ağın açılmasını sağlar. GİB'i dışa akımı arttırarak azaltırlar. Başlangıç değerine göre GİB'i % 10-20 oranında düşürürler **(14)**.

Parasempatomimetik ilaçlar direkt ve indirekt etkili olarak ikiye ayrılır.

1) Direkt etkililer:Asetilkolin, asiklidin, pilokarpin, karbakol bu grupta yer alan ilaçlardır. Muskarinik reseptörleri direkt uyararak etki ederler.

Pilokarpin:En çok kullanılan direkt etkili parasempatomimetiktir. Aynı zamanda bir alkaloiddir. Göz damlası ve pomad formlarında %2'den %4'e kadar değişen konsantrasyonlarda bulunur. Göze geçişi oldukça hızlıdır. Uygulamadan 30 dakika sonra GİB düşmeye başlar. Günde dört kez kullanılmaktadır. Aköz dışa akımını arttırarak etki eder. Göz ve alın ağrısı, konjonktival hiperemi, punktat stenoz, bulantı-kusma, diyare, öksürük, bronkospazm gibi yan etkileri bulunmaktadır **(15)**.

Karbakol:Pilokarpine benzer etki gösterir ancak GİB'i düşürmede daha etkindir. %1.5 ile %3 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Yan etkileri pilokarpinden daha fazla olduğundan pek tercih edilmez **(15)**.

2) İndirekt etkililer:Sinir-kas kavşağında kolinesterazı inhibe ederek asetilkolini arttırırlar. Fizostigmin, ekotiyofat, demakaryum bu grupta yer alan ilaçlardır. Etki sürelerinin uzun olması ve yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle pek tercih edilmezler **(15)**.

Sempatomimetik İlaçlar

Adrenerjik agonistler olarak da isimlendirilen bu ilaçlar alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyararak etki ederler. Alfa-2 reseptörlerinin uyarılması hümör aköz yapımını azaltır, beta reseptörlerin uyarılması ise hem hümör aköz yapımını azaltır, hem de dışa atılımını arttırır**(16)**.

Epinefrin (Adrenalin):Nonselektif adrenerjik ajan olan epinefrin günde iki kez kullanılır. %0,25 ile %2 arasında değişen konsantrasyonlarda bulunur. Etki süresi 12-24 saattir. Midriyazis oluşturmaktadır. Akut açı kapanma glokomu oluşturabileceğinden kullanımı açık açılı glokomlar ile sınırlıdır. Afak hastalarda makula ödeme neden olabilir. Yanma, batma, punktal stenoz, fornikslerde adrenokrom birikimi, baş ağrısı, iridosiklit, taşikardi, hipertansiyon, ritm bozuklukları oluşturabilir**(16)**.

Aproklonidin:Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Günde iki kez % 0.5 konsantrasyonda kullanılır. Ön segment lazer girişimleri, ön ve arka segment cerrahilerinden önce profilaktik olarak kullanılmaktadır. Etkisi 12 saattir. Kronik kullanımda alerjik reaksiyonlara neden olabilir **(17)**.

Brimonidin:Selektif alfa-2 reseptör agonistidir. Retina gangliyon hücreleri ve iç retina tabakaları üzerinde nöron koruyucu etkinliği vardır. Günde iki kez %0.2 konsantrasyonda kullanılır. Bileşiminde prezervan madde olarak kullanılan BAK konsantrasyonu %0.005'dir. Aproklonidine göre daha az oküler alerji yapar. Kan basıncında düşme, baş dönmesi ve kuru ağız gibi yan etkileri vardır **(17)**.

Beta Blokerler

Beta blokerler korpus siliyarede hümör aköz yapımını azaltarak GİB'i düşürürler**(18)**. GİB'i ortalama % 20 kadar azaltmaktadırlar**(19)**. Beta blokerler nonselektif ve selektif olarak iki gruba ayrılırlar.

1) Nonselektif ajanlar:Beta-1 ve 2 reseptörlerini bloke ederler. Timolol, metipronolol, karteolol, propranolol, levabutanol ve nadolol bu grupta yer

alirlar.

Timolol:Timolol glokem tedavisinde kullanıma giren ilk beta blokerdir. Nonselektif beta-1 ve 2 antagonistidir. Hümör aköz yapımını azaltarak etki gösterir. Beta blokerler içerisinde GİB'i düşürücü etkisi en yüksek olan ajandır. Günde iki kez kullanılır. % 0.25 ve %0.5'lik konsantrasyonları mevcuttur; %0.1'lik jel formu günde bir kez kullanılır. Etkisi 2 saatte maksimuma ulaşır. Etki 12-24 saat sürer. Timolol tedavi başlangıcında hümör aköz yapımını %40 kadar azaltır. Bu etki zamanla azalır. Nadiren oküler yanma ve hiperemi gibi oküler yan etkileri vardır. Esas önemli yan etkileri sistemiktir. KOAH, astım, sinüs bradikardisi, 2 ve 3. derece kalp bloğu ve kalp yetmezliğı olanlarda kullanılmamalıdır **(20)**.

Levobunolol:Nonselektif beta blokerdir. Uzun etkilidir ve kuru gözü olan hastalarda tercih edilebilir. %0.5 konsantrasyonda bulunur ve günde iki kez kullanılmaktadır **(19)**.

Karteolol: İntinsik sempatomimetik aktiviteye sahip bir beta bloker olduğu için sempatik sinir sistemini bloke etmez, hatta bir miktar aktive eder. Bu etki sayesinde daha az kardiovasküler yan etki oluşturur. Kan-lipid seviyesi üzerine olumlu etkisi bulunduğundan hiperlipidemik hastalarda tercih edilebilir. Günde iki kez kullanılır; %1 ve %2'lik konsantrasyonları mevcuttur **(20)**.

2) Selektif ajanlar:Sadece beta-1 reseptörlerini bloke ederler. Betaksolol, atenolol, proktolol bu grupta yer alır.

Betaksolol:Hümör aköz yapımını azaltarak etkili olan selektif beta-1 reseptör blokeridir. GİB'i düşürücü etkisi timololden biraz daha azdır. Dışa akım direncini etkilemez. Bir miktar nöroprotektif etkisi vardır. Bu etkisi nedeni ile normal tansiyonlu glokem ve hafif artmış GİB'i olan hastalarda tercih edilir. Selektif beta-1 reseptör blokeri olduğu için astım hastalarında tercih edilebilir. Nöroprotektif etkisi nedeni ile görme alanını timololden daha iyi koruduğı iddia edilmiştir. Günde iki kez kullanılmaktadır; %0.25 ile %0.5

konsantrasyonlarda bulunur **(20)**.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri (KAİ)

Karbonik anhidraz, hidrojen ve bikarbonat denkleği ile su ve karbondioksit reaksiyonunu katalizleyen enzimdir. Bu enzim pigmente ve non pigmente siliyer epitel hücre membranında lokalizedir. Aköz yapımında enzimin net etkisi, siliyer epitel membranını aktif olarak geçip arka kamarada ozmotik gradiyent oluşturan bikarbonat iyonlarını meydana getirmektir. Gradiyent farkından dolayı, su pasif olarak akar ve aköz yapımıyla sonuçlanır. Bu enzimin inhibisyonu ile aköz yapımı %50 kadar azalır ve dolayısıyla GİB düşer. Aköz dışı akımı ve episkleral venöz basınç üzerine etkisi yoktur **(21)**.

Sistemik KAİ: Asetozolamid, metazolamid ve diklorfenamiddir. Topikal KAİ: Dorzolamid ve brinzolamiddir.

Asetozolamid:Antihipertansif tedavide oral diüretik olarak kullanılmaya başlandıktan sonra GİB'i düşürücü etkisi anlaşılmıştır. Genellikle günde dört kez 250 mg tablet şeklinde oral olarak kullanılır. GİB'i düşürücü etkisi diüretik etkisiyle ilgili değildir. Hümör aköz yapımını azaltır. Metabolik asidoz yapar. Özellikle akut GİB yüksekliklerinde etkili bir ilaçtır. Baş ağrısı, el ve ayaklarda uyuşma, tinnitus, işitme azalması, ağızda acı tat, depresyon, hipopotasemi, ürolithiazis, libido kaybı, kan diskrazisi gibi yan etkileri vardır **(21)**.

Dorzolamid:Hümör aköz yapımını azaltarak etki eden topikal bir karbonik anhidraz inhibitörüdür. Korneal penetrasyonu yüksektir; %2'lik dorzolamid günde 3 kez topikal olarak kullanılır. GİB'i yaklaşık %18 azaltmaktadır **(22)**. İritasyon, yanma ve ağızda acı tat hissi gibi yan etkileri vardır. Steril müköpürülan konjonktivit yapabilir.

Brinzolamid:Potent ve seçici bir karbonik anhidraz inhibitörüdür; %1'lik konsantrasyonu günde iki kez kullanılmaktadır. Ağızda acı tat ve oküler iritasyon gibi yan etkileri vardır **(21)**.

Hiperozmotik Ajanlar

Kan ve vitreus arasında bir ozmotik gradient yaratıp vitreustan sıvı çekerek GİB'i düşürürler. Özellikle GİB'in kısa sürede düşürülmesi gereken akut açı kapanması glokomu gibi durumlarda tercih edilirler. Vitreus dehidratasyonu iris-lens diyaframını geriye doğru çekerek ön kamarayı derinleştirir ve açığı açar **(23)**.

Gliserol:Günde 1-1,5 g/kg şeklinde oral yoldan uygulanır. Etkisi 30 dk. içerisinde etkisi başlar ve 2-3 saat sürer; %50'lik solüsyonlar şeklindedir. Daha az diürez yapar. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve vertigo yapar. Diyabetik hastalarda kullanımı sakıncalıdır **(23)**.

İzosorbid:Günde 1-1,5 g/kg şeklinde oral yoldan kullanılır; % 45'lik solüsyonları vardır. Kalori değeri olmadığı için diyabetiklerde kullanılabilir. Daha yavaş GİB düşüşü sağlar. Kalp yetmezliği yapabilir **(23)**.

Mannitol:%20'lik konsantrasyonları 1-2 mg/kg dozunda intravenöz olarak kullanılır. Etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 6 saat kadar sürer. Hızlı etkilidir. En çok tercih edilen hiperozmolar ajandır. Dehidratasyon en önemli yan etkisidir **(23)**.

Üre:Günde 0.5-2 g/kg olarak intravenöz uygulanır. Hızlı etkilidir ve kalori değeri yoktur. Metabolize olmadan atılır. Tromboflebit yapabilir **(23)**.

Prostaglandin (PG) Analogları

Biyolojik olarak aktif maddeler olan PG'ler eikozonoid hormonlardandır. Araşidonik asitten köken alırlar ve hücre membranındaki fosfolipidlerden salıverilirler. Gözde konjonktiva, siliyer cisim, iris ve trabeküler dokuda üretilirler. PG'ler düşük konsantrasyonlarda hümör aközün üveoskleral dışı akımını arttırarak GİB'i düşürürler **(24)**. Üveoskleral dışı akımı, korpus siliyare kaslarında gevşeme ve siliyer kas demetleri arasındaki genişleme ve ilaveten siliyer kas hücrelerini çevreleyen ekstrasellüler matriks metabolizmasındaki değişikliklerle arttırmaktadırlar **(25)**.

PG'lerin en sık görülen yan etkisi konjonktival hiperemidir. En önemli yan etkileri ise iris pigmentasyonundaki artıştır. Bu %10-20 hastada görülür. Pigmentasyon artışı ilacı kesmekle ilerlemez ve geri dönmez. İris pigmentasyon artışı iristeki melanositlerde melanin sentezinin artması ile ilişkilidir. Bunların yanı sıra yanma, batma, kaşıntı, bulanık görme, göz kapaklarında pigmentasyon artışı, baş ağrısı, yüzde kızarıklık, herpetik keratit nüksü gibi yan etkiler de görülebilir **(26)**.

Uzun süre topikal PG kullanımına bağlı kirpiklerde uzama oluşabilir. Afakik ve arka kapsülü açılmış psö dofakik hastalarda kistoid maküla ödemi görülebilir **(27)**.

Latanoprost:PG F2 α analogudur. FP reseptörleri aracılığı ile etki gösterir. Bir ön ilaçtır. Korneadan penetre olurken hidrolize olur ve biyolojik olarak aktivite kazanır. Siliyer kastaki reseptörlere bağlanarak üveoskleral dışa akımı arttırırlar. Genel olarak GİB'i 6-9 mmHg kadar düşürürler. Önemli avantajları %0.005'lik solüsyonun günde tek doz uygulanması, düşük kardiyopulmoner etki ve diğer ilaçlarla kombinasyon yapılabilmesidir. Etkisini 1 saatte gösterir ve bu etki 24 saat devam eder. BAK konsantrasyonu % 0.02'dir.

PAAG'li olguların % 44'ünde ilk GİB'i % 30 veya daha fazla azalttığı bildirilmiştir**(27)**. Latanoprost damlatıldıktan yaklaşık 12 saat sonra en yüksek etki meydana gelir ve akşam kullanımı sabah kullanımına göre daha etkilidir **(28)**.

Bimatoprost: Bir prostamiddir. Prostamidler de membran lipidlerinden köken alır, ancak biyosentetik öncüsü araşidonik asit değil anandamiddir. Prostamidler, FP reseptörlerine bağlanmazlar, serbest olarak bulunurlar. % 0.03 konsantrasyonda günde bir kez kullanılırlar. BAK konsantrasyonu %0.005'tir. Soğuk zincire ihtiyaç duymazlar. Latanoprosttan daha fazla hiperemi yaparlar **(29)**. Trabeküler dışa akımda %35, üveoskleral dışa akımda %50 artış sağlarlar **(30)**.

Travoprost:PG F2 α analogudur. Kimyasal yapı olarak latanoprostta benzer. Selektif FP reseptör agonistidir. Latanoprostta göre bu reseptörlere daha fazla afinite gösterir. Üveoskleral dışa akımı arttırarak GİB'i azaltır. %0.004 konsantrasyonda günde tek doz kullanılır. BAK konsantrasyonu %0.015'tir. GİB'de 7-8 mmHg düşüş sağlar. Latanoprostta göre konjonktiva hiperemisine daha çok neden olur. Soğuk zincire gerek duyulmaması ise latanoprostta üstünlüğüdür **(31)**.

OKÜLER YÜZEY HASTALIĞI VE GLOKOM

Oküler yüzey hastalığı gözyaşı stabilitesini ve fonksiyonunu olumsuz etkileyen durumların tümünü kapsayan bir klinik tablodur. Oküler yüzey hastalığına yaş, cinsiyet, blefarit, meibomian bez disfonksiyonu, sistemik hastalıklar gibi iç faktörler yanısıra bilgisayar, kontakt lens, LASİK, alkol, sigara, çevre kirliliği, iklim, sistemik ve topikal ilaç kullanımı gibi dış etkenler de neden olabilir **(32)**.Çeşitli çalışmalarda medikal tedavi alan glokom olgularının %40-59'unda oküler yüzey hastalığı saptanmış, şiddetli oküler yüzey hastalık semptomu olanların oranı ise Leung ve ark.'nın **(2)** çalışmasında %27, Fechtner ve ark.'nın**(33)** çalışmasında ise %12.8 olarak bulunmuştur. Yaşla birlikte artış gösteren kuru göz hastalığının benzer yaş grubunda görülme oranı ise yaklaşık %15'dir **(33)**.

Glokom olgularında oküler yüzey hastalığı görülme oranının daha yüksek olması uzun süre topikal ilaç kullanımı ile açıklanmıştır. Medikal tedavi alan glokom olgularında oküler yüzey hastalığı bulgu ve semptomlarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada en az iki ilaç kullanan olgularda oküler yüzey hastalığı bulgu ve semptomu bulunma oranı sırası ile %39.5 ve %51, kontrol grubunda ise %5 ve %35 olarak saptanmıştır **(34)**. Sudipta Ghosh ve ark.'nın **(35)** benzer çalışmasında glokom olgularında oküler yüzey hastalığı semptomları olguların %70.3'inde, kontrol grubunun %33'ünde mevcut iken, oküler yüzey hastalık bulgularına bakıldığında bu oran sırasıyla %30.7 ve %24.0 olmuştur. Tüm çalışmalar glokom olgularında oküler yüzey

hastalığının gelişmesinde topikal antiglokomatöz ilaçların kullanım süresi, ilaç sayısı, damla sıklığı ve daha önceden oküler yüzey sorunu bulunmasını risk olarak saptamışlardır.

ANTİGLOKOMATÖZLERİN OKÜLER YÜZEYE ETKİSİ

Glokom tedavisinde topikal antiglokomatöz ilaçların kronik kullanımının oküler yüzey ve gözyaşı fonksiyonlarını bozduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir **(36, 37)**.Göz damlalarının oküler yüzeye olan etkileri ile ilgili in-vivo ve in-vitro yapılan çalışmalar toksik etkinin, ilacın aktif bileşeninden çok büyük oranda koruyucudan kaynaklandığını bildirmiştir **(38)**.Antiglokomatöz ilaçların neden olduğu oküler yüzey hastalığında BAK'ın toksik etkisi dışında başka hangi mekanizmaların rol oynadığı konusu tam olarak bilinmemektedir. En az bir yıl süre ile antiglokomatöz ilaç kullanan hastaların konjonktiva epitelinde iki kemokin reseptörün (CCR4 ve CCR5) aşırı ifade edildiği ve bu iki kemokin ile eş zamanlı olarak Th1 ve Th2'in uyarıldığı görülmüştür. Bu veriler antiglokomatöz ilaçların, oküler yüzeyde allerji ile kombine toksik inflamatuvar kompleks reaksiyona neden olabileceğini göstermektedir **(39)**.

Antiglokomatöz ilaçların içeriğinde en sık bulunan koruyucu BAK'dır. BAK bir deterjan olup mikroorganizmaların lipid yapısındaki hücre zarını bozar, proteinleri denatüre eder. Multidoz topikal ilaçların kontaminasyonunu engellemesi dışında ilacın stabilitesini korur ve böylece raf ömrünü uzatır **(38)**.BAK'ın surfaktan özelliği ayrıca kornea epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarını bozarak ilacın daha derin dokuya nüfuz etmesini sağlar ve bu da daha düşük konsantrasyonda ilacın etki etmesine yardımcı olur **(40)**. BAK'ın yüzey dokulara etkisi dışında ön kamaraya geçerek trabeküler ağ hücreleri üzerinde de toksik etki yaptığı gösterilmiştir **(41)**.

BAK'ın oküler yüzeydeki etkileri kısaca özetlenecek olursa:

1- Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinde apoptozisi tetikler **(42)**.

2- Epitel yüzeyindeki mikrovillilerin kaybolmasına neden olur **(43)**.

3- Goblet hücrelerinin hasarlanmasına ve sayısının azalmasına yol açar**(44)**.

4- Akut ve kronik inflamatuvar sürece neden olur **(45)**.

5- Korneal nörotoksisite yaratır ve kornea duyarlılığını azaltır**(46)**.

Sonuç olarak BAK oküler yüzey epitel hücrelerini, gözyaşı film tabakasını ve stabilitesini bozarak oküler yüzey hastalığına yol açar.

Yumuşak koruyucu olarak isimlendirilen Purite (stabilize oksikloro kompleks), polyquad (polyquaternium-1), oksitleyici bileşim içeren (borik asit, propilen glikol, sorbitol ve çinko klorid) SofZia ve koruyucu içermeyen Comod sistemi ve tek kullanımlık antiglokomatöz ilaçlar ile yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, BAK'ın diğer koruyuculara göre daha toksik olduğunu, temas süresi ve konsantrasyonuna bağlı olarak bu etkisinin arttığını göstermiştir**(47)**.

Antiglokomatöz damlaların içindeki aktif bileşenlerin oküler yüzeye olan etkileri ile ilgili Pisella ve ark.'nın**(48)** çalışmasında, latanoprost'un BAK'ın olumsuz etkisini azalttığı hatta aktif maddenin oküler yüzey için koruyucu rol oynadığı belirtilmiştir.

Üç farklı molekülün (latanoprost, travoprost ve bimatoprost) proinflamatuvar ve toksisite profilinin araştırıldığı bir başka çalışmada, prostoglandinlerin inflamatuvar yolağı direkt uyarmadığı, toksik etkisinin ise hafif olduğu gösterilmiştir. Bu da içeriğindeki BAK konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuş olup, latanoprost ve travaprostun BAK toksisitesine karşı protektif olduğu, bunu da muhtemel antioksidan etki ile yaptığını savunmuşlardır **(49)**.

Uzun süre latanoprost ile tedavi edilen konjonktiva örneklerinde stromal kollajen yoğunluğun ve inflamatuvar infiltrasyonun daha az olduğu saptanmıştır. Bu durum MMP-1 ve MMP-9'un upregülasyonu ile açıklanmış ve gevşek konjonktival stromanın filtran cerrahi için avantaj olabileceği savunulmuştur**(50)**. Bu araştırmalardan farklı olarak latanoprost'un

konjonktiva yüzeyinde HLA-DR ekspresyonunu uyararak skuamöz metaplaziyi arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur **(51,52)**. Kurna ve ark. **(53)** ise günde iki kez koruyucu içermeyen ve aktif maddesi timolol maleat olan damlayı kullananlarda BAK ihtiva eden timolol maleat kadar oküler yüzey hasarı geliştiğini bildirmişlerdir.

Çeşitli antiglokom ilaç kullanan olguların filtran cerrahi sırasında alınan konjonktiva dokusundaki epitel hücrelerinde bozulma ve subkonjonktival ekstrasellüler matriks dokusunun kompozisyonunda değişme, substansia propriada makrofaj, lenfosit ve mast hücre sayısında artış olduğu, klinik muayenede ise kontakt dermatit, ektropiyon, orbitopati, alt forniksde kısılma, ve konjonktivada psödopemfigoid geliştiği bildirilmiştir **(54, 55)**.

GLOKOMDA OKÜLER YÜZEY HASTALIĞI: SEMPTOMLAR, BULGULAR VE DEĞERLENDİRME

Oküler yüzey sorunu olan glokom hastalarının yakınmaları genellikle kuruluk hissi, yanma, batma, kaşıntı, yabancı cisim hissi, kırmızılık ve bulanık görme gibi ölçülemeyen semptomlardan oluşur. Bu yakınmalar çeşitli oküler yüzey hastalıkları ve kuru göz sendromuna benzer niteliktedir **(32)**. Oküler yüzey hastalığının erken döneminde hastalığa ait minimal bulgu saptanırken yakınmalar daha fazla, ileri dönemde ise tam tersi oküler yüzey hasarı bulguları fazla yakınmalar daha az olur. Bu duruma neden oküler yüzey hastalığının ileri döneminde gelişen nörotrofik değişikliklerdir. Ayrıca glokom olgularında koruyucuların ve prostaglandinlerin kornea duyarlılığında azalma yapabileceği de dikkate alınmalıdır **(56)**.

Oküler yüzey hastalığının varlığı ve derecesi konusunda Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OSDİ) anketi, objektif testler olarak Schirmer testi, GYKZ, korneal ve konjonktival boyanma değerlendirmesi ve gözyaşı ozmolarite ölçümü yapılır. Oküler yüzey hastalıklarında GİB ölçümü gibi doğrudan ve objektif bir metrik test yoktur **(57)**. OSDİ ile objektif testlerin birlikte değerlendirilmesi oküler yüzey hastalığının değerlendirilmesinde önemlidir.

OSDI

OSDI[®] (Allergan Inc, Irvine, Calif, ABD) on iki sorudan oluşan ve hastanın son iki hafta içindeki göz kuruluğu ile ilgili şikayetlerinin sorgulanmasını amaçlayan bir anket olup, hastanın semptomlarının yanında, bu şikayetlerin günlük aktivitelere olan etkilerini, çevresel tetikleyici sebeplerin araştırılmasını, şikayetlerin süresi ve şiddetinin skorlanarak hastalığın ciddiyetinin derecelendirilmesini sağlamaktadır .Sorulara verilen cevaplar; 0: hiçbir zaman 1:Bazen 2: Günün yarısı 3: Çoğu zaman 4: Her zaman olarak, 4 dereceye ayrılır (**Şekil 1**).

Total OSDI[®] skoru, $OSDI^{\circledast} = \frac{(\text{cevaplanan tüm soruların skorlarının toplamı}) \times 25}{(\text{cevaplanan total soru sayısı})}$ formülü ile hesaplanır. Sonuçlar 0-100 arası skalada değerlendirilir. Skor arttıkça kuru gözün ciddiyeti artmaktadır; 0-12 (semptomsuz), 13-32 (hafif-orta semptomlar), 33-100 (şiddetli semptomlar) olarak derecelendirilmiştir(**58**).

OSDI SKORU																																																																																																								
<p>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.</p> <p>GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİLERDEN HERHANGİ BİRİNİ YAŞADINIZ MI?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Her zaman</th> <th style="text-align: center;">Sıklıkla</th> <th style="text-align: center;">Ara sıra</th> <th style="text-align: center;">Nadiren</th> <th style="text-align: center;">Hiçbir zaman</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Gözler ışığa hassas</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>2. Gözlerde batma hissi</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>3. Gözlerde ağrı yada yanma</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>4. Görmenin bulanıklaşması*</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>5. Görme azlığı*</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">1-5 numaralı sorulara cevapların alt toplamı A</p> <p>* Gerekli durumlarda test uygulayıcısı açıklama yapmalıdır.</p> <p>GEÇEN HAFTA BOYUNCA GÖZÜNDEKİ PROBLEMLER AŞAĞIDAKİ AKTİVİTELERİNİZİ ENGELLEDİ Mİ?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Her zaman</th> <th style="text-align: center;">Sıklıkla</th> <th style="text-align: center;">Ara sıra</th> <th style="text-align: center;">Nadiren</th> <th style="text-align: center;">Hiçbir zaman</th> <th style="text-align: center;">Geçersiz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6. Uzun süreli okuma</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Okunmuyor</td> </tr> <tr> <td>7. Gece araba kullanma</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Araba kullanmıyor</td> </tr> <tr> <td>8. Bilgisayarda çalışma</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Bilgisayar kullanmıyor</td> </tr> <tr> <td>9. Televizyon izleme</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Televizyon izemiyor</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">6-9 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı B</p> <p>GEÇEN HAFTA BOYUNCA AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA GÖZÜNÜZDE RAHATSIZLIK HİSSETTİNİZ Mİ?</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Her zaman</th> <th style="text-align: center;">Sıklıkla</th> <th style="text-align: center;">Ara sıra</th> <th style="text-align: center;">Nadiren</th> <th style="text-align: center;">Hiçbir zaman</th> <th style="text-align: center;">Geçersiz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10. Rüzgarda</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Rüzgarda bulunmuyor</td> </tr> <tr> <td>11. Düşük nemli (çok kuru yerlerde)</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Düşük nemli yerde bulunmuyor</td> </tr> <tr> <td>12. Klimalı yerler</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">Klimalı yerde bulunmuyor</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">10-12 numaralı sorulara verilen cevapların alt toplamı C</p> <p style="text-align: right;">D için A, B ve C'yi toplayınız (D= Cevaplanan tüm sorular için toplam skor) D</p> <p style="text-align: right;">Cevaplanan toplam soru sayısı Geçersiz olarak cevaplanan sorular eklemeiniz) E</p> <p style="text-align: right;">OSDI= (Dx25)/E </p>							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		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 izemiyor		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
	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																																																																																																			
	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 izemiyor																																																																																																		
	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																																																																																																		

Şekil-1: OSDI® (Allergan Inc, Irvine, Calif) (Oküler Yüzey Hastalık İndeksi)

GÖZYAŞI OZMOLARİTESİ VE ÖLÇÜMÜ

Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (International Dry Eye Workshop (DEWS)) raporunda belirtildiği gibi gözyaşı ozmolaritesinde artışın, kuru göz hastalığının ayırt edici bir özelliği ve oküler yüzey hasarının patogenezinde merkezi mekanizma olduğu düşünülmektedir (32). Ozmolarite artışı gözün epitel yüzeyine hasar ile sonuçlanan inflamatuvar değişiklikler kaskadını başlatır. Gözyaşı ozmolaritesinin kuru göz hastalığının tek başına en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir (32). Ancak ölçümler geniş mikrolitrelik hacimleri gerektiren laboratuvar aletleri, gözyaşı örneklerinin toplanması ve işlenmesi çoğu olguda refleks yaşarmaya neden olması ve toplanan örneklerin taşınma ve toplanma sırasında buharlaşma ile konsantre olabilmesi gibi nedenlerle sınırlı kalmıştır (57).

TearLab sistemi (TearLab Inc., San Diego, CA, ABD) klinik ortamda kullanılmaya uygun olan bir yöntem ile gözyaşı örnekleri elektriksel empedansı ile ozmolariteyi belirler. Bu tekniğin avantajı, 0.05 ml numune boyutu ve her iki göz için değerlerin elde edilmesi için, sadece saniyeler gerekiyor olmasıdır. TearLab Sistemi örnek toplama süresini bir saniyeden daha azaltmak için invaziv olmayan gözyaşı toplama ara yüzüne sahip bir prob kullanır. Test kartı (kartuş) ölçüm sisteminin yanı sıra bir gözyaşı toplama aracı olarak kullanılmıştır. Örnek toplandıktan sonra ölçümü başlatır ve TearLab ana okuyucu içine yerleştirildiğinde test kartı analizinden nicel bir ölçümü görüntüler. Test hızlı, uygulanması kolay ve sistem kalibrasyon gerektirmez. Elektronik sistem örnek toplamak ve ölçüm elde etmek için salin solusyonu eklenmiş kontrol test kartı ile birlikte gelir. Ölçümün normal değerlerde olması düzgün çalıştığını gösterir. TearLab üreticileri cihazın 5 mOsmol/L'lik bir analitik bir standart değişim ile sonuçlanan, yaklaşık %1.5 lik bir % CV (varyasyon katsayısı)'na sahip olduğunu belirtmektedir (59).

Gözyaşı ozmolaritesi değerlendirilmesinde 308 mOsm/L'nin üzerinde ozmolarite değerleri hafif kuru göz hastalığının hassas bir göstergesidir. Gözler arasında değişkenlik de kuru göz hastalığının bir

özelliğidir. İki gözden daha yüksek olan değerin kullanılması gerekir ve özellikle belirti ve bulgular eşleşmiyor ise sonuç tam bir klinik muayene sırasında gerçekleştirilen testler ile birlikte değerlendirilmelidir. Eğer 312 mOsm/L değeri sınır alınırsa orta ve ileri derece kuru göz olgularının daha hassas tespit edildiği ileri sürülmüştür (sensitivite, 73%; spesifite, 92%) **(60)**.

Lemp ve ark.**(60)** çalışmasında normal, hafif-orta ve şiddetli sınıfları boyunca ortalama ozmolarite değerleri sırasıyla 300.8 ± 7.8 mOsm/L, 315.5 ± 10.4 mOsm/L ve 336.7 ± 22.2 mOsm/L bulunmuş ve her şiddet alt kümesi içinde yaş ya da cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş gruplarına bakıldığında <30, 30-50, 50-70 ve >70 yaş gruplarında ortalama farkı saptanmamıştır. Benzer şekilde, farklı düzeylerde hastalık şiddetinin açısından erkek ya da kadın cinsiyet arasında da fark bulunmamıştır. Bu nedenle, ozmolaritenin temel belirleyicisinin hastalığın şiddeti olduğu belirtilmiştir.

Tomlinson ve ark.**(61)** tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde 316 mOsm/L referans değerinde %69 sensitivite ve %92 spesifite bildirilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda gözyaşı ozmolaritesinin erken evre, hafif-orta kuru göz ve şiddetli kuru göz ayırımında tek başına en kullanışlı objektif test olduğu gösterilmiştir **(60)**.

KORNEAL VE KONJONKTİVAL BOYANMA

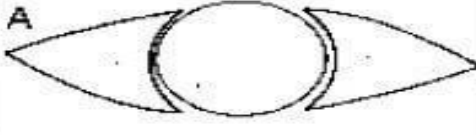
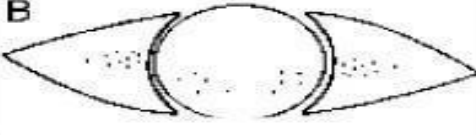
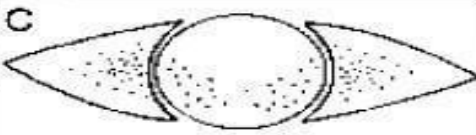
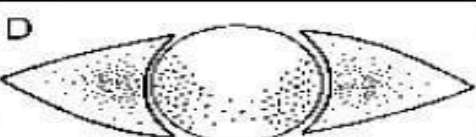

Kornea ve konjonktiva boyama sodyum floresein, Rose Bengal ya da lissamin yeşil boya damlatılarak oküler yüzey hasarının değerlendirilmesini sağlayan bir işlemdir. Floresein hastalar tarafından iyi tolere edilir ve tek uygulamalar ağrıya sebep olmaz. Göz yaşında suspanse olan boya boyanma paternini belirsizleştirebilir ama paternin hemen okunması gerekir çünkü stromal difüzyon hatalı kayıda neden olabilir **(62)**. Floresein %2'in üzerindeki konsantrasyonlarda floresan olmadığı için özellikle kuru gözlerde damlatılan boya miktarı minimize edilmelidir. Self-absorbsiyon da çözeltinin dış tabakalarının oklüzif etkisi ile derin tabakanın aydınlanmasını önleyerek floresansı azaltabilir. Sonucu etkileyebilecek diğer

faktörler arasında pH (floresans pH 8'e kadar artar daha sonra azalır), koruyucu veya diğer maddelerin varlığı ve emilen ışığın dalga boyu vardır **(63)**.

Rose Bengal boyanma elde etmek için bir eşik konsantrasyonu gerektirir ve kesintili gözyaşı tabakası nedeniyle musin tarafından korunmayan yüzeyel epitel alanlarını boyadığı düşünülmektedir **(64)**. Tarih boyunca kuru göz değerlendirilmesinde (genellikle Schirmer testi ile birlikte) ve tedavi başarısının ölçümünde en sık kullanılan test olmuştur **(65)**. Gözyaşı filmi boyamaz, bu nedenle herhangi bir epitel boyanma özellikle yeşil filtre ile iyi görünür. Uygulama acı vermese de öncesinde topikal anestezi uygulama ihtiyacı vardır. Fototoksiktir (güneş ışığı ile yeniden aktifleşerek ağrıya neden olur) ve cildi belirgin olarak boyar **(62)**.

Lissamin yeşili de eşik konsantrasyon gerektirir, Rose Bengale benzer şekilde gözü boyadığı kabul edilse de gerçekte neyi boyadığı konusunda tartışmalar mevcuttur **(65)**. Bazıları, musin veya protein tarafından korunmayan epitel hücreleri boyadığını iddia ederken, diğerleri dejenerasyon hücreleri ve mukusu boyadığını öne sürmektedir. Çoğu hasta tarafından floresine benzer şekilde tolere edilir ve Rose Bengalden daha az toksiktir, bu nedenlerle gittikçe daha fazla kullanılmaktadır.

Oküler yüzeyde boyanmanın değerlendirilmesi son derece subjektiftir ancak Oxford derecelendirme şeması gibi çizelgelerin kullanılması boyanma şiddetinin tutarlı kaydını sağlayarak yardımcı olabilir. Bu şemada Şemada A'dan E'ye kadar etiketlenmiş, boyanmanın paneller arasında logaritmik artış gösteren punktat noktalarla temsil edildiği 5 adet panel bulunur **(62)**. Klinisyen her panel ile interpalpebral konjonktiva ve kornea üzerinde boyama görünümünü karşılaştırır ve en yakın eşleşme derecesini belirler. **(Şekil-2)**

PANEL	GRADE	SÖZEL KARŞILIĞI
A 	0	Boyanma yok
B 	I	Hafif derecede boyanma var
C 	II	Orta derecede boyanma var
D 	III	Orta derecede boyanma var
E 	IV	Şiddetli derecede boyanma var

Şekil-2: Oxford derecelendirme şeması ile korneal ve konjonktival boyanmanın değerlendirilmesi

GÖZYAŞI KIRILMA ZAMANI (GYKZ):

GYKZ testi gözyaşı filmi stabilitesini tahmin etmek için standart klinik testtir (66). Floresein damlatma normal kırılma zamanı süresini kısalttığından dolayı provakatif bir testtir. Kırılma en iyi mavi uyarıcı ve sarı engelleyici filtre kullanımı ile hasta gözünü kırpmadığı zaman görülmektedir. Ancak sarı filtre şart değildir. Test genelde mavi kobalt filtresi ile değerlendirilir. GYKZ floresein boyanmış gözyaşı filminde son göz kırpıp açmadan sonra ilk karanlık noktanın görülmesine kadar geçen zamandır. Kırılmanın zamanla karakteristik bir şekilde yayıldığı görülebilir. Normal GYKZ bireyler arasında ve aynı kişide günün farklı saatlerinde değişkenlik gösterebilir. Genelde 10

saniyeden daha az bir kırılma zamanı dengesiz gözyaşı filmini göstermektedir. GYKZ kuru gözün tüm formlarında azalmıştır. Test sonuçları şöyle yorumlanır: ≥ 10 saniye: normal, 5-9 saniye: hafif –orta, < 5 saniye: ciddi olarak kısalmış şeklinde derecelendirilir **(2)**.

SCHIRMER TESTİ

Schirmer I testi anestezi olmadan konjonktival uyarılara cevap olarak reflex göz yaşı salgısını ölçen testtir.Kuru gözü dışlamada tek başına yeterli olmasa da kuru göz değerlendirilmesinde kullanışlı bir testtir.Aköz gözyaşı üretimi değerlendirilmesinde en basit testtir.Normal Schirmer 1 testi değerleri 5 dk'da 15 mm üzerindedir. Şiddetli kuru göz olgularında 5 mm ve altında sonuçlar elde edilmektedir. 5–10 mm arasındaki değerler hafif-orta kuru göz belirtisidir. 10–15 mm arasındaki değerler klinik bulgular ve diğer test sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmelidir **(67)**.

Schirmer I testinin topikal anestezi damlatıldıktan sonra yapıldığında refleks bileşen olmadan bazal gözyaşı salgılama oranını ölçtüğü varsayılmıştır.Bununla birlikte tek başına konjonktival uyarılar dışında duyuşal ve psikolojik uyarılar da refleks gözyaşı salgılanmasında rol oynamaktadırlar **(68)**.Nazal anestezi testten elde edilen Schirmer değerini azaltır.

Schirmer II testi konjonktival stimölasyonun yanı sıra nazal uyarılmaya cevap olarak refleks gözyaşı salgılanmasını değerlendirir.Bu test hasta için oldukça rahatsız edicidir, burun mukozasının kuvvetlice uyarılmasını gerektirir.Bu testte yanıt olarak Schirmer değerinin azalması, Sjögren sendromu gibi, göz kuruluşunun daha şiddetli formlarında gösterilmiştir.

Göz kuruluşu tanısı yukarıdaki testlerin sonuçlarına bağlıdır ve ideal olanı bu testlerin tek bir klinik ziyarette gerçekleştirilmesidir.Bu nedenle bir testin başka bir test ile engellenmemesi için bu testlerin uygun sırayla yapılması önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Glokom biriminde takip edilmekte olan hastalardan tedavisi için antiglokomatöz ilaç kullanan 100 glokom hastası ile ilaçsız izlenmekte olan 25 glokom hastası, kontrol grubu olarak da glokomu bulunmayan 75 sağlıklı birey dahil edildi. Glokomu bulunmayan kontrol olguları polikliniğimize refraksiyon muayenesi için başvuran bireylerden seçildi. Böylece çalışmaya toplam 200 olgunun 200 gözü dahil edilmiş oldu. Tüm olgulardan aydınlatılmış onam alındı. Bu çalışmanın protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara görme keskinliği ölçümü, refraksiyon muayenesi, ön ve arka segment biomikroskopik muayenesi, gonioskopi ile açı muayenesi, Goldmann Aplanasyon tonometresi (GAT) ile GİB ölçümü yapıldı. Demografik bilgiler ve kullanılan antiglokomatöz ilaçlar, bu ilaçları kullanım süresi ve günlük damla sayısı kaydedildi. Tüm olgulara sırası ile gözyaşı ozmolaritesi ölçümü, Schirmer I testi, GYKZ ölçümü, korneal ve konjonktival floresein boyanma değerlendirilmesi yapıldı ve son olarak OSDI anketi uygulandı. Test sonuçlarının birbirini etkilememesi açısından testler arasında en az 15 dakika geçmesi beklendi.

Çalışmaya genel olarak dahil edilme kriterleri:

- 1-Yaş > 45 olan bireyler
- 2-En az 6 ay süre ile topikal antiglokomatöz ilaç kullanan glokom hastaları
- 3-En az 6 ay süredir ilaçsız izlenen glokom oküler hipertansiyon veya glokom hastaları

4-Glokomu olmayan kontrol olguları

Çalışmadan genel olarak dışlanma kriterleri:

- 1- Gebelik ve emzirme
- 2- Geçirilmiş ciddi oküler travma anamnezi veya muayene belirtileri
- 3- Son altı ay içerisinde antiglokomatöz göz damlası veya prezervansız suni gözyaşı dışında göz damlası kullanımı
- 4- Son iki saat içerisinde suni gözyaşı damlası kullanımı
- 5- Aktif oküler enfeksiyon veya allerji varlığı
- 6- Gözyaşı fonksiyon testleri sonuçlarını etkileyebileceği düşünülen kapak, kirpik deformitesi, oküler yüzey hastalığı veya nazolakrimal kanal tıkanıklığı bulunması
- 7- Son bir yıl içerisinde katarakt cerrahisi dahil intraokuler cerrahi veya refraktif cerrahi geçirmiş olması
- 8- Kontakt lens kullanımı
- 9- Gözyaşı fonksiyonunu etkilemesi muhtemel sistemik hastalık (diabetes mellitus, otoimmün hastalıklar) bulunması.
- 10- Gözyaşı fonksiyonlarına etkisi olabilecek sistemik ilaç kullanımı olması (antihistaminik, antidepresan, diüretik, kortikosteroid, immunmodülatörler ve oral kontraseptifler.

Kontrol olgularının özellikleri:

- 1- Ailede glokom anamnezi olmayanlar
- 2- GİB \leq 21 mmHg olanlar
- 3- Gonyoskopide açısı açık olanlar (Schaffer grade 3-4)
- 4- Oftalmolojik muayenesi refraksiyon kusurları dışında normal olanlar

Glokom hastalarının özellikleri:

- 1- İlk tanıda GİB \geq 21 mmHg olanlar.
- 2- Gonyoskopide açısı açık olanlar (grade 3-4)
- 3- Glokomatöz optik sinir başı değişiklikleri olanlar

4- Glokomla uyumlu görme alanı değişiklikleri veya retina sinir lifi tabakasında incelleme olan olgular

Glokom hastalarında eğer her iki gözde de ilaç kullanılıyorsa sağ göz çalışmaya alındı. Diğer hasta gruplarında dışlanma kriterleri bulunmayan (örneğin önceden ameliyat geçirmemiş veya ilaç kullanılmayan) göz çalışmaya alındı; eğer bireyin iki gözü de eşit olarak dışlanma kriterlerini taşımiyorsa, sağ gözler çalışmaya alındı.

Gözyaşı ozmolarite ölçümü:

Gözyaşı ozmolaritesi değerlendirilmesi için bir süre önce geliştirilen non-invaziv bir tanı testi olan TearLab Ozmolarite Sistemi (TearLab Corp, San Diego, CA, ABD) kullanıldı. TearLab osmolarite test cihazı 275-400 mOsm/L arası ölçüm değerlerini ölçmektedir. Cihaz bir okuyucu ana gövde, prob ve probun ucuna takılan tek kullanımlık kartuştan oluşmaktadır (**Resim-1**).

Ölçüm öncesi cihaz kendi kalibrasyon kartuşu ile test edildi. Kalibrasyon sonrası her hasta ve ölçüm için tek kullanımlık ticari kartuşlar kullanıldı. Muayene aşırı aydınlatılmamış bir odada, hasta konforlu bir şekilde otururken yapıldı. Ölçüm gününde hastanın o gün refleks gözyaşı uyarımına neden olacak herhangi bir başka göz muayenesi geçirmemiş olmasına dikkat edildi. Cihaz açıldıktan sonra TearLab test kartı (mikroçip özelliğinde kartuş) proba takıldı ve üstündeki korucu çıkarıldı. Topikal anestezi uygulamaksızın, hastanın çenesi hafifçe geriye doğru kaldırılarak ve tavana doğru bakarken, probun ucundaki mikroçip özelliğinde kartuş alt gözyaşı menisküsüne hafifçe temas edecek şekilde uygulandı. Böylece alt gözyaşı menisküsünden kapiller etkiyle 50 nL kadar küçük bir gözyaşı örneği alındı. Sonra prob TearLab ana ünitesine yerleştirildi ve cihaz sonucu saniyeler içinde otomatik olarak belirledi. Sonuçlar mOsm/L cinsinden kayıt edildi.

Gözyaşı ozmolaritesi ölçümü için üç şiddet derecesi belirlendi: ≤ 308 mOsm/L (normal), 309-328 mOsm/L (hafif-orta) ve >328 mOsms/L (şiddetli) (69).



Şekil-1A

Şekil-1B



Şekil-1C

Resim-1: Ozmolarite Sistemi ve ozmolarite ölçümü A: ölçüm öncesi TearLab cihazı. B: ölçüm sonrası TearLab cihazı C: TearLab cihazı ile gözyaşı örneği alınması.

Schirmer 1 testi:

Schirmer 1 testi için 35 mm boyunda, 5 mm eninde standart filtre kağıdı topikal anestetik damlatılmadan alt göz kapağının 1/3 dış ve 1/3 orta kısmının birleştiği yerde alt fornikse yerleştirildi. Bu sırada hastalara gözlerini açık tutmaları ve gerektiğinde gözlerini kırpabilecekleri söylendi. Beş dakika sonunda filtre kağıdının kapak kenarından itibaren ıslanan kısmı mm cinsinden ölçüldü.

Schirmer testi için kullanılan derecelendirme şu oldu: >10 mm (normal), 6-10 mm (hafif ila orta), ≤5 mm (şiddetli) (2).

GYKZ ölçümü:

GYKZ ölçümü için topikal anestetik kullanmaksızın, alt fornikse standart floresein strip değdirildi. Hastanın bir kaç kez göz kırpması ile boyanın iyice yayılması temin edildi, daha sonra biyomikroskopta kobalt mavisi filtresi ile geniş aydınlatma altında gözyaşı film tabakası izlendi. Hastanın son göz kırpmasından sonra ilk kez kuru bir alan görülmesine kadar geçen süre saniye cinsinden belirlendi. Bu ölçüm 3 kez tekrarlanıp ortalama değer GYKZ olarak belirlendi. GYKZ için şiddet derecelendirmesi şöyle yapıldı: ≥10 saniye (normal), 5 ila 9 saniye (hafif ve orta), <5 saniye (şiddetli)(2).

Korneal ve konjonktival boyanma değerlendirilmesi:

Korneal ve konjonktival boyanmayı değerlendirmek için GYKZ ölçümünden hemen sonra oküler yüzey biyomikroskopta kobalt mavisi filtresiyle geniş aydınlatma ile muayene edildi. Korneal ve konjonktival boyanma tutulum derecesini standardize etmek için Oxford Derecelendirme Şemasından faydalanıldı. Bu derecelendirme biomikroskopta ×16 büyütmede, ×10 okülerle eşit aydınlatma altında yapıldı. Korneal yüzeyi değerlendirmek için üst göz kapağının hafifçe yukarıya kaldırılmasına, temporal interpalpebral konjonktival boyanma değerlendirilirken de hastanın yatay planda nazale doğru bakmasına özen gösterildi. Derecelendirme paneli gözlemcinin hasta muayenesi sırasında

rahatlıkla görebileceği bir mesafeye konuldu. Derecelendirme yapılırken paneldeki boyanma derecesinin numarası kaydedildi. Buna göre korneal ve konjonktival boyanma şiddet derecelendirmesi şöyle yapıldı: 0 (normal), 1-2 (hafif–orta), >2 (şiddetli) **(Şekil-2)(62)**.

OSDI Anketi:

Görme ile ilişkili işlevleri, oküler semptomları ve kuru göz ile ilişkili çevresel tetikleyici faktörleri değerlendiren OSDI anketi subjektif kuru göz semptomlarının derecelendirilmesi için kullanıldı **(58)**. Bu anket toplam 12 sorudan oluşmakta olup sorulara verilen cevaplar şu şekilde 4'e ayrıldı: 0:hiçbir zaman, 1:bazen, 2:günün yarısı, 3:çoğu zaman, 4: her zaman **(Şekil-1)**.

Total OSDI[©] skoru şu şekilde hesaplandı: $OSDI^{©} = \frac{(\text{cevaplanan tüm soruların skorlarının toplamı}) \times 25}{(\text{cevaplanan total soru sayısı})}$ Sonuçlar 0-100 arası skalada değerlendirildi: 0-12 (semptom yok), 13-32 (hafif-orta semptomlar), 33-100 (şiddetli semptomlar) **(58)**. Skor arttıkça kuru gözün şiddeti artmaktadır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 istatistik programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur. Tüm gruplarda test sonuçları tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile incelendi. Gruplar arasındaki test sonuçları bağımsız iki örnek t testi ve post-hoc (çoklu karşılaştırma) Tukey testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde incelenmiştir. Farklı değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Korelasyon (r) $r \leq 0.3$ ise yok, $r = 0.3-0.5$ ise ılımlı, $r = 0.5-0.7$ ise orta, $r > 0.7$ ise kuvvetli olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 100'ü ilaç kullanan glokom hastası, 25'i ilaçsız takip edilen glokom hastası ve 75'i kontrol olgusu olmak üzere toplam 200 olgunun 200 gözü dahil edildi. Yaş ortalaması 61.97 ± 8.78 (45-87) olan olguların 106'sı (%53) kadın, 94'ü (%47) erkek idi. Tablo 1'de ilaç kullanan glokom hastası grubu (n:100), ilaçsız izlenen glokom hastası grubu (n:25) ve glokomu bulunmayan kontrol grubuna (n:75) ait demografik veriler görülmektedir. Yapılan istatistiksel analizde çalışma grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından farklılık bulunmadı ($p=0.288$, ki-kare testi). Benzer şekilde çalışma grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.096$, tek yönlü varyans analizi).

Tablo-1: Çalışma gruplarına ait demografik veriler

	İlaç kullanan glokom hasta grubu (n:100)	İlaç kullanmayan glokom hasta grubu (n:25)	Kontrol grubu (n:75)
Cinsiyet	48 kadın (48%) 52 erkek (52%)	16 kadın (64%), 9 erkek (36%)	42 kadın (56%), 33 erkek (44%)
Yaş	62.85 ± 9.6 (45-87)	58.6 ± 9.7 (45-80)	61.9 ± 6.8 (49-84)
İlaç kullanma süresi (ay)	151.41 ± 450.3 (6-2400)	-	-
İlaç molekül sayısı	2.08 ± 0.91 (1-4)	-	-
Damla/gün sayısı	2.26 ± 1.09 (1-5)	-	-

Her üç çalışma grubuna ait oküler yüzey test sonuçları Tablo-2' de sunulmuştur. Yapılan istatistiksel analizde çalışma grupları arasında gözyaşı ozmolaritesi, GYKZ ve konjonktival-korneal boyanma skoru açısından anlamlı farklılıklar bulundu(sırasıyla p=0.000, p=0.022, p=0.000, tek yönlü varyans analizi). Schirmer testi ve OSDI skoru ise üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (sırasıyla p=0.262 ve p= 0.355, tek yönlü varyans analizi).

Tablo 2: Çalışma gruplarında gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, konjonktival-korneal boyanma skoru ve oküler yüzey hastalık indeksi anketi sonuçları

Test	İlaç kullanan glokom hasta grubu (n:100)	İlaç kullanmayan glokom grubu (n:25)	Kontrol grubu (n:75)	P değeri*
Ozmolarite (mOsms/L)	309.1 ± 9.9	301.0 ± 10.5	303.7 ± 11.0	0.000
Schirmer (mm)	9.1 ± 5.2	9.4 ± 4.9	10.5 ± 6.3	0.262
GYKZ (sn)	8.2 ± 2.6	9.1 ± 2.5	9.2 ± 2.1	0.022
Konjonktival-korneal boyanma (logMAR)	0.96 ± 0.62	0.62 ± 0.65	0.49 ± 0.60	0.000
OSDİ anketi skoru	14.9 ± 12.7	17.2 ± 18.0	13.2 ± 9.8	0.355

GYKZ: göz yaşı kırılma zamanı, OSDİ: oküler yüzey hastalık indeksi

* : tek yönlü varyans analizi (ANOVA)

Test sonuçları gruplar arasında ikili olarak karşılaştırıldığında hiçbir grup arasında Schirmer testi ve OSDI skorları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$, post-hoc Tukey testi). Ancak ozmolarite ve konjonktival-korneal boyanma skoru ilaçlı glokom hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve ilaçlı glokom hasta grubu ile ilaçsız hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0.05$, post-hoc Tukey testi). GYKZ ise ilaçlı glokom hasta grubu ile kontrol grubu arasında olarak anlamlı farklıyken, ilaçsız izlenen glokom grubu ile benzer bulundu (sırasıyla $p<0.05$ ve $p>0.05$, post-hoc Tukey testi) (Tablo-3).

Tablo 3: Ozmolarite, Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, konjonktival-korneal boyanma ve oküler yüzey hastalık indeksi anketi sonuçlarının çalışma grupları arasında istatistiksel olarak karşılaştırması

Test	Karşılaştırılan gruplar	p değeri *
Ozmolarite (mOsm/L)	İlaçlı glokom – ilaçsız glokom	0.002
	İlaçlı glokom – kontrol	0.003
	İlaçsız glokom – kontrol	0.511
Schirmer (mm)	İlaçlı glokom – ilaçsız glokom	0.973
	İlaçlı glokom – kontrol	0.239
	İlaçsız glokom – kontrol	0.667
GKYZ (sn)	İlaçlı glokom – ilaçsız glokom	0.226
	İlaçlı glokom – kontrol	0.025
	İlaçsız glokom – kontrol	0.989
Konjonktival-Korneal Boyanma (logMAR)	İlaçlı glokom – ilaçsız	0.037
	İlaçlı glokom – kontrol	0.000
	İlaçsız glokom – kontrol	0.652
OSDI	İlaçlı glokom – ilaçsız glokom	0.693
	İlaçlı glokom – kontrol	0.643
	İlaçsız glokom – kontrol	0.351

GYKZ: göz yaşı kırılma zamanı, OSDI: oküler yüzey hastalık indeksi * : Post-hoc Tukey testi

Tablo 4’de ilaç kullanan glokom hasta grubu (n:100)ile ilaç kullanmayan diğer iki grubun birleştirildiği (glokom hastası n:25, kontrol grubu n:75, toplam n:100) test sonuçları görülmektedir. Bu şekilde test sonuçları karşılaştırıldığında gözyaşı ozmolaritesi ve konjonktival-korneal boyanma skoru ilaç kullanan hasta grubunda ilaç kullanmayanlardan anlamlı olarak daha yüksek, GYKZ ise anlamlı olarak kısa bulundu (sırası ile p=0.000, p=0.000 ve p=0.006, bağımsız iki örnek t testi) (Tablo 4)

Tablo- 4: İlaç kullanan glokom hasta grubu ile ilaç kullanmayan diğer iki grupların test sonuçları

Test	İlaç kullanan glokom hasta grubu (n:100)	İlaç kullanmayan glokom hasta grubu + kontrol grubu (n:25+75=100)	P değeri*
Ozmolarite (mOsm/L)	309.1± 9.9	303.0± 10.9	0.000
Schirmer (mm)	9.1± 5.2	10.2± 6.0	0.162
GYKZ (sn)	8.2± 2.6	9.2± 2.23	0.006
Konjonktival-Korneal boyanma (logMAR)	0.96± 0.62	0.52± 0.61	0.000
OSDİ	14.9± 12.7	14.2± 12.4	0.687

GYKZ: göz yaşı kırılma zamanı, OSDİ: oküler yüzey hastalık indeksi * : bağımsız iki örnek t testi

İlaç kullanan glokom hasta grubunda (n:100) gözyaşı ozmolaritesi ile konjonktival-korneal boyanma skoru arasında ılımlı korelasyon olduğu görüldü (Tablo-5).

Tablo- 5: ilaç kullanan glokom hasta grubunda gözyaşı ozmolaritesi ile diğer testler arasındaki ilişki

Test	Schirmer testi	GYKZ	Boyanmaskoru	OSDI skoru
Osmolarite testi	r= 0.068 (P = 0.49)	r= -0.284 (P = 0.004)	r= 0.316 (P = 0.001)	r= 0.203 (P = 0.042)

GYKZ: gözyaşı kırılma zamanı, OSDI: oküler yüzey hastalık indeksi,

*: Pearson korelasyon analizi

Test sonuçları oküler yüzey hasarının durumuna göre normal, hafif-orta ve şiddetli olarak 3 ayrı kategoride derecelendirildiğinde ilaç kullanan glokom hasta grubu ve ilaç kullanmayan diğer iki grubun test sonuçlarının dağılımı Tablo 6'da sunulmuştur.

Ozmolarite test sonuçları detaylı analiz edildiğinde: İlaç kullanan hasta grubunda gözyaşı ozmolaritesi 56 hastada ≤ 308 mOsms/L, 39 hastada 309-328 mOsms/L arasında, 5 hastada > 328 mOsms/L idi. İlaç kullanmayan grupta ise 77 olguda ≤ 308 mOsms/L, 21 olguda 309-328 mOsms/L arasında, 2 olguda > 328 mOsms/L idi. Buna göre ilaç kullanan grupta hafif- orta ve şiddetli derecede yüksek ozmolarite dağılım oranları ilaçsız gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0.007$, Pearson ki-kare testi, Tablo-6).

Schirmer testi sonuçlarına göre ilaç kullanan grupta 37 olguda hafif-orta, 29 olguda şiddetli; ilaç kullanmayan grupta 24 olguda hafif-orta, 29

olguda şiddetli derecede saptandı. İlaç kullanan ve kullanmayan iki grup arasında normal Schirmer testi, hafif-orta ve şiddetli düzeyde Schirmer testi anormalliği dağılımı açısından anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0.075$, Pearson ki-kare testi, Tablo-6).

GYKZ testleri analiz edildiğinde: İlaç kullanan glokom hastalarında %60 oranda, ilaç kullanmayan gruplarda ise % 42 oranda GYKZ testinin anormal olduğu görüldü. İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında GYKZ testi anormalliği dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.015$, Pearson ki-kare testi, Tablo-6).

Oxford şemasına göre konjonktival-korneal boyanma skoru açısından: İlaç kullanan ve kullanmayan iki grupta da şiddetli derecede korneal boyanma saptanmazken, ilaç kullanan grupta 76 olguda, ilaç kullanmayan grupta ise 45 olguda hafif-orta düzeyde pozitif boyanma mevcuttu. İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında boyanma skoru dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.000$, Pearson ki-kare testi, Tablo-6).

OSDI anketi sonuçları incelendiğinde: İlaç kullanan ve kullanmayan her iki grupta da 8 olguda şiddetli olmak üzere, ilaç kullanan hastaların 48'inde, ilaç kullanmayan olguların 39'unda belirgin oküler yüzey hastalığı semptomları mevcuttu. İlaç kullanan ve kullanmayan gruplar arasında OSDI skorlarının dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut değildi ($p=0.395$, Pearson ki-kare testi, Tablo-6).

Tablo-6: Hasta gruplarında oküler yüzey testlerinin oküler yüzey hastalığının ciddiyetine göre dağılımı

Test sonuçları	Ozmolarite		Schirmer		GYKZ		Konjonktival-Korneal boyanma		OSDI	
	İlaçlı	İlaçsız+ kontrol	ilaçlı	İlaçsız+ kontrol	İlaçlı	İlaçsız+ kontrol	ilaçlı	İlaçsız+ kontrol	ilaçlı	İlaçsız+ kontrol
Normal	56	77	34	48	40	58	24	55	52	61
Hafif-Orta	39	21	37	24	50	39	76	45	40	31
Şiddetli	5	2	29	28	10	3	0	0	8	8
P değeri*	0.007		0.075		0.015		0.000		0.395	

GYKZ: gözyaşı kırılma zamanı, OSDI: okuler yüzey hastalık indeksi, * : Pearson ki-kare testi

Topikal ilaç kullanılmasının gözyaşı fonksiyon testleri ve oküler yüzeye olası olumsuz etkilerini daha iyi inceleyebilmek amacıyla ilaç kullanan glokom hasta grubunda tedavi süresi, günlük damla sayısı ve kullanılan etken madde sayısı ile test sonuçları arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. Ancak topikal antiglokomatöz ilaç kullanım süresi, günlük damla sayısı ve etken madde sayısı ile test sonuçları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo-7: İlaç kullanan glokom hasta grubunda toplam tedavi süresi, günlük damla sayısı ve etken madde sayısı ile uygulanan oküler yüzey testlerinin ilişkisi

	Ozmolarite	Schirmer testi	GYKZ	Boyanma skoru	OSDI skoru
Toplam tedavi süresi	r=0.009 (P = 0.932)	r=0.041 (P = 0.687)	r=0.157 (P = 0.119)	r=-0.091 (P = 0.365)	r=0.021 (P =0.836)
Günlük damla sayısı	r=0.126 (P = 0.213)	r=-0.040 (P = 0.689)	r=0.036 (P = 0.72)	r=-0.001 (P = 0.99)	r=-0.037 (P =0.716)
Etken madde sayısı	r=0.166 (P =0.098)	r=-0.086 (P =0.393)	r=-0.043 (P =0.674)	r=0.127 (P =0.206)	r=0.044 (P=0.66)

GYKZ: gözyaşı kırılma zamanı, OSDI: oküler yüzey hastalık indeksi

*Pearson korelasyon analizi, r= korelasyon katsayısı

Bu çalışmada uygulanan test sonuçlarının yaş ve cinsiyetten etkilenip etkilenmediği incelendi. Öncelikle yaş ile ozmolarite, Schirmer testi, GYKZ, oküler yüzey boyanma skoru ve OSDI skoru arasında, hem ilaç kullanan glokom hasta grubunda hem de ilaç kullanmayan grupta korelasyon saptanmadı (Pearson korelasyon analizi) (Tablo 8).

Tablo-8: Tüm çalışma gruplarında yaş ve uygulanan testler arasındaki ilişki

Grup	Ozmolarite	Schirmer testi	GYKZ	Boyanma skoru	OSDI skoru
İlaç grubu (n=100)	r=-0.042 (P = 0.678)	r=-0.217 (P = 0.03)	r=0.41 (P = 0.163)	r=0.002 (P =0.981)	r=-0.239 (P=0.016)
İlaçsız+ kontrol grubu (n=100)	r=-0.056 (P = 0.,58)	r=-0.023 (P = 0.818)	r=-0.151 (P = 0.131)	r=0.254 (P =0.011)	r=-0.137 (P=0.174)
Tüm olgular (n=200)	r=-0.018 (P = 0.79)	r=-0.131 (P = 0.064)	r=0.002 (P = 0.97)	r=0.139 (P =0.050)	r=-0.190 (P=0.007)

GYKZ: gözyaşı kırılma zamanı, OSDI: oküler yüzey hastalık indeksi

*Pearson korelasyon analizi, r= korelasyon katsayısı

Tüm olguların test sonuçları kadın ve erkek olarak Tablo-9'da sunulmuştur. İki cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (bağımsız iki örnek t-testi)

Tablo-9: Test sonuçlarının kadın-erkek arasındaki karşılaştırılması

Test	Cinsiyet	Ortalama± SD	P değeri*
Ozmolarite (mOsm/L)	Kadın	306.57±11.2	0.509
	Erkek	305.55±10.4	
Schirmer (mm)	Kadın	9.38±5.6	0.378
	Erkek	10.0±5.2	
GYKZ (sn)	Kadın	8.66±2.5	0.630
	Erkek	8.82±2.43	
Boyanma (logMAR)	Kadın	0.73±0.66	0.835
	Erkek	0.75±0.65	
OSDI anketi skoru	Kadın	15.88±12.5	0.127
	Erkek	13.17±12.4	

GYKZ: gözyaşı kırılma zamanı, OSDI: oküler yüzey hastalık indeksi, * bağımsız iki örnek t-testi

TARTIŞMA

Glokom genellikle artmış GİB ile ilişkili, retina sinir lifleri ve gangliyon hücrelerinde hasara bağlı tipik görme alanı kayıpları ile seyreden bir optik nöropatidir. Tedavide en yaygın olarak kullanılan yöntem topikal antiglokomatöz göz damlası uygulamasıdır. Yapılan insan ve hayvan doku çalışmalarında topikal ilaç formüllerinde yer alan prezervan maddelere uzun süreli maruz kalmaya bağlı oküler yüzeyde, konjonktivada ve trabeküler ağda patolojik değişikliklerin oluşabileceği gösterilmiştir **(46)**. Glokom hastaları uygun GİB kontrolü için sıklıkla birden fazla ilaç kullanmaktadırlar; bu da hastaların prezervanlara maruziyetini daha da arttırmaktadır. Oküler yüzey üzerinde bu olumsuz etkilerin oluşumunda aktif bileşenlerin katkısı da göz ardı edilemez. Örneğin, prezervan içermeyen antiglokomatöz ilaçlardan timolol kullanımının glokom hastalarının konjonktiva epitelinde immün inflamatuvar marker ve sitokinlerin (HLA-DR, IL-6 VE IL-8) ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir **(39)**.

Uzun süreli ilaç kullanımında, gözyaşı ve oküler yüzey patolojilerinin arttığı değişik çalışmalarda bildirilmiştir. Rossi ve ark.'nın **(70)** topikal GİB düşürücü ilaç kullanan 61 glokom ve OHT hastasında ve ilaç kullanmayan 20 hastada (kontrol grubu) kuru göz varlığını araştırdıkları çalışmada, günde 2 veya 3 damla ilaç kullanan hastalarda %40 oranda, günde 1 damla ilaç kullanan hastalarda %11 oranda kuru göz, kontrol grubunda ise %5 orandakuru göz varlığı saptanmıştır. Leung ve ark.'nın **(2)** 101 glokom hastası üzerinde oküler yüzey hastalığı prevalansını belirlemek için yaptığı bir çalışmada hastaların %59'u OSDI ile kuru göz semptomları bildirirken, %61'inde Schirmer test sonuçlarına göre gözyaşı üretiminde

azalma, %22'sinde korneal-konjonktival boyanma ve %78'inde GYKZ'da azalma tespit edilmiştir.

Avrupada yaklaşık 10000 hasta üzerinde yürütülen çok merkezli bir epidemiolojik çalışmada prezervanlı ve prezervansız topikal beta-blokerlerin yan etki prevelansı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre yabancı cisim hissi, yanma-batma, kuru göz hissi gibi oküler yan etkiler prezervanlı grupta anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Odönemde en sık kullanılan prezervanın BAK olduğu dikkati çekmiştir **(71)**.

Glokom, kronik ve tedavisinde devamlılık gerektiren bir hastalık olması nedeniyle ilaçların gözyaşı tabakası, konjonktiva ve korneada oluşturdukları etkiler incelenmesi ve üzerinde durulması gereken bir konudur. Bu olası oküler yüzey yan etkileri kuru göz semptomlarını ve rahatsızlık hissini arttırmanın yanısıra glokom cerrahisi sonuçlarını da olumsuz etkileyebilmektedir. Bu çalışmada glokom hastalarında prezervanlı topikal ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek oküler yüzey değişiklikleri ve bu değişikliklerin yol açtığı semptomlar incelenmiştir.

Yapılan bazı çalışmalar ile kuru göz sıklığının yaş ile artış gösterdiği ve görülme oranının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir **(72)**. Çalışmamızın demografik verileri incelendiğinde ilaç kullanan glokom hastaları, ilaç kullanmayan glokom hastaları ve kontrol olgularından oluşan 3 grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.96$ ve $p=0.288$). Böylelikle yaş ve cinsiyet dağılımı açısından homojen gruplarda çalışılmış ve bu faktörlerin test sonuçları üzerine etkisi minimize edilmiştir.

Gözyaşı ozmolaritesinin kuru göz tanısı için altın standart olduğu öne sürülmüştür. Çalışmalar gözyaşı ozmolarite ölçümlerinin kuru gözün diğer klinik belirtileri ile uyumlu olduğunu ve hatta tüm klinik spektrumunda kuru gözün genel şiddeti ile doğrusal bir korelasyon sergilediğini göstermiştir **(69,73)**.

İlaç tedavisi alan glokom hastalarında gözyaşı ozmolaritesinin yükseldiği daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir. Labbe ve ark.'nın (74) 40 hasta üzerinde yaptığı çalışmada özellikle birden çok prezervanlı göz damlası kullanan, glokom ve OHT nedeniyle tedavi edilen hastalarda gözyaşı ozmolaritesinin arttığı bildirilmiştir. Bu çalışmada normal değerlerin ortalama 302 mOsm/L olduğu kabul edilmiş ve hastalarda ortalama gözyaşı ozmolaritesi 308.8 ± 15.4 mOsms/L olarak bulunmuştur. Hastaların %52.5' inde hafif-orta düzeyde ozmolarite artışı (309 mOsms/L'nin üzerinde), %17.5'inde ise şiddetli düzeyde (328 mOsms/L'nin üzerinde) ozmolarite artışı olduğu gösterilmiştir.

Lee SY ve ark. (75) ise kronik ilaç kullanan glokom hastalarında, trabekülektomi yapıp altı aydan uzun süredir ilaç kullanmayan hastalarda ve normal kontrol grubunda gözyaşı ozmolaritesini incelemiştir. Yazarlar normal kontrollere kıyasla ilaç kullanan ve post-trabekülektomi gruplarında gözyaşı ozmolaritesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda da ilaç kullanan hasta grubunda gözyaşı ozmolarite ortalaması 309.1 ± 9.9 mOsms/L olup, hastaların %44' ünde ozmolaritenin 309 mOsms/L'nin üzerinde (hafif-orta yükseklik) olduğu gösterildi. Bu değerler Labbe'nin çalışma sonuçlarına yakın bulunmuştur. Bizim çalışmamızda Labbe'nin çalışmasından farklı olarak ilaç kullanan glokom hastaları ilaçsız takip edilen glokom hastaları ve normal kontrol olgular ile de karşılaştırılmıştır. İlaçsız glokom hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (sırası ile 301.0 ± 10.5 ve 303.7 ± 11.0) ilaç kullanan hastalarda ozmolarite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p=0.000$) (Tablo-2) Ayrıca çalışmamızda test sonuçları ilaç kullanan, ilaç kullanmayan glokom hasta grubu ve kontrol grubu ikili olarak karşılaştırılmıştır. Ozmolarite açısından ilaçlı glokom hasta grubu–kontrol grubu arasında ve ilaçlı glokom hasta grubu–ilaçsız glokom hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0.002$). Diğer yandan ilaç kullanmayan glokom hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.511$)

(Tablo-3). Buna göre glokomun tek başına ozmolarite artışına katkısı olmadığı, ilaç kullanımının ozmolarite artışı yönünde etkili olduğu sonucunu çıkartabiliriz.

Glokom hastalarında prezervanlı ilaç kullanımının gözyaşı ozmolaritesine üzerine etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bunlarda ozmolarite ile prezervanlı ilaç sayısı arasında anlamlı korelasyon olduğu **(74)** ve prezervanlı ilaç kullanımından prezervansız forma geçiş yapıldıktan 2 hafta sonra gözyaşı ozmolaritesinde anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir **(76)**. Prezervanlar gözyaşı lipidlerinde bozulmaya yol açarak aköz komponentin artmış buharlaşmasına ve sonuç olarak gözyaşı bileşenlerinde çözünen maddelerin konsantrasyonunda rölatif artışa sebep olabilir (ozmolarite). Gözyaşı ozmolaritesinin artışı oküler yüzeye ve afferent sinirlere zarar vererek gözyaşı aköz sekresyonunda azalmaya da neden olabilir. Bu da gözyaşı ozmolaritesini daha çok arttıracak bir inflamatuvar yanıtı neden olabilir. Böylelikle, gözyaşı hiperozmolaritesi kuru gözün sonucu olabildiği gibi nedeni de olabilmektedir.

Bu çalışmada prezervanlı topikal glokom ilaçlarının oküler yüzey üzerine etkileri incelenirken Schirmer testi, GYKZ, konjonktival-korneal boyanma testleri ve OSDI anketi de uygulanarak sonuçları değerlendirildi. Çalışmamızda Schirmer skorları ortalamalarında çalışma grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.262$) (Tablo-2). Fakat Schirmer testi sonuçlarına göre ilaç kullanan glokom hasta grubunda %29, ilaç kullanmayan glokom hasta grubu ve kontrol grubunda da %29 oranında şiddetli gözyaşı eksikliği ($<5\text{mm}$) saptandı ($p=0.075$, Tablo-6). Bu çalışmada her ne kadar azımsanmayacak oranda olsa da, şiddetli Schirmer skoru düşüklüğü ilaç kullanımı ile ilişkilendirilememiştir.

Lee SY ve ark.'nın **(75)** çalışmasında da kronik ilaç kullanan glokom hastaları ve kontrol grubunda benzer Schirmer skorları elde edilmiştir. Labbe ve ark.'nın **(74)** ilaç kullanan glokom hastaları üzerinde yaptığı çalışmada %15 oranında ciddi gözyaşı eksikliği saptanmakla birlikte, Schirmer skorları ile gözyaşı ozmolaritesi ve glokom tedavisi arasında

korelasyon bulunmamıştır. Diğer yandan bazı çalışmalarda kuru gözde Schirmer testi ve gözyaşı ozmolaritesinin birbiri ile korele olduğu gösterilmiştir **(61,73)**. Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere Schirmer skorlarında glokom hastalarında anlamlı farklılık görülmemesi, kuru göz hastalığının fizyopatolojisinin göz damlaları ve BAK ile indüklenen oküler yüzey hastalığından farklı olması ile açıklanabilir. Glokom ve OHT nedeniyle tedavi edilen hastalarda oküler yüzey hastalığı belirtilerini araştıran bazı çalışmalarda hastaların bir çoğunda göz yaşarması şikayeti gözlenmiştir **(71)**. Göz damlası ile oküler yüzey uyarılmasına sekonder gözyaşı üretimi artışı Schirmer testi sonucunu değiştirebilir ve bu testin sensitivitesini azaltabilir.

Çalışmamızda prezervanlı glokom ilaçlarının gözyaşı kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla GYKZ da değerlendirilmiştir. GYKZ ilaç kullanan glokom hasta grubunda ilaçsız glokom hasta grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.022$) (Tablo-2). GYKZ ilaçlı glokom hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıyken, ilaçsız izlenen glokom grubu ile benzer bulundu (sırasıyla $p=0.025$ ve $p=0.226$) (Tablo-3). Ayrıca ilaç kullanan glokom hasta grubu ile ilaç kullanmayan glokom hastaları ve kontrol grubu birlikte karşılaştırıldığında ilaç kullanan hasta grubunda GYKZ istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p=0.006$) (Tablo-4). İlaç kullanan grubun %60'ında anormal (orta ve şiddetli) GYKZ saptanmıştır. Saade ve ark. **(77)** çalışmasında bu oran glokom hasta grubunda %67 iken kontrol grubunda %17 bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada BAK içeren prostaglandin analogu tedavisinden yumuşak prezervan olarak bilinen 'SofZia' içeren bir prostaglandin analoguna geçildiğinde GYKZ'nın 2.02 sn'den 6.34 sn'ye çıktığı gösterilmiştir **(78)**. BAK'ın korneal epitel hücrelerinde apoptozu tetiklediği ve epitel yüzeyindeki mikrovillüslerin kaybına sebep olduğu düşünüldüğünde gözyaşı stabilizasyonun bozulması sonucu GYKZ'nın azalması da beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızın sonuçlarına göre ilaç kullanan glokom hastaları ile ilaç kullanmayan glokom hastaları arasında boyanma skoru açısından anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0.037$)(Tablo-3). Ayrıca ilaç kullanan glokom hasta grubu ile ilaç kullanmayan glokom hastaları ve kontrol grubu birlikte karşılaştırıldığında ilaç kullanan hasta grubunda boyanma skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.000$) (Tablo-4). Bu sonuçlar glokom ilaçlarının konjonktiva ve kornea epiteli üzerine yan etkileri olduğunu ve bu durumun tek başına glokom ile ilişkili olmadığını düşündürmüştür. Çalışmamızda şiddetli düzeyde konjonktival-korneal boyanma saptanmazken ilaç kullanan glokom hasta grubunda %76, ilaç kullanmayan glokom hasta grubu ve kontrol grubunda %45 oranında hafif-orta derecede korneal boyanma tespit edilmiştir ($p=0.000$) (Tablo-6).

Çalışmamızda glokom ilaçlarının oküler yüzeye etkisini değerlendirirken kuru göz hastalığının ciddiyetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan OSDI anketinden de yararlanılmıştır. Sonuçlarımız ilaç kullanan glokom hastaları ile ilaç kullanmayan glokom hastaları ve kontrol olguları arasında OSDI skorunun anlamlı farklılık göstermediğini ortaya koymuştur ($p=0.355$, Tablo-2 ve $p=0.687$, Tablo-4). Labbe ve ark. çalışmasında OSDİ anketine göre %30'unda şiddetli olmak üzere hastaların %60'ında oküler yüzey hastalığı belirtileri görülmüştür ve OSDİ skorları ile kullanılan damla sayısı arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise OSDİ skorunun ciddiyeti açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0.395$) (Tablo-6). İlaç kullanan hasta grubunda %48 oranında, ilaç kullanmayan hasta ve kontrol grubunda ise %39 oranında oküler yüzey hastalığı belirtileri görülmüştür (Tablo-6).

Çeşitli çalışmalarda glokom tedavisi alan hastalar ve kontrol olguları arasında kuru göz semptom ve belirtileri açısından farklı bulgular mevcuttur. Van Went ve ark. kontrol olguları ile karşılaştırıldığında glokom ilacı kullanan hastalarda GYKZ ve floresein boyanmada belirgin farklılıklar saptarken, Schirmer testi ve OSDİ açısından bizim sonuçlarımıza benzer şekilde belirgin farklılık bulmamışlardır. OSDİ ile ilgili dikkate alınması

gereken bir konu kuru göz semptomlarının gün içerisindeki doğal dalgalanmalarıdır. Walker ve ark. **(79)** kuru göze bağlı görsel kısıtlamaların akşamları daha sık olduğunu saptamışlardır. OSDİ kullanılarak kuru göz değerlendirmesini zorlaştıran bir faktör de korneal hipoestezi olabilir. Martone ve ark. **(80)** BAK içeren GİB düşürücü tedaviler alan hastalarda korneal subbasal sinirlerin sayısında azalma ile korneal duyarlılığın azalmasının ilişkili olduğunu göstermiştir. Korneal duyarlılıkta azalma hastanın kuru göz belirtilerini algılamasına engel olabilir ve bu nedenle OSDİ sonuçlarının yanlış yorumlanmasına neden olabilir. Bizim çalışmamızda da bulgu ve belirtilerin arasındaki korelasyon eksikliğinin nedeni BAK içeren damlaların korneal hassasiyeti azaltması olabilir.

Cvenkelve ark. **(81)** tarafından topikal tedavi alan glokom hastaları ve kontrol grubunda OSDI, Schirmer , GYKZ ve floresein boyanma sonuçları karşılaştırılmış ve bizim çalışma sonuçlarımıza benzer olarak OSDI ve Schirmer skorlarında anlamlı farklılık bulunmazken, glokom hastalarında anlamlı daha kısa GYKZ ve daha yüksek korneal boyanma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada topikal glokom ilacı kullanan glokom hastalarında günde damlatılan damla sayısı artışının yüksek floresein boyanma derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Günde 3 ve daha fazla damla kullananların %50'sinde, özellikle BAK içeren topikal tedavide daha yoğun olmak üzere yüzeysel punktat keratit görüldüğü başka yazarlar tarafından da bildirilmiştir **(2, 5)**

Çalışmamızda ilaç kullanan hastalarda tedavi süresi, kullanılan etken madde sayısı ve günlük damla sayısı ile test sonuçları arasında korelasyon saptanmadı ($r < 0.3$, Tablo-7). Labbe ve ark.'nın **(74)** çalışmasında GYKZ kullanılan ilaç sayısı ve prezervanlı damla sayısı ile anlamlı negatif korelasyon göstermiştir. Alman Glokom ve Kuru Göz Kayıtları tarafından toplanan 20.000 'den fazla hastanın verileri kuru göz insidansının 3 veya daha fazla antiglokom tedavi kullanımı ve glokom hastalığının süresi ile arttığını göstermiştir **(72)**. Çalışmamızda uzun süreli glokom tedavisinin analizine rağmen (ort. 151.41 ± 450.3 ay) tedavinin

süresi ile oküler yüzey test sonuçları ve semptomlar arasında korelasyon bulunamadı(tüm testler için $r < 0.3$, Tablo-7).Bu sonucu çalışmamızda kullanılan molekül sayısının ortalama 2.08 ve günde damlatılan damla sayısının ortalama 2.26 gibi düşük bir değerde olmasına bağlayabiliriz. Ayrıca göz damlalarının ve prezervan toksisitesinin eşik etkisi de bu bulguyu açıklayabilir. Oküler yüzey düşük dozlarda toksik prezervanlı damların etkilerini bazen uzun yıllar boyunca kompanse edebilirken; daha yüksek dozlarda daha kısa süre için bile olsa kompanse etmede etkisiz kalabilir.

Glokomda göz içi basıncı kontrolünde ilaç uyumu çok önemlidir. Ne yazıkki bu ilaçlar içerisindeki prezervanlar oküler yüzey hastalığının gelişimine neden olur ya da şiddetlendirir. Prezervan kaynaklı oküler yüzey hastalığı oküler rahatsızlık ve kuruluğa neden olur ve glokom tedavisine uyumsuzluktan sorumlu olabilir. Prezervanlı antiglokomatöz ilaç kullanan hastalarda kornea duyarlılığı azalmış olduğundan belirtiler, oküler yüzey hastalığı varlığına rağmen hafif veya hiç olmayabilir. Bu nedenle klinisyenler oküler yüzey hastalığı teşhisinde konjonktival-korneal boyanma, gözyaşı ozmolaritesi gibi kuru göz tanısal testlerine daha çok güvenmelidirler. Tıbbi tedavi alternatifleri hakkında karar verirken günlük prezervanlı damla sayısı ve oküler yüzey hasarı arasındaki korelasyon akılda tutulmalıdır. Prezervan içermeyen topikal antiglokom ilaçlarının geliştirilmesi, prezervan yan etkilerinden kaçınmak için bir çözüm sunmaktadır.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Glokom önlenebilir körlük sebepleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup tedavisinde halen topikal antiglokomatöz ilaçlar birinci basamak tedavisi olarak yerini korumaktadır. Uzun süre prezervanlı antiglokomatöz damla kullanımına bağlı gözyaşı ve oküler yüzey patolojilerinin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada glokom hastalarında prezervanlı topikal ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek oküler yüzey değişiklikleri ve bu değişikliklerin yol açtığı semptomların incelenmesi amaçlanmıştır. İlaçtedavisi alan glokom hastaları ile ilaç kullanmayan glokom hastaları ve glokomu bulunmayan kontrol grubundaki katılımcılarda gözyaşı ozmolaritesi, Schirmer 1 testi, GYKZ, korneal-konjonktival floresein boyanma ve oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) sonuçları karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda ilaç kullanan glokom hasta grubu ilaç kullanmayan glokom hasta grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gözyaşı ozmolaritesi ve konjonktival-korneal boyanma skorları anlamlı olarak yüksek, GYKZ ise anlamlı olarak kısa bulundu. Schirmer testi ve OSDI anketi sonuçlarında ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi. Test sonuçları oküler yüzey hasarının durumuna göre normal, hafif-orta ve şiddetli olarak 3 ayrı kategoride derecelendirildiğinde ilaç kullanan grupta %44 oranda anormal gözyaşı ozmolaritesi, %60 oranda anormal GYKZ ve %76 oranda anormal oküler yüzey boyanma tespit edildi.

Çalışma sonuçlarına göre prezervanlı topikal ilaç kullanımına bağlı oküler yüzey yan etkileri gözyaşı ozmolaritesi, GYKZ ve konjktival-korneal boyanma testleri ile gösterilmiş fakat Schirmer testi ve OSDI anketi bu konuda yetersiz kalmıştır. Prezervanlı topikal ilaç kullanımına bağlı korneal duyarlılığın azalması oküler yüzey hastalığının varlığına rağmen belirtilerin hafif veya hiç olmamasına neden olabilir. Bu nedenle oküler yüzey hastalığının değerlendirmesinde birden çok testten yararlanılmalıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda glokom hastalarında topikal ilaç kullanımına bağlı oküler yüzey yan etkileri gösterilmiştir. Prezervan kaynaklı oküler yüzey hastalığı oküler rahatsızlık ve kuruluğa neden olur ve glokom tedavisine uyumsuzluktan sorumlu olabilir. Bu nedenle uzun süreli topikal antiglokomatöz kullanımına bağlı oküler yüzey hastalığı glokom hastalarında akılda tutulması gereken bir durumdur. Bu durumlarda prezervan içermeyen ya da yumuşak prezervan olarak bilinen daha az toksik prezervanlı antiglokomatöz ilaçların tercih edilmesi önerilir. Topikal glokom ilaçlarını tolere edemeyen açık açılı glokom hastalarında laser trabeküloplasti seçeneği de tercih edilebilir.

ÖZET

AMAÇ: Glokom hastalarında prezervanlı topikal ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek gözyaşı ve oküler yüzey değişikliklerini ve bunlarla ilişkili semptomları incelemek.

YÖNTEM: Çalışmaya 100'ü ilaç kullanan glokom hastası (1. grup),25'i ilaçsız takip edilen glokom hastası (2. grup) ve 75'i kontrol olgusu (3. grup) olmak üzere toplam 200 olgunun 200 gözü dahil edildi. İlaç kullanan 1. grubun kullandığı antiglokomatöz ilaçlar, bunların kullanım süreleri ve günlük damla sayıları kaydedildi. Tüm olgulara sırası ile gözyaşı ozmolaritesi ölçümü, Schirmer 1 testi, gözyaşı kırılma zamanı (GYKZ) ölçümü, floresein ile oküler yüzey boyanma değerlendirmesi yapıldı ve son olarak da oküler yüzey hastalık indeksi (OSDI) anketi uygulandı. Test sonuçları oküler yüzey hasarının durumuna göre normal, hafif-orta ve şiddetli olarak 3 ayrı kategoride derecelendirildi. Sonuçlar gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Katılımcıların yaş ortalaması 61.9 ± 8.7 (45-87) olup 106'sı (%53) kadın, 94'ü (%47) erkekti. Çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Birinci gruptaki hastalar en az 6 ay süreyle, ortalama 2.08 antiglokomatöz ilaç kullanmaktaydı. İlaç kullanan glokom hasta grubunda (1. grup) diğer iki gruba (2. ve 3. gruplar) göre gözyaşı ozmolaritesi ve boyanma skorları anlamlıolarakyüksek(sırasıylap=0.00ve $p=0.000$), GYKZ ise anlamlı olarak kısa bulundu ($p=0.006$). Schirmer testi ve OSDI anketi sonuçlarında ise gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Test sonuçları oküler yüzey hasarının durumuna göre derecelendirildiğinde, ozmolarite, GYKZ ve oküler yüzey boyanma dağılımları ilaç kullanan grupta diğer iki gruptan

anlamli farklilik gosterdi (sirasıyla $p=0.007$, $p=0.015$ ve $p=0.000$). İlaç kullanan grupta %44 oranda gözyaşı ozmolaritesi, %60 oranda GYKZ ve %76 oranda oküler yüzey boyanma anormalliği tespit edildi. İlaç kullanan hastalarda tedavisüresi, kullanılan etken madde sayısı ve günlük damla sayısı ile test sonuçları arasında korelasyon saptanamadı ($r<0.3$).

SONUÇ: Bu çalışmada prezervanlı topikal ilaç kullandırılan glokom hastalarında ilaç kullanımına bağlı olarak gözyaşı ozmolaritesi, GYKZ ve oküler yüzey boyanmasında anormallikler tespit edilmiştir. Bu nedenle glokom hastasının topikal ilaç tedavisinin seçiminde ve sürecinde gözyaşı film tabakası ve oküler yüzeyin de değerlendirilmesi önem arz eder.

Anahtar kelimeler: Glokom, gözyaşı, oküler yüzey hastalığı, ozmolarite, prezervanlar

ABSTRACT

PURPOSE: To investigate tear and ocular surface changes and related symptoms that may occur due to preserved topical medication use in glaucoma patients.

METHODS: The study included 200 eyes of 200 patients; 100 glaucoma patients using medication (1. group), 25 glaucoma patients followed without medication (2. group) and 75 control subjects (3. group). Topical medications used by the group 1, duration of therapy and the number of drops per day were recorded. In all patients tear osmolarity measurement, Schirmer 1 test, tear breakup time measurement (TBUT), evaluation of ocular surface staining with fluorescein was performed in order and finally the ocular surface disease index (OSDI) survey was conducted. The test results were graded in 3 categories as normal, mild to moderate, and severe according to the stage of ocular surface damage. Results were compared statistically between groups, $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS: The mean age of participants was 61.9 ± 8.7 (45-87) with 106 (53%) woman and 94 (47%) men. There were no significant differences in terms of age and sex distribution between the study groups ($p > 0.05$). Patients in group 1 were using 2.08 of antiglaucoma medications on average for at least six months. Group 1, compared with groups 2 and 3 had significantly higher tear osmolarity and fluorescein staining scores and shorter TBUT ($p = 0.00$, $p = 0.00$ and $p = 0.006$, respectively). Schirmer test and OSDI survey results were not significantly different between the groups ($p > 0.05$). According to the stage of ocular surface damage; osmolarity, TBUT and ocular surface staining distribution showed significant differences between

the group using medication and the other two groups ($p=0.007$, $p=0.015$ ve $p=0.000$, respectively). Abnormalities of tear osmolality, TBUT and ocular surface staining were detected in 44%, 60% and 76% of patients using glaucoma medications. In patients receiving medications no correlations were found between the test results and duration of treatment, number of active substances used, number of drops per day.

CONCLUSIONS: In this study tear osmolality, TBUT and ocular surface staining abnormalities have been detected in patients using preserved topical glaucoma medications. For this reason the evaluation of tear film and ocular surface is of great importance and should be considered when selecting topical medications and during treatment of glaucoma patients.

Key Words: Glaucoma, ocular surface disease, preservatives, tear, tear osmolality

KAYNAKLAR

1. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS):7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.*2000; 130: 429–440.
2. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17: 350-355. □
3. Baudouin C, Labbe A, Liang H, et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29: 312–334
4. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, et al. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology.*1992;99:1082–1088.
5. Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, et al. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120:2241–2248.
6. Kerrigan-Baumrind LA, Quigley Ha, Pease ME, et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41:741–748.
7. Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 389-393.
8. Turaçlı ME. Açık açılı glokomların epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi.* 2004;13:1:1 – 6.

9. Bengtsson B. Incidence of manifest glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 430- 487.
10. Fraser S, Wormald R. *Epidemiology of Glaucoma*. *Ophthalmology*, 2nd ed. Yanoff M, Duker J. S, Sherwood M, eds. Philadelphia, PA: Mosby; 2004:1413-1417.
11. European Glaucoma Society. *Terminology and guidelines for glaucoma*. Third edition. Dogma, Savona: 2008; 93-111
12. Mao LK, Steward WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 51-54.
13. Shields MB, Yang CB, Myers JS, et al. Rate of progression in open-angle glaucoma estimated from cross-sectional prevalence of visual field damage. *Am J Ophthalmol*.1997;123:426-428.
14. Derich RC. Cholinergic agents. In: Morrison JC, Pollac IP (eds). *Glaucoma science and practice*. Thieme, New York 2003: 383-390.
15. Shields MB. Cholinergic stimulators. *Texbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 384-397
16. Shields MB. Adrenergic stimulators. *Texbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 398-412.
17. Shin BH, Glover BK, Cho SC, et al. Longterm brimonidine therapy in glaucoma patients with aproclonidine allergy. *Am J Oph* 1999; 127: 511-515.
18. Coakes RL, Brubaker RS. The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure. *Arch Ophthalmol*. 1978; 96: 2045-2048.

19. Levobunolol Study Group T. Levobunolol: A beta adrenoceptor antagonist effective in the long-term treatment of glaucoma. *Ophthalmology*. 1985; 92: 1271-1276.
20. Singh K, Zimmerman TJ: Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. In: *Ophthalmology Clinics of North America, New developments in glaucoma*. Lee DA. Edt. N. B. Saunders Company Philadelphia 1995, p: 295.
21. Shields BM. Carbonic anhydrase inhibitors. *Textbook of Glaucoma*. Williams and Wilkins, Baltimore 1998, 431-439.
22. Lippo EA, Carlson LE, Ehinger B. Dose-response and duration of action of dorzolamide, a topical carbonic anhydrase inhibitor. *Arch Ophthalmol*. 1992; 100: 495.
23. Türker G: Hiperozmotikler. Ankara Oftalmoloji Derneği Akademik Eğitim Programı 12. Ulusal Oftalmoloji Kursu, Hasanreisöğlü B ve ark. Yıldırım Basımevi, Ankara 1992, 114- 116
24. Turaçlı ME. Prostaglandin Analogları. Turaçlı ME, Önoğ M, Yalvaç SI (edit): *Glokom*. SFN yayıncılık Ankara 2003; 176-178.
25. Bill A. Uveoscleral drainage of aqueous humor: Physiology and Pharmacology. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 312: 417-427.
26. Camros CB. United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six month, masked, multi center trial in the United States. *Ophthalmology*. 1996; 103: 138-147.
27. Kaufman PL, Mittag TW. Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma Textbook of Ophthalmology* 1994; 9-24.

28. Alm A, Stjernschantz J, Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005 % latanoprost once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1743-1752.
29. Cantor LB. Bimatoprost: A member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management. *Ext Opin Invest Drugs*. 2001; 10: 721-731.
30. Woodward DF, Kraus AH-P, Chen J. The pharmacology of bimatoprost. *Surv Ophthalmol*. 2001; 45 (suppl 4): 337-345.
31. Hejkal TW, Comros CB. Prostaglandine analogs in the treatment of glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 1999; 14: 114-123.
32. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:75-92.
33. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea* 2010;29:618-621.
34. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
35. Ghosh S, O'Hare F, Lamoureux E, et al. Prevalence of signs and symptoms of ocular surface disease in individuals treated and not treated with glaucoma medication. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012;40:675-681.
36. Arici MK, Arici DS, Topalkara A, Güler C. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:113-117.

37. Yalvac IS, Gedikoglu G, Karagoz Y, et al. Effects of antiglaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:246-248.
38. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-215.
39. 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.
40. Green K, Tonjum A. Influence of various agents on corneal permeability. *Am J Ophthalmol* 1971;72:897-905.
41. Ammar DA, Kahook MY. Effects of glaucoma medications and preservatives on cultured human trabecular meshwork and non-pigmented ciliary epithelial cell lines. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1466-1469.
42. Sosne G, Albeiruti AR, Hollis B, et al. Thymosin beta4 inhibits benzalkonium chloride-mediated apoptosis in corneal and conjunctival epithelial cells in vitro. *Exp Eye Res* 2006;83:502-507.
43. 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.
44. Kahook MY , Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther* 2008;25:743-751.
45. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 2009;25:415-424.

46. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-563.
47. Ammar DA , Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther* 2010;27:837-845.
48. Pisella PJ, Debbasch C, Hamard P, et al. Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1360-1368.
49. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, et al. In vitro comparison of cytoprotective and antioxidative effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost on conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4594-4599.
50. Terai N, Schlotzer-Schrehardt U, Lampel J, et al. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the human conjunctiva. *Br J Ophthalmol* 2009;93:219-224.
51. Ito T, Ohguro H, Mamiya K, et al. Effects of antiglaucoma drops on MMP and TIMP balance in conjunctival and subconjunctival tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:823-830.
52. Guglielminetti E, Barabino S, Monaco M, et al. HLA-DR expression in conjunctival cells after latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:1-9.
53. Aydin Kurna S, Acikgoz S, Altun A, et al. The effects of topical antiglaucoma drugs as monotherapy on the ocular surface: a prospective study. *J Ophthalmol* 2014;2014:460-483.
54. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1437-1445.

55. Tan J, Berke S. Latanoprost-induced prostaglandin-associated periorbitopathy. *Optom Vis Sci* 2013;90:245-247.
56. Kozobolis VP, Detorakis ET, Maskaleris G, Koukoula SC, Fountoulakis N, Chrysochoou F, Konstas AG. Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost eyedrops. *Am J Ophthalmol* 2005;139:742-743.
57. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5: 108-152.
58. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118:615–621.
59. TearLab™ Osmolarity Test Card package insert. TearLab Corp.; 2008, September.
60. Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, Benítez Del Castillo JM, Geffen D, Tauber J, Foulks GN, Pepose JS, Sullivan BD.. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:792-798
61. Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:4309 – 4315.
62. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22:640-650
63. McNamara NA, Fusaro RE, Brand RJ, Polse KA, Srinivas SP. Measurement of corneal epithelial permeability to fluorescein. A repeat- ability study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:1830-1839

64. Feenstra RP, Tseng SC. What is actually stained by rose bengal? Arch Ophthalmol. 1992;110:984-993
65. Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. Ophthalmol Physiol Opt. 2009;29:573-583
66. Lemp MA (2), Hamill JR Jr: Factors affecting tear film breakup in normal eyes. Arch Ophthalmol 89:103–105, 1973
67. Bawazeer AM, Hodge WG. One-Minute Schirmer Test With Anesthesia. Cornea 2003;22: 285–287
68. Gupta A, Heigles TJ, Pflugfelder SC: Nasolacrimal stimulation of aqueous tear production. Invest Ophthalmol Vis Sci 37:851, 1996
69. Sullivan BD, Whitmer D, Nichols KK, et al. An objective approach to dry eye disease severity. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51: 6125–6130.
70. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. Eur J Ophthalmol. 2009;19:572–579
71. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, et al. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. Eur J Ophthalmol. 2007;17:341–349
72. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246:1593–1601
73. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. Curr Eye Res 2010; 35: 553–564
74. Labbe A, Terry O, Brasnu E. Tear film osmolarity in patients treated for glaucoma or ocular hypertension. Cornea. 2012 ;31:994-999.

75. Lee SY, Wong TT, Chua J, et al. Effect of chronic anti-glaucoma medications and trabeculectomy on tear osmolarity. *Eye (Lond)*.2013 ;27:1142-1150
76. Januleviciene I, Derkac I, Grybauskiene L, et al. Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 103–109
77. Saade CE, Lari HB, Berezina TL, et al. Topical glaucoma therapy and ocular surface disease: a prospective, controlled cohort study. *Can J Ophthalmol*. 2015;50:132-136
78. Horsley MB, Kahook MY. Effects of prostaglandin analog therapy on the ocular surface of glaucoma patients. *Clin Ophthalmol*. 2009;3: 291–295
79. Walker PM, Lane KJ, Ousler GW. Diurnal variation of visual function and the signs and symptoms of dry eye. *Cornea*. 2010;29:607–612.
80. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:725–735.
81. Cvenkel B, Stunf S, Srebotnik Kirbis I, et al. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2015 ;9:625-631