

Glokom ve Oküler Yüzey

Glaucoma and Ocular Surface

Nilgün YILDIRIM¹

Anahtar Kelimeler: Glokom, oküler yüzey, göz içi basıncı.

Key Words: Ocular surface, glaucoma, intraocular pressure.

GİRİŞ

Glokom önlenabilir körlük nedenleri arasında ikinci sırada yer alan, yaş ile birlikte görülme sıklığı artış gösteren, göz içi basınç (GİB) değişikliklerine duyarlı ilerleyici bir optik nöropatidir. GİB yüksekliği önemli bir risk faktörü olup, glokom tedavisinde kontrol edilebilen tek parametredir. GİB kontrolünü sağlamak için medikal, lazer ve cerrahi tedavi seçenekleri tek olarak veya birlikte uygulanabilir. Genellikle hipotansif ilaçların topikal uygulandığı medikal tedavi ilk seçenek olarak tercih edilir. Kronik bir hastalık olan glokomda hastanın takip ve tedavisi yaşam boyu sürer. Topikal hipotansif ilaçların yıllarca kullanılması hastalarda oküler yüzey sorunlarının (Resim 1) gelişmesine yol açarak yaşam kalitesini etkiler ve tedaviye uyumu bozar.¹⁻³ Oküler yüzey sorunu gelişen glokom hastalarında progresyon riskinin daha fazla olduğu ve bu hastalarda filtran cerrahi başarının daha düşük olduğu bildirilmiştir.^{1,4-6}

Topikal kullanılan hipotansif ilaçların oküler yüzeye olan etkileri dışında, glokom gibi yaş ile birlikte görülme sıklığı artan diğer oküler yüzey hastalıkları ve kuru göz sendromu klinik tabloyu daha da karmaşık hale getirir⁷ (Olgu1). Bu nedenle glokom hastalarının ilaç seçiminde ve tedavisi sırasında göz yaşı film tabakası ve oküler yüzeyin değerlendirilmesi önem arz eder.

Bu makalede glokom olgularında oküler yüzey hastalığı görülme sıklığı, nedenleri, oküler yüzeyde meydana gelen değişikliklerin patofizyolojisi, klinik belirtileri, tanısı ve tedavi yaklaşımı güncel literatür eşliğinde anlatılacaktır.

1- M.D., Professor, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Eskişehir/TURKEY
YILDIRIM N., nyildirim@yahoo.com

Geliş Tarihi - Received: 04.09.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 08.09.2014
Glo-Kat 2014;9:159-166

Yazışma Adresi / Correspondence Adress: M.D. Professor, Nilgün YILDIRIM
Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of
Ophthalmology, Eskişehir/TURKEY

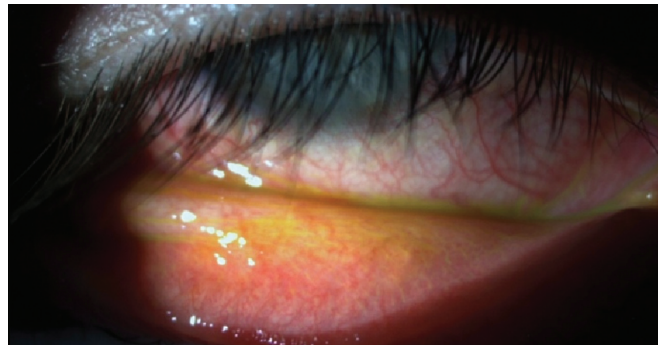
Phone: +90 542 422 39 09
E-Mail: nyildirim@yahoo.com



Resim 1: Maksimum ilaç tedavisi alan ve başarısız filtran cerrahi geçirmiş 47 yaşında kadın hasta.

GLOKOM VE OKÜLER YÜZEY HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ

Oküler yüzey hastalığı göz yaşı stabilitesini ve fonksiyonunu olumsuz etkileyen durumların tümünü kapsayan bir klinik tablodur. Yaş, cinsiyet, blefarit, meibomian bez disfonksiyonu, sistemik hastalıklar gibi iç; bilgisayar, kontakt lens, LASİK, alkol, sigara, çevre kirliliği, iklim, sistemik ve topikal ilaç kullanımı gibi dış etkenler oküler yüzey hastalığına neden olabilir.⁸ Çeşitli çalışmalarda medikal tedavi alan glokom olgularının %40-59'unda oküler yüzey hastalığı saptanmış, şiddetli oküler yüzey hastalık semptomu olanların oranının ise Leung ve ark.,¹ çalışmasında %27, Fechtner ve ark.,³ çalışmasında ise %12.8 olduğu görülmüştür.



Resim 2: Topikal KAİ+β blokör kullanımına bağlı alerjik konjonktival ve limbal ödem ve alt kapakta konjonktival folliküller.

Yaşla birlikte artış gösteren kuru göz hastalığının aynı yaş grubunda görülme oranı ise yaklaşık %15'dir.^{7,9,10} Glokom olgularında oküler yüzey hastalığı görülme oranının daha yüksek olması uzun süre topikal ilaç kullanımı ile açıklanmıştır. Ali ve Akpek'in çalışmasında kuru göz olarak takip edilen olgularda glokom varlığı retrospektif olarak değerlendirilmiş ve olguların %11'inin glokomu olduğu saptanmış, bu hastalarda ki kuru göz tipinin evaporatif ve aköz eksikliği şeklinde olduğu belirtilmiştir.¹¹ 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.³ Sudipta Ghosh ve ark.,¹² benzer çalışmasında glokom olgularında oküler yüzey hastalığı semptomları, olguların %70.3'ünde, kontrol grubunda %33'ünde mevcut iken, bulgulara bakıldığında bu oran %30.7 ve % 24.0 olmuştur. Tüm çalışmalar glokom olgularında oküler yüzey hastalığının gelişmesinde topikal hipotansif ilaçların kullanım süresi, ilaç sayısı, damla sıklığı ve daha önceden oküler yüzey sorunu bulunmasını risk olarak saptamışlardır.

GLOKOMDA OKÜLER YÜZEY DEĞİŞİKLİĞİ: ANTİGLOKOMATÖZLERİN ETKİSİ

Glokom tedavisinde topikal hipotansif ilaçların kronik kullanımının oküler yüzey ve göz yaşı fonksiyonlarını bozduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ 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.^{16,17} Antiglokom 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 antiglokom ilaçların, oküler yüzeyde allerji ile kombine toksik inflammatuar kompleks reaksiyona neden olabileceğini göstermektedir¹⁸ (Resim 2, 3).



Resim 3: Antiglokom ilaçlara bağlı kapaklarda kontakt dermatit ve ektropion.

Tablo: Ülkemizde mevcut olan antiglokom ilaçların içerdikleri etken ve koruyucu maddeler.

Ticari İsim	Etken Madde	Koruyucu Madde/MI	Ticari İsim	Etken Madde	Koruyucu Madde/MI
Xalatan	%0.005 Latanoprost	0.2 mg BAK (%0.02)	Xalacom	%0.005 Latanoprost+ %0.5 Timolol	0.2 mg BAK
Lumigan	%0.03 Bimatoprost	0.05 mg BAK	Alphagan-P	%0.2 Brimonidin	0.05 mg Purite
Travatan	%0.004 Travoprost	0.01 mg Polyquad	Azopt	% 1 Brinzolamid	0.15 mg BAK
Oftagen	%0.005 Latanoprost	0.4 mg BAK	Combigan	%0.2 Brimonidin+ %0.5 Timolol	0.05 mg BAK
Glokoprost	%0.005 Latanoprost	0.2 mg BAK	Tomec	%2 Dorzolamid+ %0.5 Timolol	0.075 mg BAK
Cosopt	%2 Dorzolamid+ %0.5 Timolol	0.075 mg BAK	Brimogut	%0.15 Brimonidin	0.05 mg/mL BAK
Azarga	%1 Brinzolamid+ %0.5 Timolol	0.1 mg BAK	Timosol	%0.25 veya %0.5 Timolol	0.1 mg BAK
Duotrav	%0.004 Travoprost+ %0.5 Timolol	0.01 mg Polyquad	Ganfort	%0.03 Bimatoprost+ %0.5 Timolol	0.05 mg BAK

Antiglokomatöz ilaçların içeriğinde en sık bulunan koruyucu benzalkonium kloriddir (BAK) (Tablo). 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.¹⁶ 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.¹⁹ BAK'ın yüzey dokulara etkisi dışında ön kamaraya geçerek trabeküler ağ hücreleri üzerinde de toksik etki yaptığı gösterilmiştir.²⁰

BAK'ın oküler yüzeydeki etkileri kısaca özetlenecek olursa:

- 1- Kornea ve konjonktiva epitel hücrelerinde apoptozisi tetikler.²¹
- 2- Epitel yüzeyindeki mikrovillilerin kaybolmasına neden olur.²²
- 3- Goblet hücrelerinin hasarlanmasına ve sayısının azalmasına yol açar.²³
- 4- Akut ve kronik inflamatuvar sürece neden olur.²⁴⁻²⁶
- 5- Korneal nörotoksisite yaratır ve kornea duyarlılığını azaltır.^{26, 27}

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 antiglo-

kom 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.^{27,28}

Antiglokomatöz damlaların içindeki aktif bileşenlerin oküler yüzeye olan etkileri ile ilgili Pisella ve ark., çalışmasında, latanoprost'un BAK'ın olumsuz etkisini azalttığı hatta aktif maddenin oküler yüzey için koruyucu rol oynadığı belirtilmiştir.²⁹

Üç farklı molekülün (latanoprost, travoprost ve bimatoprost) proinflatuar 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.³⁰

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.³¹

Yukarıdaki araştırmalardan farklı olarak latanoprost'un konjonktiva yüzeyinde HLA-DR aşırı ifadesini uyarak skuamöz metaplaziyi arttırdığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{32,33}

Kurna ve ark.,³⁴ günde iki kez koruyucu içermeyen ve aktif maddesi timolol maleat olan damlayı kullananlarda BAK ihtiva eden timolol maleat kadar oküler yüzey hasarı geliştiğini bildirmişlerdir.



Resim 4: Kronik antiglokom tedavisine bağlı periorbitopati ve pitozis.

Çeşitli antiglokom ilaç kullanan olguların filtran cerrahi sırasında alınan konjonktiva dokusundaki epitel hücrelerinde bozulma ve subkonjonktival ekstraselüler matriks dokusunun kompozisyonunun değişme, substansia propriada makrofaj, lenfosit ve mast hücre sayısında artış olduğu, klinik muayenede ise kontakt dermatit, ektropiyon, orbitopati, alt forniksde kısalma, ve konjonktivada psödopemfigoid geliştiği bildirilmiştir^{6,35-42} (Resim 4, 5).

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.^{8,9} Oküler yüzey hastalığının varlığı ve derecesi konusunda OSDİ skorlaması (kişiye genellikle nasıl hissettiği ile ilgili sorular sorulur) ve objektif test olarak Schirmer, göz yaşı kırılma zamanı (GYKZ), korneal boyanma yapılır. Ancak oküler yüzey hastalıklarında GİB ölçümü gibi, doğru, noninvaziv objektif bir metrik test yoktur.⁴³ OSDİ ile objektif testlerin birlikte değerlendirilmesi oküler yüzey hastalığının değerlendirilmesinde önemlidir.

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.⁴⁴

OSDİ sorgulaması: OSDİ oküler yüzey hastalığının saptanması ve evrenmesinde iyi valide edilmiştir.



Resim 5: Pilosed kullanımına bağlı kontakt dermatit. Aynı olgunun tedavi sonrası ve pilosed kesildikten sonraki görünümü.

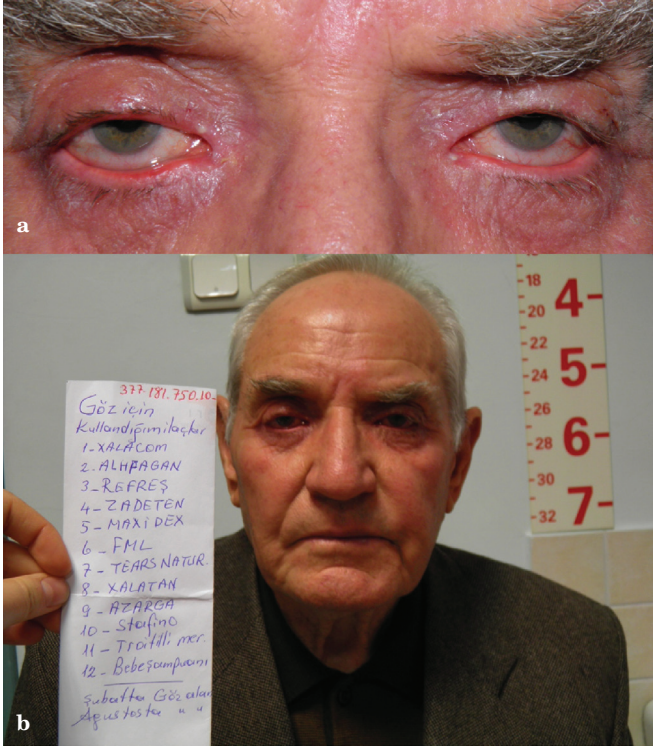
Özellikle klinik objektif testler ile kombine edildiğinde çok kıymetli bir değerlendirme yöntemi olup, muayene öncesi kısa bir zaman diliminde yapılabilir. Ancak Mathews ve ark.,⁴⁵ OSDİ skorlamasının glokom hastaları için zayıf bir metrik ölçüm olduğunu, bu olgularda semptomların oküler yüzeyden çok görme alanı kaybının büyüklüğü ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Kornea boyanmasının oküler yüzey hastalığının şiddetini göstermek için daha iyi bir parametre olduğu görülmüştür.

Objektif testler: Schirmer testi (5 dk'da 5 mm), GYKZ (7-10 sn), flöresein, Lissamin yeşili ve Bengal pembesi ile oküler yüzeyin boyanması (müsin glikokaliks ile korunmayan devitalize hücreler boyanır), kapak kenarı ve meibomian bezlerin yapısı, meibomian bez fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve göz yaşı osmolaritesi oküler yüzeyin değerlendirilmesinde kullanılır.⁴³

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Glokom ve oküler yüzey hastalığı gibi iki farklı klinik tablonun tek bir olguda olması durumunda tedavi yaklaşımı özellik gösterir. Bu hastalarda oküler yüzey hastalığını tedavi ederken GİB kontrolünü de yapmamız gerekir. Hekim olarak mevcut tabloyu daha kötü hale getirmemek temel ilke olmalıdır (Resim 6a, b).

1- Glokom olgularında oküler yüzey hastalığı gelişmesini engellemek birinci amaçtır. Bu nedenle glokom tanısı konulduğu an, tedaviye başlamadan önce hastanın oküler yüzeyinin değerlendirilmesi gerekir.



Resim 6a, b: Kronik antiglokoma ilaçlara ve sağıltıma için kullanılan diğer ilaçlara bağlı gelişen oküler yüzey toksitesi, kontakt dermatit ve ektropion.

Bunun için OSDİ skorlama ve objektif testler birlikte uygulanır. Oküler yüzey hastalığına yatkın bir kişi ise glokom tedavisi için yumuşak koruyucu veya koruyucusuz ya da günde tek doz uygulama gerektiren antiglokomatöz ilaç tercih edilir. Yüzey sorunlarının artmaması için suni göz yaşı desteği yapılır (koruyucusuz). Saptanan bir oküler yüzey hastalığı varsa ona yönelik sistematik tedavi protokolu uygulanır. Aldığı sistemik ilaçlar ve alerji konusu mutlaka sorgulanmalıdır. Hastanın oküler yüzey ile ilgili konforunun sağlanması glokom tedavisinin başarısını artırır. Ancak hafif derecede sorunların olabileceği ve tolere edilmesi gerektiği belirtilmelidir.

2- Topikal antiglokomatöz tedavi alan OSDİ skorlaması orta / şiddetli olan veya semptomu olmayıp Schirmer testi ve GYKZ kısa, kornea boyanması olan olguda tablonun daha fazla kötü olması engellenmelidir. Oküler yüzey hastalığının tedavisi öncelikli olmalıdır.

Oküler Yüzeyin Tedavi Yaklaşımı

1. Hafif oküler yüzey hastalığında birinci basamak tedavi lübrikanlardır. Koruyucusuz olmasına özen gösterilmeli ve bunun için tek kullanımlık suni göz yaşları (koruyucusuz) tercih edilmelidir.
2. Orta dönemde (oküler yüzey hastalığı evre 2) topikal siklosporin tedavisine başlanır.
3. Kapak kenarı tutulumu blefarit varsa kapak hijyeni, masaj, sistemik tetrasiklin, doksisisilin, monosiklin, topikal azitromisin tedavisi yapılmalıdır (Olgu 2).



Resim 6c: Aynı olgunun oküler yüzey tedavisi ve trabekülektomi sonrası görünümü.

4. Alerji mevcutsa lokal ve sistemik antialerjik tedavi başlanarak kısa süreli topikal kortizon(koruyucusuz) verilir.

Oküler yüzey sorunu olan hastaların yüzey sorunu tedavi edilirken mevcut glokom tedavisi ise tekrar gözden geçirilir. BAK ile yüzey temasını kesmeye yönelik antiglokomatöz tedavi kullanımı söz konusudur.

Kısa bir süre için sistemik hipotansif kullanılabilir (örneğin sistemik karbonik anhidraz enzim inhibitörü (KAİ) ve/veya mannitol). koruyucu içermeyen veya BAK dışı koruyucu içeren (Purite, polyguad, comod sistemi) damlalara geçilir ve/veya damla sıklığı ve sayısı azaltılır.

Bunun için iki ilaç yerine sabit kombinasyona geçilir Adjuvan olarak lazer tedavisi(ALT, SLT) yapılabilir. Sorunun devam etmesi durumunda cerrahi endikasyonu vardır ve hastaya gerekçeleri anlatılmalıdır.. (Resim 6c).

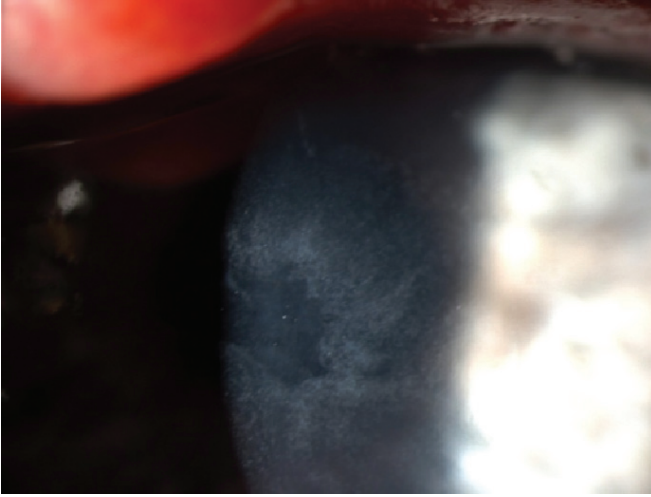
Antiglokoma İlaç Değişikliği Yapıldığında GİB Kontrolü Sağlanıyor mu? Oküler Yüzey Sorunları Azalıyor mu?

Bu iki konunun irdelendiği bir çok çalışma mevcuttur. Bir çalışmada BAK içeren damladan oksidatif koruyucu içeren damlaya geçiş yapıldıktan 8 hafta sonra GYKZ ort 2 sn den 6 sn'ye çıkmış ve OSDİ'ye göre semptomlar düzelmiştir.⁴⁶

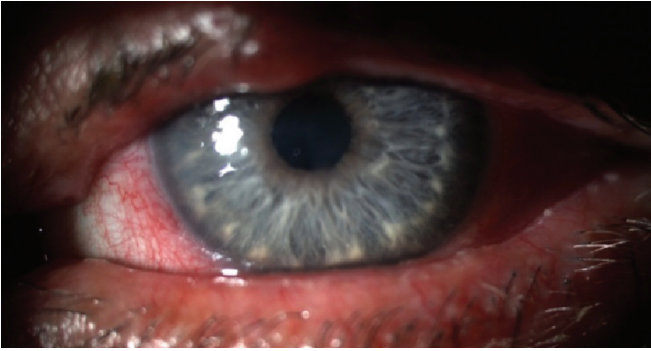
Bir başka çalışmada ise latanoprost kullanan ve fazla yakınması olmayan hastaların 1/3 ü bimatoprost 1/3 ü travoprostla değiştirilmiş ve OSDİ'ye göre hastalar ilaç toleransı konusunda farklılık göstermemiştir.⁴⁷

İmpresyon sitolojisi ve konjonktival inflamatuvar markerlar ile oküler yüzeyin değerlendirildiği çalışmada ise latanoprost monoterapisinden koruyucu içermeyen tafluprost tedavisine geçiş yapıldığında oküler yüzey semptomlarının düzeldiği saptanmıştır.⁴⁸

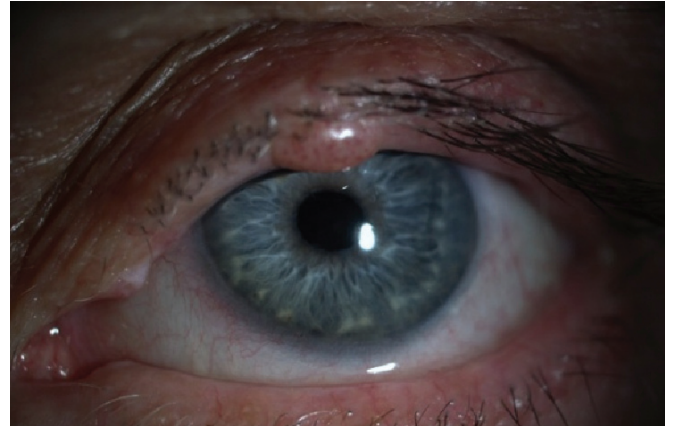
Yine latanoprost monoterapisinin BAK içermeyen travoprostla değiştirildiği çalışmada oküler yüzey hastalık semptomlarının düzeldiği görülmüştür.⁴⁹



Olgu 1, Resim 1, 2: OSDİ skoruna göre orta derecede semptomu olan hastada blefarit ve kornea epitel erozyonu mevcut.



Olgu 1, Resim 3: Olgunun geliş anındaki görüntüsü.



Olgu 1, Resim 4: Hastanın cerrahi sonrası görüntüsü.

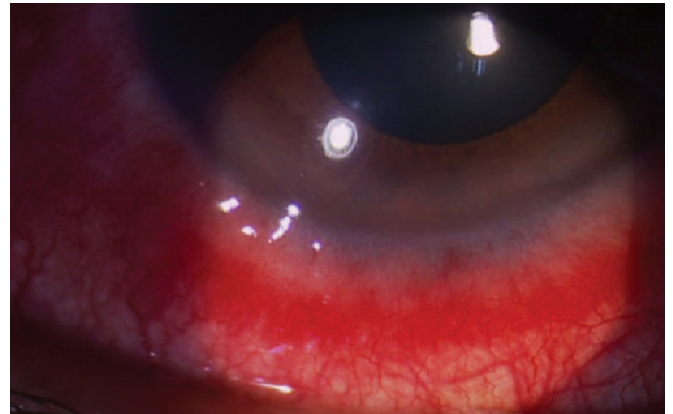
PAAG ve oküler hipertansiyon olgularında koruyucusuz latanoprostun etkinlik ve güvenliğinin koruyucu içeren latanoprost ile karşılaştırıldığı prospektif multisentrik çalışmada, koruyucusuz latanoprostun GİB düşürme etkinliğinin aynı, ilaca toleransının ise daha iyi olduğu saptanmıştır.⁵⁰ Koruyucusuz tafluprost'un 24 saatlik GİB etkisinin BAK içeren latanoprost'a benzer, ilaç uyumunun ise daha iyi olduğu görülmüştür.⁵¹ Miyashiro ark.,⁵² çalışmasında Japon kökenli Amerikalı hastalarda %0.005 latanoprost monoterapisinden %0.004 BAK-free travoprost'a geçildiğinde GİB kontrolü ve ön segment bulguları benzer bulunmuştur.

OLGU SUNUMU

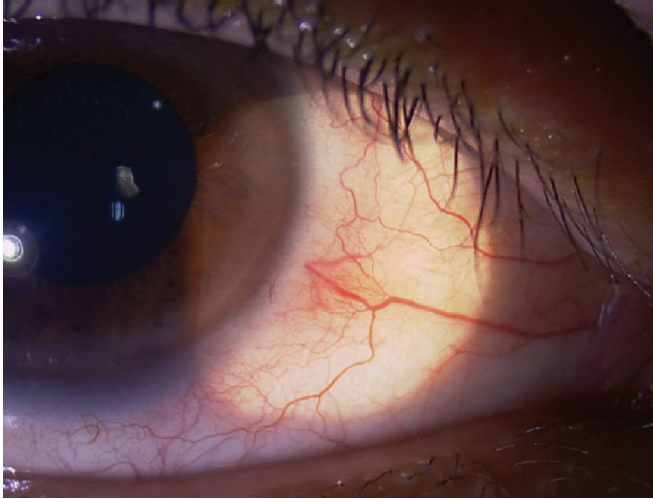
Olgu 1

Onbeş yıldır eksfoliasyon glokomu olan 84 yaşında erkek hastanın sağ göz absölü , sol göz 0.6 görüyor. SKK 436/503 µm. 6 yıldır KAI+β blokör kullanmakta ve 1 yıldır prostoglandin analogu tedaviye eklenmiş. GİB tedavi ile kontrol altında.

Tedavi: Oküler yüzey düzelinceye kadar sistemik KAI, tetrasiklin 100 mg/gün, suni göz yaşı kullanıldı.



Olgu 2, Resim 1, 2: Sistemik KAI ve oral antialerjik tedavi verildi.



Olgu 2, Resim 3: Olgunun tedavi sonrası görünümü.

Takiben oküler yüzey düzelince trabekülektomi ameliyatı yapıldı.

Olgu 2

Yirmidört yaşında erkek hasta. Vernal konjonktivit nedeni ile uzun yıllar antialerjik tedavi ve topikal steroid kullanma öyküsü mevcut. Son 6 aydır bulanık görme ile gözlerinde kırmızılık, kaşıntı, yanma ve batma şikayetleri mevcut. 6 aydır glokom nedeni ile KAI+β blokör kullanıyor. Hastanın oftalmolojik muayenesinde; Görme: Sağ 0.2 (-16D -5.0x85D) sol <0.1 SKK: 452/248 mikron (optik pakimetre), GİB:44/12 mmHg (Appl), C/D:0.5/0.2. Korneal topografi; keratokonus mevcut. Topikal KAI+β blokör sabit kombinasyonuna devam edildi. Alerjisi için topikal mast hücreleri stabilizatörü, topikal siklosporin, suni göz yaşı ve soğuk kompres uygulandı.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. 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;29:618-21.
2. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma* 2008;17:350-5.
3. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, et al. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:572-9.
4. Tsai JC, McClure CA, Ramos SE, et al. Compliance barriers in glaucoma: a systematic classification. *J Glaucoma* 2003;12:393-8.
5. Lavin MJ, Wormald RP, Migdal CS, Hitchings RA. The influence of prior therapy on the success of trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1543-8.
6. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1446-54.
7. Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly. *Am J Ophthalmol* 1997;124:723-8.
8. 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.
9. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:93-107.
10. Schaumberg DA, Dana R, Buring JE, et al. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch Ophthalmol* 2009;127:763-8.
11. Ali FS, Akpek EK. Glaucoma and dry eye. *Ophthalmology* 2009;116:1232.
12. 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;40:675-81.
13. Arici MK, Arici DS, Topalkara A, et al. Adverse effects of topical antiglaucoma drugs on the ocular surface. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000;28:113-7.
14. Yalvac IS, Gedikoglu G, Karagoz Y, et al. Effects of anti-glaucoma drugs on ocular surface. *Acta Ophthalmol Scand* 1995;73:246-8.
15. Başmak H, Yıldırım N, Cantürk E, ve ark. Topikal beta bloker kullanan olguların gözyaşı fonksiyon testleri ve impresyon sitoloji sonuçları. *MN Oftalmol* 1995;2:106-8.
16. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther* 2001;18:205-15.
17. Yıldırım N BH, Yavuzer U, Yurdakul S, et al. Oftalmik prezeratif içeren ve içermeyen tobramisin sülfatın tavşan kornea epiteli üzerine etkilerinin karşılaştırılması. In: Hasanreisioğlu B, ed. *Türk Oftalmoloji Derneği XXIV. Ulusal Oftalmoloji Kongresi Bülteni*, 1990.
18. 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;115:109-15.
19. Green K, Tonjum A. Influence of various agents on corneal permeability. *Am J Ophthalmol* 1971;72:897-905.
20. 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;95:1466-9.
21. 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;83:502-7.
22. 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;27:339-43.
23. Kahook MY, Noecker R. Quantitative analysis of conjunctival goblet cells after chronic application of topical drops. *Adv Ther* 2008;25:743-51.
24. 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;25:415-24.
25. Baudouin C, Hamard P, Liang H, et al. Conjunctival epithelial cell expression of interleukins and inflammatory markers in glaucoma patients treated over the long term. *Ophthalmology* 2004;111:2186-92.
26. Baudouin C, Pisella PJ, Fillacier K, et al. Ocular surface inflammatory changes induced by topical antiglaucoma drugs: human and animal studies. *Ophthalmology* 1999;106:556-63.

27. Baudouin C, Riancho L, Warnet JM, et al. In vitro studies of antiglaucomatous prostaglandin analogues: travoprost with and without benzalkonium chloride and preserved latanoprost. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4123-8.
28. 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;27:837-45.
29. 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;45:1360-8.
30. 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;46:4594-9.
31. 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;93:219-24.
32. 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;47:823-30.
33. Guglielminetti E, Barabino S, Monaco M, et al. HLA-DR expression in conjunctival cells after latanoprost. *J Ocul Pharmacol Ther* 2002;18:1-9.
34. 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;2014:460483.
35. Broadway DC, Grierson I, O'Brien C, Hitchings RA. Adverse effects of topical antiglaucoma medication. I. The conjunctival cell profile. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1437-45.
36. Hong S, Lee CS, Seo KY, et al. Effects of topical antiglaucoma application on conjunctival impression cytology specimens. *Am J Ophthalmol* 2006;142:185-6.
37. Schwab IR, Linberg JV, Gioia VM, et al. Foreshortening of the inferior conjunctival fornix associated with chronic glaucoma medications. *Ophthalmology* 1992;99:197-202.
38. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug-induced pemphigoid. A spectrum of diseases. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1660-3.
39. Spaeth GL. Allergic contact dermatitis caused by topical eye drops. *Am J Ophthalmol* 2006;142:706.
40. Taketani Y, Yamagishi R, Fujishiro T, et al. Activation of the prostanoid FP receptor inhibits adipogenesis leading to deepening of the upper eyelid sulcus in prostaglandin-associated periorbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1269-76.
41. Tan J, Berke S. Latanoprost-induced prostaglandin-associated periorbitopathy. *Optom Vis Sci* 2013;90:245-7.
42. Kucukevcilioglu M, Bayer A, Uysal Y, et al. Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014;42:126-31.
43. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5:108-52.
44. Kozobolis VP, Detorakis ET, Maskaleris G, et al. Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost eyedrops. *Am J Ophthalmol* 2005;139:742-3.
45. Mathews PM, Ramulu PY, Friedman DS, et al. Evaluation of ocular surface disease in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:2241-8.
46. Horsley MB, Kahook MY. Effects of prostaglandin analog therapy on the ocular surface of glaucoma patients. *Clin Ophthalmol* 2009;3:291-5.
47. Whitson JT, Trattler WB, Matossian C, et al. Ocular surface tolerability of prostaglandin analogs in patients with glaucoma or ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26:287-92.
48. Uusitalo H, Chen E, Pfeiffer N, et al. Switching from a preserved to a preservative-free prostaglandin preparation in topical glaucoma medication. *Acta Ophthalmol* 2010;88:329-36.
49. Katz G, Springs CL, Craven ER, Montecchi-Palmer M. Ocular surface disease in patients with glaucoma or ocular hypertension treated with either BAK-preserved latanoprost or BAK-free travoprost. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1253-61.
50. Rouland JF, Traverso CE, Stalmans I, et al. Efficacy and safety of preservative-free latanoprost eyedrops, compared with BAK-preserved latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:196-200.
51. Konstas AG, Quaranta L, Katsanos A, et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1510-5.
52. Miyashiro MJ, Lo SC, Stewart JA, Stewart WC. Efficacy, safety, and tolerability of travoprost 0.004% BAK-free versus prior treatment with latanoprost 0.005% in Japanese patients. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1355-9.