

VODIČ DOBRE PRAKSE AMERIČKE OFTALMOLOŠKE AKADEMIJE

PREFERRED PRACTICE PATTERN®



Primarni glaukom otvorenog ugla

 **AMERICAN ACADEMY®
OF OPHTHALMOLOGY**
The Eye M.D. Association

Prevod i obrada:
Dr Vesna Virijević
Prof. dr Branislav Đurović

Specijalna bolnica za oftalmologiju
„Profesional – dr Suvajac”

AUTORSKA PRAVA

Svi prevodi publikacija Američke oftalmološke akademije (AAO) su urađeni sa odobrenjem AAO i na osnovu pismenog ugovora AAO i autora.

Prevod ima svojstvo intelektualne svojine autora i zaštićen je istim zakonima kao i originalni tekst.

Odobrenjem AAO ovaj prevod se može štampati i besplatno distribuirati isključivo u časopisu Oftalmološka revija.

PDF verzija ovog teksta je objavljena na sajtu AAO <https://www.aao.org/guidelines-browse?filter=preferredpracticepatterns>.

Secretary for Quality of Care

Stephen D. McLeod, MD

Academy Staff

Nicholas P. Emptage, MAE

Doris Mizuiri

Laurie Bagley, MLS

Flora C. Lum, MD

Medical Editor: Susan Garratt

Design: Socorro Soberano

Approved by: Board of Trustees

September 18, 2015

Copyright © 2015 American Academy of Ophthalmology®

All rights reserved

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY and PREFERRED PRACTICE PATTERN are registered trademarks of the American Academy of Ophthalmology. All other trademarks are the property of their respective owners.

Preferred Practice Pattern®guidelines are developed by the Academy's H. Dunbar Hoskins Jr., MD Center for Quality Eye Care without any external financial support. Authors and reviewers of the guidelines are volunteers and do not receive any financial compensation for their contributions to the documents. The guidelines are externally reviewed by experts and stakeholders before publication.



VODIČ DOBRE PRAKSE – GLAUKOM PROCES RAZVOJA I UČESNICI

Članovi panela **Glaucoma Preferred Practice Pattern®** napisali su smernice vodiča dobre prakse za primarni glaukom otvorenog ugla (PPP). Članovi PPP panela su diskutovali, uradili recenziju nacрта dokumenata, sastali su se dva puta i napisali dodatnu recenziju putem e-mail diskusije kako bi postigli konsenzus u konačnoj verziji dokumenta.

Glaucoma Preferred Practice Pattern Panel 2014–2015

Bruce E. Prum, Jr., MD, Co-chair
Lisa F. Rosenberg, MD
Steven J. Gedde, MD
Steven L. Mansberger, MD, MPH, Methodologist
Joshua D. Stein, MD, MS, American Glaucoma Society Representative
Sayoko E. Moroi, MD, PhD
Leon W. Herndon, Jr., MD
Michele C. Lim, MD
Ruth D. Williams, MD, Co-chair

Preferred Practice Patterns komitet diskutovao je o dokumentu i uradio recenziju tokom sastanka u aprilu 2015. godine. Dokument je izmenjen kao rezultat diskusije i komentara.

Preferred Practice Patterns Committee 2015

Robert S. Feder, MD, Chair
Timothy W. Olsen, MD
Randall J. Olson, MD
Bruce E. Prum, Jr., MD
C. Gail Summers, MD
Ruth D. Williams, MD
David C. Musch, PhD, MPH, Methodologist

Primarni glaukom otvorenog ugla (PPP) je zatim poslat na recenziju dodatnim internim i eksternim grupama i pojedincima u julu 2015. godine. Svi koji su uzvratili komentare morali su da otkriju relevantne odnose s proizvodnjom kako bi se njihovi komentari razmotrili (dole označeno zvezdicom). Članovi PPP panela pregledali su ove komentare, prodiskutovali o tome i napravili reviziju dokumenta.

Academy Reviewers

Board of Trustees and Committee of Secretaries*

Council*
General Counsel*
Ophthalmic Technology Assessment Committee
Glaucoma Panel*
Basic and Clinical Science Course Section 10
Subcommittee
Practicing Ophthalmologists Advisory Committee
for Education*

Invited Reviewers

American Academy of Family Physicians
American College of Physicians*
American College of Surgeons
American Glaucoma Society*
American Ophthalmological Society*
American Society of Cataract & Refractive
Surgery

Canadian Ophthalmological Society
Consumer Reports Health Choices
European Glaucoma Society*
European Society of Cataract and Refractive
Surgeons
Glaucoma Research Foundation*
Greek Glaucoma Society*
International Society of Refractive Surgery
National Eye Institute*
National Medical Association
National Partnership of Women and Families
Outpatient Ophthalmic Surgery Society
Women in Ophthalmology*
James D. Brandt, MD
Donald L. Budenz, MD, MPH
Lawrence M. Hurvitz, MD*
Paul P. Lee, MD, JD

Association of University Professors of
Ophthalmology



SADRŽAJ

ISTAKNUTI NALAZI I PREPORUKE ZA LEČENJE	7
UVOD	8
Definicija bolesti	8
Klinički nalazi karakteristični za primarni glaukom otvorenog ugla	8
Sastav pacijenata	9
Klinički ciljevi	9
OSNOVNE INFORMACIJE	9
Epidemiologija	9
Faktori rizika	11
Intraokularni pritisak	11
Godine	13
Porodična anamneza	13
Rasa i etnička pripadnost	13
Centralna kornealna debljina	13
Nizak očni perfuzioni pritisak	14
Dijabetes melitus tip 2	14
Miopija	15
Ostali faktori	15
SKRINING GLAUKOMA U POPULACIJI	16
PROCES LEČENJA	17
Kriterijumi za procenu ishoda lečenja	17
Dijagnoza	17
Anamneza	17
Evaluacija vida	17
Klinički pregled	17
Dijagnostički testovi	19
Diferencijalna dijagnoza	21
Terapijski pristup	22
Ciljevi	22
Ciljni intraokularni pritisak za pacijente s POAG	22
Izbor terapije	23
Praćenje	34
Faktori rizika za progresiju	36
Prilagođavanje terapije	36
Osoblje i hospitalizacija	37
Savetovanje i upućivanje pacijenata	37
Socioekonomska razmatranja	38
REFERENCE	39

Disclaimer:

This publication is a translation of a publication of the American Academy of Ophthalmology entitled Preferred Practice Patterns 2015. This translation reflects current practice in the United States of America as of the date of its original publication by the Academy, and may include some modifications that reflect national practices. The American Academy of Ophthalmology did not supply the images nor translate this publication into the language used and disclaims any responsibility for any modifications, errors, omissions or other possible fault in the image placement or translation. The Academy provides this material for educational purposes only. It is not intended to represent the only or best method or procedure in every case, or to replace a physician's own judgment or give specific advice for case management. Including all indications, contraindications, side effects, and alternative agents for each drug or treatment is beyond the scope of this material. All information and recommendations should be verified, prior to use, with current information included in the manufacturers' package inserts or other independent sources, and considered in light of the patient's condition and history. The Academy specifically disclaims any and all liability for injury or other damages of any kind, from negligence or otherwise, for any and all claims that may arise from the use of any recommendations or other information contained herein.

Izjava o odricanju odgovornosti:

Ovaj tekst je prevod publikacije Američke oftalmološke akademije pod nazivom *Preferred Practice Patterns 2015*. Prevod se odnosi na aktuelnu medicinsku praksu u SAD na dan objavljivanja i može sadržati modifikacije tipične za nacionalne prakse. Američka oftalmološka akademija nije obezbedila fotodokumentaciju niti je izvršila prevod teksta, te se odriče svake odgovornosti za eventualne modifikacije, greške, propuste i druge nedostatke u prevodu i postavljanju fotodokumentacije. Akademija ovaj materijal daje na raspolaganje isključivo u edukativne svrhe. Cilj ovog teksta nije da predstavi jedini ili najbolji metod lečenja za svaki slučaj, da služi umesto lekarske odluke niti da pruži konkretnu preporuku za način lečenja. Ovaj tekst nema za cilj da obuhvati sve indikacije i kontraindikacije, nuspojave i alternative za svaki lek i način lečenja. Pre nego što se primeni terapija potrebno je verifikovati sve informacije i preporuke aktuelnim uputstvima proizvođača i iz drugih, nezavisnih izvora a u skladu sa stanjem i anamnezom pacijenta. Akademija decidno odriče svaku i bilo kakvu odgovornost za povredu ili drugu štetu bilo koje vrste, nastalu iz nehata ili na drugi način, za bilo kakve pritužbe i zahteve koji mogu proisteći iz upotrebe bilo koje preporuke ili druge informacije sadržane u ovom tekstu.



OCENA KVALITETA PREPORUKE

Vodič dobre prakse treba da bude klinički relevantan i dovoljno specifičan da bi korisnicima pružio korisnu informaciju. Tamo gde postoji dokaz koji je u osnovi preporuke za lečenje, preporuka mora biti eksplicitna jer ukazuje na jačinu dokaza. Da bi se ostvario ovaj cilj korišćene su metode *Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)* i ocene *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*. GRADE je sistematski pristup ocenjivanju snage dostupnih dokaza koji su u osnovi preporuke za lečenje pojedinačnog patološkog entiteta. Organizacije koje su prihvatile GRADE uključuju SIGN, Svetsku zdravstvenu organizaciju, *Agency for Healthcare Research and Policy*, i *American College of Physicians*.

- ◆ Sve studije koje su korišćene u formiranju preporuke su pojedinačno ocenjivane po kriterijumu jačine dokaza i ta ocena je navedena uz citat.
- ◆ Ocenjivanje pojedinačnih studija je izvršeno po SIGN skali. Definicije i nivo dokaza pri ocenjivanju studija je sledeći:

I++ Meta analize visokog kvaliteta, sistematski revijalni pregled randomiziranih kontrolisanih studija (RCT) ili RCT sa veoma malim rizikom subjektivnosti.

I+ Dobro vođene meta analize, sistematski revijalni pregled RCT ili RCT sa malim rizikom subjektivnosti.

I- Meta analize, sistematski revijalni pregled randomiziranih kontrolisanih studija (RCT) ili RCT sa visokim rizikom subjektivnosti.

II++ Visoko kvalitetni sistematski revijalni pregled case-control ili kohortnih studija, visoko kvalitetne case-control ili kohortne studije sa veoma malim rizikom subjektivnosti ili nedoslednosti a sa velikom verovatnoćom uzročne zavisnosti.

II+ Dobro vođene case-control ili kohortne studije sa malim rizikom subjektivnosti ili nedoslednosti a sa umerenom verovatnoćom uzročne zavisnosti.

II- Case-control ili kohortne studije sa visokim rizikom subjektivnosti ili nedoslednosti a sa značajnim rizikom da uzročna zavisnost ne postoji.

III Neanalitičke studije (npr. prikaz slučaja, prikaz serije).

- ◆ Preporuke za lečenje su date na osnovu ukupnih dokaza. Kvalitet ukupnih dokaza je definisan pomoću GRADE sistema:

Dobar kvalitet	Mala je verovatnoća da će buduća istraživanja promeniti pouzdanost procene efekta.
Umeren kvalitet	Buduća istraživanja će verovatno imati značaja u oceni pouzdanosti procene efekta i mogu je promeniti.
Nedovoljan kvalitet	Buduća istraživanja će vrlo verovatno imati značaja u oceni pouzdanosti procene efekta i verovatno će je promeniti. Svaka procena efekta je veoma nepouzdana.

- ◆ Ključne preporuke za lečenje su definisane GRADE sistemom:

Snažna preporuka	Željeni efekti intervencije značajno prevazilaze neželjene efekte ili neželjeni efekti značajno prevazilaze željene efekte.
Opciona preporuka	Stanja kod kojih je odnos između efekata manje pouzdan, bilo zbog niskog kvaliteta dokaza ili ako dokazi ukazuju na malu razliku između željenih i neželjenih efekata.

- ◆ Lista istaknutih nalaza i preporuka za lečenje su stavovi koje je PPP panel definisao kao posebno važne za očuvanje vida i kvaliteta života pacijenata.
- ◆ Sve preporuke za lečenje u ovom vodiču su date na osnovu gore navedenog sistema. Ocene se nalaze uz tekst vodiča.
- ◆ Pregled literature za ovaj vodič je urađen u junu 2014.g. kroz baze PubMed i Cohrane.



ISTAKNUTI NALAZI I PREPORUKE ZA LEČENJE

Utvrđeni i važni faktori rizika za primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) uključuju godine, rasu (etničku pripadnost), visinu intraokularnog pritiska (IOP), porodičnu istoriju glaukoma, nizak očni pefuzioni pritisak, dijabetes melitus tip II, miopiju i tanku rožnjaču.

Primarni glaukom otvorenog ugla sa stalno normalnim IOP-om je čest, posebno kod određenih populacija. Snižavanje pritiska kod ovih pacijenata može biti od koristi.

Tipične kliničke karakteristike POAG uključuju gonioskopski otvoren ugao i glaukomatozne promene na glavi očnog nerva (ONH) i sloju retinalnih nervnih vlakana (RNFL), koje su obično udružene s karakterističnim ispadima u vidnom polju.

Kompjutersko snimanje i stereoskopska fotografija obezbeđuju različite i komplementarne informacije o stanju očnog nerva i korisna su dopuna kliničkom pregledu.

Podešavanje programa kompjuterizovanog vidnog polja (24, 30 ili 10 stepeni) i različite veličine stimulusa za pacijente s uznepredovalim glaukomom pomažu u otkrivanju i praćenju progresivnog gubitka vidnog polja.

Klinička ispitivanja pokazala su da redukcija IOP-a smanjuje rizik od razvoja POAG-a i usporava progresiju POAG, uključujući i normotenzivni OAG (glaukom otvorenog ugla).

Za sniženje IOP-a postoje efikasni medikamentni, laserski i incizioni hirurški pristupi.

Racionalni inicijalni tretman pacijenata s POAG podrazumeva sniženje IOP 20–30% ispod bazičnog merenja i podešavanje te vrednosti na više ili niže, u zavisnosti od toka i ozbiljnosti bolesti.



UVOD

DEFINICIJA BOLESTI

Primarni glaukom otvorenog ugla (POAG) je hronična, progresivna optička neuropatija odraslih osoba kod koje postoji karakteristična stečena atrofija očnog živca i gubitak retinalnih ganglijskih ćelija i njihovih aksona. Ovo stanje je udruženo s gonioskopski otvorenim uglom prednje očne komore.

KLINIČKI NALAZI KARAKTERISTIČNI ZA PRIMARNI GLAUKOM OTVORENOG UGLA

Primarni glaukom otvorenog ugla je hronična progresivna bolest, generalno bilateralna, ali često asimetrična.⁴ Udružen je sa sledećim karakteristikama:

◆ **Dokaz o postojanju oštećenja očnog nerva utvrđivanjem jednog ili oba dole navedenih stanja:**

1. *Strukturalna oštećenja glave očnog nerva ili sloja retinalnih nervnih vlakana (RNFL)*

- difuzni ili fokalni gubitak, ili usecanje neuroretinalnog oboda, posebno na gornjem ili donjem polu, što formira osnovu za ISNT pravilo⁵ (videti odeljak Kliničko ispitivanje glave očnog nerva i sloja retinalnih nervnih vlakana u poglavlju Klinički pregled)
- progresivni gubitak neuroretinalnog oboda s udruženim uvećanjem ekskavacije papile
- difuzne ili lokalizovane abnormalnosti parapapilarnog RNFL, naročito na donjem i gornjem polu
- hemoragije u predelu neuroretinalnog oboda, parapapilarnog RNFL ili lamine kribroze
- asimetrija u izgledu neuroretinalnog oboda između desnog i levog oka u skladu s gubitkom nervnog tkiva
- peripapilarna atrofija većeg obima

2. *Pouzdana i reproducibilna abnormalnost u vidnom polju koja predstavlja validni prikaz funkcionalnog statusa*

- ispad u vidnom polju koji je u skladu s gubitkom RNFL (na primer, nazalni stepenik, lučni skotom, paracentralna depresija u klasterima)⁶
- ispad u vidnom polju preko horizontalne srednje linije u jednoj polovini koji prevazilazi gubitak u suprotnoj polovini (u početnim/umerenim slučajevima)
- odsustvo drugih poznatih objašnjenja (npr. druze papile, jamica vidnog živca)

◆ **Javlja se kod odraslih**

◆ **Otvoren komorni ugao**

- ◆ **Odsustvo drugih poznatih objašnjenja** (sekundarni glaukom) za progresivno glaukomsko oštećenje očnog nerva (na primer, pigmentni disperzioni sindrom, pseudoeksfolijacije/pseudoeksfolijativni sindrom/, uveitis, trauma, upotreba kortikosteroida)

Primarni glaukom otvorenog ugla predstavlja spektar bolesti odraslih osoba pri čemu se podložnost očnog nerva oštećenju razlikuje kod različitih osoba. Iako mnogi pacijenti s POAG imaju povišen intraokularni pritisak (IOP), skoro 40% onih s inače karakterističnim POAG ne moraju imati povišen IOP.⁷ Najveći broj pacijenata s POAG imaju promene na papili ili istovremene promene na papili i u vidnom polju,⁸ ali ima i retkih slučajeva gde mogu postojati rane promene u vidnom polju pre uočljivih promena na očnom nervu.

Nivo glaukomskeg oštećenja može se proceniti prema sledećim kategorijama:

- ◆ Blago oštećenje – prisutne abnormalnosti optičkog diska ili RNFL glaukomskeg tipa (kako je gore navedeno) i uredan nalaz vidnog polja testiranog standardnom automatskom perimetrijom (SAP)
- ◆ Umereno oštećenje – prisutne abnormalnosti optičkog diska ili RNFL glaukomskeg tipa (kako je gore navedeno) i ispadi u polovini vidnog polja, koji nisu unutar pet stepeni od tačke fiksacije, testirano standardnom automatskom perimetrijom.
- ◆ Ozbiljno oštećenje – prisutne abnormalnosti optičkog diska ili RNFL glaukomskeg tipa (kako je gore navedeno), i ispadi u obe polovine vidnog polja i/ili ispad unutar pet stepeni od tačke fiksacije bar u jednoj polovini, testirano standardnom automatskom perimetrijom.
- ◆ Neodređeno oštećenje – prisutne abnormalnosti optičkog diska ili RNFL glaukomskeg tipa (kako je gore navedeno), nesposobnost pacijenta da uradi vidno polje, nepouzdana rezultati, rezultati koje nije moguće interpretirati, ili vidno polje još nije urađeno.

SASTAV PACIJENATA

Populaciju pacijenata čine odrasli s otvorenim komornim uglom s dokazanim oštećenjem očnog nerva ili RNFL, sa ili bez odgovarajućih oštećenja u vidnom polju.

KLINIČKI CILJEVI

- ◆ Dokumentacija o stanju strukture i funkciji očnog nerva na prvom pregledu.
- ◆ Procena IOP-a ispod koga se dalja oštećenja očnog nerva ne bi očekivala (videti diskusiju o ciljnom intraokularnom pritisku za pacijente s POAG u odeljku Proces lečenja).
- ◆ Nastojanje da se IOP zadrži na ciljnom nivou ili ispod njega započinjanjem odgovarajuće medikamentne terapije ili hirurške intervencije.
- ◆ Praćenje strukture i funkcije očnog nerva u smislu daljeg oštećenja i podešavanje ciljnog pritiska na niži nivo ukoliko se detektuje progresija.
- ◆ Smanjenje neželjenih efekata terapije i njihovog uticaja na vid pacijenta, opšte zdravlje i kvalitet života.
- ◆ Edukacija i uključivanje pacijenta i porodice/staratelja u proces kontrole bolesti.



OSNOVNE INFORMACIJE

EPIDEMIOLOGIJA

Primarni glaukom otvorenog ugla je značajan javno-zdravstveni problem. Procenjeno je da 45 miliona ljudi na svetu ima glaukom otvorenog ugla (OAG).⁹ Glaukom (i otvorenog i zatvorenog ugla) je drugi vodeći uzrok slepila na svetu, sa oko 8,4 miliona oslepelih.⁹ Prevalenca POAG (2004) kod starijih od 40 godina u Sjedinjenim Američkim Državama procenjena je na 2%.¹⁰ Glaukom otvorenog ugla pogađa oko 2,2 miliona ljudi u Americi i taj broj ima tendenciju rasta do 3,3 miliona do 2020. godine kako populacija stari.^{11, 12} Međutim, velike razlike postoje u prevalenci glaukoma među različitim etničkim grupama (videti tabelu 1 i sliku 1). Generalno, čini se da je trostruko veća prevalenca OAG kod Afroamerikanaca u poređenju s belcima nehispankog porekla u SAD.^{10, 13} Takođe je vodeći uzrok slepila kod Afroamerikanaca.¹³ Prevalenca OAG je čak i veća kod Afrokaribijaca u odnosu na Afroamerikance. Nedavno je dokazano da Latinoamerikanci imaju visoku stopu javljanja OAG koja može da se uporedi sa stopom javljanja OAG kod Afroamerikanaca.¹⁴ Analiza računa o lečenju *U.S.-based managed care plan* sugerise da se prevalenca OAG kod azijskih Amerikanaca može uporediti s prevalencom kod Latinoamerikanaca i veća je nego kod američkih belaca nehispanskog porekla.¹⁵

TABELA 1 PREVALENCIA (%) DIJAGNOSTIKOVANOG GLAUKOMA OTVORENOG UGLA

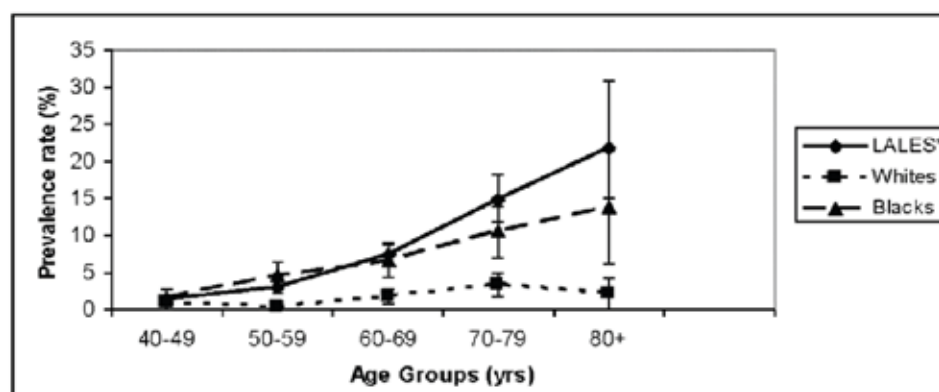
STUDIJA	ETNIČKO RASNA GRUPA	PREVALENCIA PREMA GODINAMA STAROSNE GRUPE					Total
		40–49	50–59	60–69	70–79	80+	
Baltimore Eye Study ¹⁶	Afroamerikanci	1,3	4,2	6,2	8,9	12,9	5,0
Barbados Eye Study ¹⁷	Afrokaribijci	1,4	4,1	6,7	14,8	23,2	6,8
Los Angeles Latino Eye Study ¹⁴	Latinoamerikanci	1,3	2,9	7,4	14,7	21,8	4,7
Proyecto Vision Evaluation Research ¹⁸	Latino	0,5	0,6	1,7	5,7	12,6	2,0
Baltimore Eye Study ¹⁶	NHW	0,2	0,3	1,5	3,3	1,94	1,4
Blue Mountains Eye Study ¹⁹	NHW		0,4*	1,3	4,7	11,4	3,0
Visual Impairment Project ²⁰	NHW	0,5	1,5	4,5	8,6	9,9	3,4
Beaver Dam Eye Study ²¹	NHW						2,1
Roscommon ²²	NHW		0,7	1,8	3,2	3,1	1,9

NHW = belci nehispankog porekla

NAPOMENA: Studije koje izveštavaju o prevalenci koristile su različite definicije bolesti. Stoga treba biti oprezan kad se porede ove studije.

*Studija je napravila jednu grupu od 40 do 59 godina

Modifikovano uz dozvolu od Varma R, Ying-Lai M, Francis B, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalenca glaukoma otvorenog ugla i okularne hipertenzije kod Latinoamerikanaca: The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1445.



SLIKA 1: Poređenje prevalencije glaukoma otvorenog ugla karakteristične za određeno životno doba kod Latinoamerikanaca (Los Angeles Latino Eye Study [LALES]), Afroamerikanaca/crnaca i belaca nehispano porekla (Baltimore Eye Study).¹⁶

*Podaci prikazani iz Los Angeles Latino Eye Study su iz različite studije

Modifikovano uz dozvolu od Varma R, Ying-Lai M, Francis B, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalenca glaukoma otvorenog ugla i okularne hipertenzije kod Latinoamerikanaca: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004; 111:1445.

FAKTORI RIZIKA

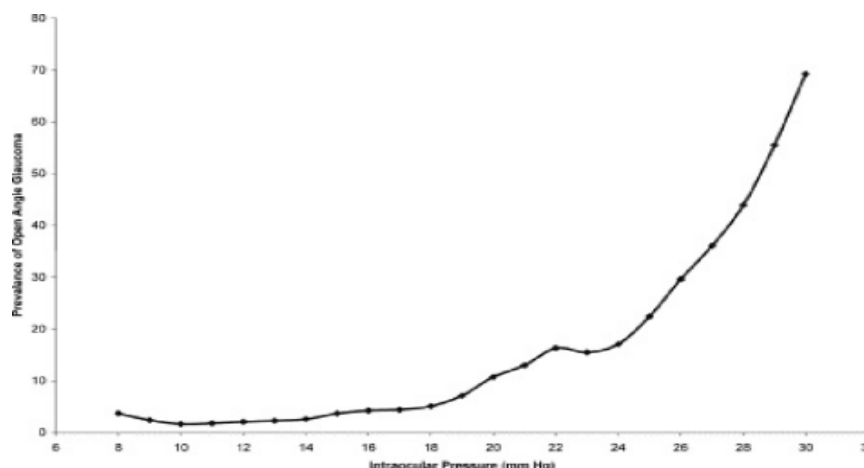
Rezultati epidemioloških istraživanja i kliničkih ispitivanja daju okvir za procenu faktora rizika povezanih s POAG. Mnoge studije su identifikovale faktore rizika udružene s POAG.

- ◆ Viši IOP^{7, 8, 17-19, 21, 23-28}
- ◆ Starije doba^{8, 16, 23, 25, 26, 29, 30}
- ◆ Pozitivna porodična anamneza^{26, 31}
- ◆ Afrička rasa ili latino etnička pripadnost
- ◆ Tanja centralna rožnjača^{8, 23, 32}
- ◆ Niži očni perfuzioni pritisak^{31, 33, 34}
- ◆ Dijabetes melitus tip II³⁵⁻³⁸
- ◆ Miopija^{34, 39-41}
- ◆ Niži sistolni i dijastolni krvni pritisak³¹
- ◆ Hemoragije diska⁴²⁻⁴⁶
- ◆ Veći c/d odnos^{8, 23}
- ◆ Veći PSD (pattern standard deviation) na vidnom polju^{28, 47}

Intraokularni pritisak

Brojne populacione studije pokazale su da prevalenca POAG^{7, 17-19, 21, 24, 27, 48} raste kako raste nivo IOP-a (videti grafikon 2). U *Baltimore Eye Survey*, na nivou IOP od 30 mmHg, skoro 7% belaca i 25% Afroamerikanaca imaju POAG.²⁴ Ove studije daju snažne dokaze da IOP igra važnu ulogu u optičkoj neuropatiji u okviru POAG. Osim toga, studije su pokazale da smanjenje IOP-a umanjuje rizik od progresije ispada u vidnom polju (videti tabelu 2).^{23, 49-54} Pored toga, lečene oči koje imaju veće fluktuacije IOP-a mogu biti pod povećanim rizikom od progresije iako to nije redovna pojava.⁵⁵⁻⁶⁰

Uprkos povezanosti između nivoa IOP-a i POAG postoji velika interindividualna varijacija u osetljivosti očnog nerva na oštećenja koja su u vezi s IOP-om. Populacione studije ukazuju da promenljiv procenat pacijenata s pritiskom većim od 21 mmHg (Northern Italy [13%],⁶¹ Los Angeles [18%],¹⁴ Arizona [20%],¹⁸ Blue Mountains [25%],¹⁹ Melbourne [39%],²⁰ Baltimore [45%],¹⁶ Rotterdam [61%],⁷ Barbados [71%]³⁴) imaju glaukomska oštećenja očnog nerva.²⁴ Ovo ukazuje da je nivo IOP-a veći od 21 mmHg proizvoljno definisan i ukazuje na lošu prediktivnu vrednost korišćenja specifične vrednosti IOP-a kao tačke preseka koja se koristi u praćenju i dijagnostici glaukoma.



SLIKA 2: Odnos između prevalence glaukoma otvorenog ugla i intraokularnog pritiska (mereno Goldmanovom apanacionom tonometrijom) kod Latinoamerikanaca (n=5970) u Los Angeles Latino Eye Study.

Modifikovano uz dozvolu Francis B, Varma R, Chopra V, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Intraokularni pritisak, centralna debljina rožnjače i prevalenca glaukoma otvorenog ugla. *Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol* 2008;146:743.

TABELA 2: POVEZANOST REDUKCIJE IOP-A I PROGRESIJE GLAUKOMA U VEĆIM KLINIČKIM STUDIJAMA

Studija	Nacrt studije	Broj pacijenata	Dužina praćenja (g)	Zaključak
Scottish Glaucoma Trial, 1988–1989 ^{62,63}	Novi dijagnostikovani POAG: medikamentna terapija naspram trabekulektomije	116	4,6 (prosek)	Trabekulektomija je snizila IOP (58%) više nego med. th. (42%); med. th. je imala više pogoršanja u VP nego grupa s trabekulektomijom
Moorfields Primary Treatment Trial, 1994 ⁶⁴	Novi dijagnostikovani POAG: med. th. vs. laserska trabekuloplastika naspram trabekulektomija	168	5+	Trabekulektomija je snizila IOP najviše (60%), laserska trabekuloplastika (38%) i med. th. (49%) su imale više pogoršanja VP nego trabekulektomija
Collaborative Normal – Tension Glaucoma Study (CNTGS), 1988 ⁴⁹	POAG kod očiju s normalnim IOP: stopa progresije, efekat redukcije IOP-a na stopu progresije	255	5+	Sniženje IOP-a (37%) usporilo je stopu progresije gubitaka u VP u poređenju s netretiranim očima (1%)
Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT), 2002-2007 ^{51,52,58}	Novi dijagnostikovani POAG: med. th. i laserska trabekuloplastika naspram bez tretmana	255	8 (prosek)	Sniženje IOP-a medikamentnom terapijom i trabekuloplastikom (25%) usporilo je progresiju oštećenja na očnom nervu i u vidnom polju
Collaborative initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS), 2001 ⁶	Novi dijagnostikovani POAG: med. th. naspram trabekulektomije	607	5+	Sniženje IOP-a inicijalno filtracionom hirurgijom (46%) bilo je skoro podjednako uspešno kao med. th. (38%) u sprečavanju progresije oštećenja u VP, iako ipak malo uspešnije nakon hirurgije
Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 2000, 2004 ^{53,66}	POAG nakon neuspeha med. terapije na prethodno neoperisanim očima: prvo laserska trabekuloplastika naspram prvo trabekulektomija	591	10-13	Ishod hirurgije zavisi od rase: pacijenti afričkog porekla su prošli bolje s laserskom trabekuloplastikom (30% IOP), dok su dugoročno belci prošli bolje s najpre urađenom trabekulektomijom (48% IOP). Grupa s najnižim IOP tokom praćenja nakon hirurgije (47%) sprečila je dalje propadanje VP kod uznapredovalih slučajeva
United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS), 2014 ⁵⁴	Novi dijagnostifikovani OAG: Latanoprost 0,005% naspram placebo	516	2	Pacijenti u grupi s latanoprostom pokazali su veću prosečnu redukciju IOP-a (3,8 naspram 0,9) kao i značajno redukovani rizik od propadanja vidnog polja (HR=0.44, P=0.003) u odnosu na placebo grupu

IOP=intraokularni pritisak; VP=vidno polje; HR=pokazatelj rizika (hazard ratio); POAG=primarni glaukom otvorenog ugla
Med. th. = medikamentna terapija

Godine

Starost je još jedan važan faktor rizika za pojavu i progresiju POAG.^{16-20, 57, 58, 67-69} Brojne epidemiološke studije pokazuju da incidenca glaukoma dramatično raste s godinama, naročito kod osoba latino i afričkog porekla (videti tabelu 1 i sliku 1)

Porodična anamneza

Pozitivna porodična anamneza je faktor rizika za glaukom. U *Rotterdam Eye Study*, u kojoj su ispitivani svi rođaci pacijenata s glaukomom, šanse za POAG bile su 9,2 puta veće kod osoba koje su imale rođaka prvog stepena (rođeni brat/sestra, roditelj) s ustanovljenim POAG.⁷⁰ Druge studije u okviru kojih članovi porodice nisu direktno ispitivani zavise od izjave pacijenta o stanju članova njegove porodice, a ovo može biti predmet brojnih pristrasnosti. Bez obzira na to, one podržavaju koncept da su prvostepeni rođaci pacijenata s OAG pod povišenim rizikom. Na primer, u Baltimore Eye Survey i Los Angeles Latino Eye Study (LALES) šanse su dva puta veće kod osoba s POAG (1,92 i 2,85, respektivno) da imaju prvostepenog rođaka s glaukomom (roditelj, dete, brat ili sestra) nego kod osoba koje nemaju glaukom. Ipak, šanse su postajale tri puta veće ukoliko bi prijavili da imaju brata ili sestru s glaukomom (LALES, 3,47⁷¹; Baltimore, 3,7⁷²). Interesantno je da su šanse postajale pet puta veće ukoliko imaju dvoje ili više braće ili sestara koji imaju glaukom.

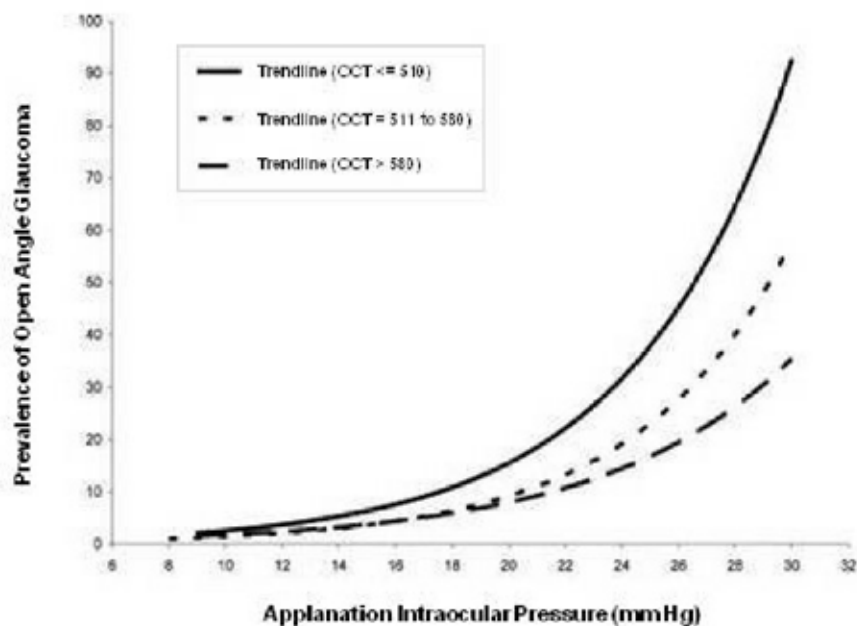
Rasa i etnička pripadnost

Rasa i etnička pripadnost su važan faktor rizika za POAG (videti sliku 1). Prevalenca POAG je veća kod osoba zapadnoafričkog, afrokarijskog ili latino porekla, nego u drugim grupama.^{14, 16-18, 73, 74} Prevalenca je tri puta veća kod Afroamerikanaca i hispano rase meksičkog porekla nego kod belaca nehispanskog porekla.^{14, 16} Slepilo zbog glaukoma je najmanje šest puta češće kod Afroamerikanaca nego kod belaca.¹³

Centralna kornealna debljina

Merenja dobijena aplanacionom tonometrijom su izvedena iz otpora prema kornealnoj identaciji i čvrstini, pa zbog toga razlike u kornealnoj debljini (CCT) mogu dovesti do grešaka u merenju IOP-a.^{23, 32, 75-81} Prosečna CCT kod zdravih očiju varira u zavisnosti od rasno-etničkih karakteristika. Prosečna CCT merena ultrazvukom kod belaca je 556 mikrona,⁸² kod Latinoamerikanaca 546,⁸³ kod Azijata 552,⁸⁴ kod američkih Indijanaca/aljaskih domorodaca je 555,⁸⁵ i kod Afroamerikanaca 534 mikrona.⁸⁰ Ukoliko je IOP potcenjen zbog merenja na tanjoj rožnjači, veza između visine IOP-a i oštećenja od OAG može biti potcenjena budući da je IOP u stvari veći nego što je izmeren. S druge strane, ako je IOP precenjen merenjem na debljoj (needematoznoj) rožnjači, veza između visine IOP-a i oštećenja od OAG može biti precenjena budući da je IOP u stvari niži nego što je izmeren. Iako je objavljeno nekoliko tabela i proračuna, standardan nomogram za korekciju vrednosti IOP-a dobijenih aplanacionom tonometrijom još uvek nije potvrđen.^{75, 79, 86, 87} U ovim studijama, oči s forme-fruste keratokonusom, Fuksovom endoteliopatijom, ili posle refraktivne hirurgije nisu uzete u obzir. Zbog toga je kod ovih pacijenata važno osloniti se na klinički pregled i stanje očnog nerva, snimanje RNFL-a i kompjuterizovano vidno polje kako bi se dijagnostikovao glaukom.

Tanja rožnjača je označena kao faktor rizika za POAG (nezavisno od IOP-a).⁸⁸ U LALES studiji, osobe s tanjom rožnjačom imale su veći rizik od POAG u poređenju s osobama s normalnom ili debelom rožnjačom, čak i nakon korigovanja IOP-a (videti sliku 3).⁸⁹ Biomehničke karakteristike rožnjače kao što je histereza, mogu takođe imati uticaja na merenje IOP-a i na rizik od glaukoma.⁹⁰⁻⁹³ Konkretno, kod očiju s tankom CCT nakon refraktivne hirurgije, IOP meren Goldmanovim aplanacionom tonometrijom (GAT) može biti značajno potcenjen. Zbog toga se tačan IOP može bolje odrediti metodama na koje CCT i histereza imaju manje uticaja, kao što je pneumotonometrija, dinamička konturna tonometrija ili beskontaktna diferencijalna tonometrija (Ocular Response Analyzer®, Reichert, Inc., Depew, NY).⁹⁴⁻⁹⁷



SLIKA 3: Povezanost između prevalencije OAG i IOP-a izmerenog aplanacionom tonometrijom stratifikovano prema CCT u mikrometrima kod Latinoamerikanaca (n=5970) u okviru Los Angeles Latino Eye Study.

Modifikovano uz dozvolu Francis B. Varma R, Chopra V, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Intraokularni pritisak, centralna kornealna debljina, i prevalenca glaukoma otvorenog ugla. The Los Angeles Latino Eye Study. Am J Ophthalmol 2008.

Nizak očni perfuzioni pritisak

Očni perfuzioni pritisak je razlika između krvnog pritiska (sistolnog ili dijastolnog) i IOP-a. Pretpostavlja se da nizak očni perfuzioni pritisak vodi do promena u protoku krvi na glavi očnog nerva (ONH) i doprinosi progresivnom glaukomatoznom oštećenju očnog nerva. Populacione studije na Afroamerikancima, Afrikancima koji nisu američkog porekla, Hispanoamerikancima i nehispano belcima dokazale su da je nizak dijastolni perfuzioni pritisak (<50 mmHg) u vezi s većom šansom za pojavu POAG.^{18, 31, 33, 98, 99} U nastavku, u *Early Manifest Glaucoma Treatment Study* nizak sistolni perfuzioni pritisak (<125 mmHg) povezan je s većim rizikom za progresiju glaukoma (relativni rizik je 1,42) u periodu od osam godina.⁵⁸ Najnoviji podaci pokazuju da prosečni noćni arterijski pritisak koji je niži za 10 mmHg od prosečnog dnevnog arterijskog pritiska može da predvidi progresiju normotenzivnog glaukoma i povećan rizik za ispadu u vidnom polju.¹⁰⁰ Skorašnja istraživanja ukazuju na to da je nizak dijastolni perfuzioni pritisak povezan s povećanim rizikom od glaukoma samo kod pacijenata koji uzimaju terapiju za sistemska hipertenziju.¹⁰¹ Međutim, statističke analize ne mogu da odrede da li je perfuzioni pritisak u vezi s glaukomom zbog njegovih individualnih komponenti (sistolni krvni pritisak, dijastolni krvni pritisak ili IOP), zbog kombinacije ovih komponenti ili interakcije između njih.¹⁰² Neophodna su dalja istraživanja.

Dijabetes melitus tip II

Iako su podaci o povezanosti dijabetesa tip II i POAG oprečni,^{26, 35-37, 103-108} postoji sve više dokaza iz populacionih studija koji ukazuju na to da je dijabetes melitus tip II važan faktor rizika za POAG.^{35-37, 104, 106} Populacione procene Hispanoamerikanaca (Los Angeles, California),³⁶ nehispano belaca (Beaver Dam, Wisconsin i Blue Mountains, Australia)^{35, 106} i velike kohorte uključene u Nurses' Health Study¹⁰⁴ pokazale su da osobe s dijabetesom tip II imaju veću verovatnoću da dobiju POAG (40% veće šanse kod Hispanoamerikanaca, dvostruko veće šanse kod nehispano belaca). U daljim istraživanjima, LALES studija³⁶ pokazuje da je duže trajanje dijabetesa tip II u korelaciji s većim rizikom od POAG. Jedno od objašnjenja ovog zapažanja moglo bi biti da mikrovaskularne promene na očnom nervu mogu doprineti većoj osetljivosti očnog nerva na oštećenja kod osoba s dijabetesom tip II.¹⁰⁵ Nedavna meta-analiza 47 studija iznela je zaključak da je dijabetes melitus tip II u vezi s povećanim rizikom od glaukoma, a može biti udružen i s povišenim IOP-om.³⁸

Miopija

Velike studije poprečnog preseka na afričko-karipskom stanovništvu, Hispanoamerikancima, nehispano belcima, Kinezima, azijskim Indijancima i Japancima ukazuju na to da kratkovidne osobe imaju veću učestalost OAG nego osobe koje nisu kratkovidne.^{34, 39-41, 109-112} U skorije vreme, podaci iz LALES studije ukazuju na nezavisnu povezanost između veće aksijalne dužine (aksijalna miopija) i veće prevalencije OAG.¹¹³ Osnovna hipoteza jeste da osobe s aksijalnom miopijom imaju slabiju skleralnu podršku očnog nerva i to doprinosi većoj osetljivosti očnog nerva na glaukomska oštećenja.

Ostali faktori: migrena, vazospazam, sistemska arterijska hipertenzija, povišen pritisak cerebrospinalne tečnosti.

Migrenska glavobolja i periferni vazospazam su identifikovani kao faktori rizika za glaukomsko oštećenje optičkog nerva.^{49, 114-118} Ova stanja mogu da umanje autoregulaciju protoka krvi optičkog diska u poređenju s pacijentima bez ovih tegoba.¹¹⁹ Iako migrenske glavobolje same po sebi mogu da umanje senzitivnost vidnog polja u toku napada,¹²⁰ kliničari bi trebalo da uzmu u obzir migrenu i periferni vazospazam kao faktore rizika za progresiju glaukoma.

Brojne velike populacione studije su uočile udruženost između sistemske arterijske hipertenzije i OAG,^{33,98,121-124} mada postoji i prilično veliki broj studija koje u zaključku nisu prijavile povezanost između ovih stanja.^{18, 34, 125-127} Moguće objašnjenje ovih kontradiktornih rezultata među studijama može biti u vezi sa stepenom do kog su studije prilagođene za potencijalne faktore od značaja. Nakon prilagođavanja za dijabetes i hiperlipidemiju, jedna studija otkrila je da pacijenti sa sistemsom hipertenzijom (a bez dijabetesa i hiperlipidemije) imaju 17% povećan rizik za razvoj OAG ($P < 0.001$), dok oni s udruženom arterijskom hipertenzijom i dijabetesom imaju 48% veći rizik od glaukoma ($P < 0.001$).¹²⁴ Razlozi zbog kojih sistemska arterijska hipertenzija može da dovede do povećane učestalosti pojave glaukoma nisu dovoljno jasni i mogu da budu u vezi s povećanom perfuzijom cilijarnog tela dovodeći do povećane produkcije očne vodice i skoka IOP, poznatog faktora rizika za glaukom^{121, 128}; smanjena perfuzija optičkog diska zbog sklerotičnih arteriola¹²⁹; ili terapija sistemske arterijske hipertenzije antihipertenzivima koji izazivaju sistemska hipotenzija i redukciju perfuzije optičkog nerva.¹³⁰ Zanimljivo je da novija istraživanja ukazuju na to da je nizak dijasolni perfuzioni pritisak povezan s povećanim rizikom od glaukoma samo kod pacijenata koji su na terapiji sistemske hipertenzije.^{69, 101, 131} Generalno, povezanost između sistemske arterijske hipertenzije i glaukoma je kontroverzna.

Još jedna zanimljiva povezanost može postojati između translaminarnog gradijenta pritiska (razlika između IOP i intrakranijalnog pritiska) i glaukoma.¹³²⁻¹³⁶ Retrospektivna studija na 30.000 pacijenata koji su dijagnostički podvrgnuti lumbalnoj punkciji pokazala je niži intrakranijalni pritisak kod pacijenata s glaukomom u porođenju s kontrolnom grupom odgovarajuće starosti.¹³³ Druga prospektivna studija pokazala je da pacijenti sa POAG imaju niži intrakranijalni pritisak u poređenju s kontrolnom grupom.¹³⁵ Studije praćenja obe grupe pokazale su da pacijenti s normotenzivnim glaukomom imaju čak i niže vrednosti intrakranijalnog pritiska, dok pacijenti s okularnom hipertenzijom imaju veće vrednosti intrakranijalnog pritiska u poređenju s kontrolnom grupom bez glaukoma.^{134, 136} Generalno, lekarima su potrebna dodatna istraživanja da bi se utvrdilo da li je intrakranijalni pritisak faktor rizika za glaukom.¹³⁷

Naša saznanja kompleksne genetike glaukoma otvorenog ugla i njenog uticaja na povećan rizik od razvoja glaukomske optičke neuropatije rapidno se šire. Standardne metode povezivanja identifikovale su pojedine gene za neke od naslednih formi glaukoma.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Populacione studije su se proširile iz nacionalnih konzorcijuma do međunarodne saradnje da bi se utvrdilo kompleksno uzajamno dejstvo genetskih faktora rizika za OAG¹⁴¹ i OAG endotipova IOP-a,¹⁴²⁻¹⁴⁴ CCT¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ i parametara optičkog diska.¹⁴⁸⁻¹⁴⁹ Napretkom u metodama sekvenciranja i smanjenjem troškova došlo je do prelaza u ispitivanja velikih razmera na nivou genoma, što je dovelo do identifikacije zajedničkih genetskih varijanti povezanih sa OAG i/ili IOP.^{143, 149-151} Nove platforme genetičkog sekvenciranja i veliki uzorci slučajeva glaukoma i kontrolnih grupa dovešće do identifikacije retkih genetskih varijanti povezanih s OAG. Sve ove genetske varijante ili rizični aleli zahtevaju dalja istraživanja da bi se utvrdilo da li su rizični aleli protektivni, da li su ovi aleli u vezi s napretkom bolesti ili su potencijalni novi terapijski target. U ovom trenutku postoje genetski testovi za određene nasledne očne bolesti,¹⁵² ali rutinsko genetsko testiranje za glaukomske rizične alele nije preporuka kod pacijenata s POAG¹⁵³ (III, dobar kvalitet, snažna preporuka).



SKRINING GLAUKOMA U POPULACIJI

Skrining glaukoma u opštoj populaciji nije isplativ.^{154, 155} On je mnogo korisniji i isplativiji kad se cilja na populaciju koja je pod povišenim rizikom od ove bolesti kao što su starije¹⁰ i osobe s pozitivnom porodičnom anamnezom na glaukom,^{70, 72, 156-158} i Afroamerikanci i Hispanoamerikanci.¹⁰

Primarni glaukom otvorenog ugla može biti idealna bolest da se otkrije skriningom zato što je često asimptomatska sve do svojih kasnih stadijuma, dovodi do značajnog morbiditeta a tretman usporava ili zaustavlja progresiju gubitaka u vidnom polju.¹⁵⁹ Gubici u vidnom polju kod glaukoma umanjuju kvalitet života.^{160, 161} Tri su osnovna pristupa za skrining na POAG: merenje IOP-a, procena ONH i RNFL i evaluacija vidnog polja, samog ili u kombinaciji s pomenutim.

Merenje IOP-a nije efikasan način za skrining glaukoma u populaciji. Korišćenjem IOP-a iznad 21 mmHg, senzitivnost za dijagnozu POAG po tonometriji bila je 47,1%, a specifičnost 92,4% u jednom populacionom istraživanju.¹⁶² Populacione studije sugerišu da polovina svih osoba s POAG imaju IOP ispod 22 mmHg, što je uobičajena gornja granica normalnog pritiska na skriningu.^{7, 19} Dalje, polovina svih osoba s POAG imaju IOP ispod 22 mmHg na jednom skriningu.²⁴ U nastavku, većina osoba s povišenim pritiskom na skriningu nema i možda nikad neće razviti oštećenje očnog živca, iako rizik raste s povećanjem IOP-a.^{19, 24} Studije pokazuju da približno jedna od 10 do 15 osoba s povišenim IOP-om na skriningu ima oštećenje očnog nerva koje se može dokazati, a polovina od ovih (jedna u 20 do 30 osoba) prethodno nije imala dijagnozu glaukoma.^{19, 22, 24, 163}

Drugi metod skrininga glaukoma je procena ONH i RNFL. Kliničari mogu koristiti različite tehnike za ispitivanje ONH i RNFL. Neke tehnike kao što su oftalmoskopija i fotografija optičkog diska zahtevaju minimum tehnologije, ali su veoma subjektivne i imaju loše podudaranje i visoke varijacije među posmatračima.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Kliničari mogu koristiti više tehnološki zavisne objektivne strukturalne testove (konfokalna skening laser oftalmoskopija, skening laser polarimetija i optička koherentna tomografija – OCT) za ispitivanje ONH i/ili RNFL. Studije ukazuju da ove metode imaju lošu do umerenu dijagnostičku preciznost za glaukom kad se koriste u populacionom skriningu.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹

Treći metod skrininga glaukoma jeste evaluacija vidnog polja. Ispitivanje vidnog polja se koristi u velikom broju skrining metoda, ali može biti nespecifična za glaukom i pokazati abnormalnosti i kod zdravih očiju zbog neiskustva ispitanika, malih pupila, nepreciznosti zbog nekorigovane refraktivne greške i neprovidnosti optičkih medija.¹⁷⁰ *Frequency doubling* perimetrija ne zahteva korekciju umerene refraktivne greške i pokazala se kao pogodna za skrining metodu za detekciju umerenih do ozbiljnih glaukomatoznih oštećenja.^{171, 172}

U januaru 2002. godine centri za zdravstvenu zaštitu inicirali su pokriće za glaukomske preglede u oftalmološkim ambulantomama za osiguranike koji imaju dijabetes melitus, pozitivnu porodičnu anamnezu na glaukom, Afroamerikance preko 50 godina i Hispanoamerikance preko 65 godina.¹⁷³



PROCES LEČENJA

KRITERIJUMI ZA PROCENU ISHODA LEČENJA

- ◆ Očuvanje vidne funkcije i
- ◆ Očuvanje kvaliteta života.

DIJAGNOZA

Detaljna inicijalna evaluacija glaukoma (anamneza i klinički pregled) uključuje sve komponente detaljnog oftalmološkog pregleda¹⁷⁴ s dodatkom i posebnim osvrtom na karakteristike koje se specifično odnose na dijagnozu, tok i lečenje POAG. Pregled može zahtevati više od jedne posete. Na primer, osoba može biti pod sumnjom da ima glaukom na jednom pregledu, ali može doći na dalja ispitivanja radi potvrde dijagnoze uključujući dodatna merenja IOP-a, gonioskopiju, određivanje CCT, procenu vidnog polja i evaluaciju i dokumentaciju ONH i RNFL.

Anamneza

- ◆ Lična očna anamneza (refraktivna greška, trauma, ranija operacija oka).
- ◆ Rasa/etnička pripadnost.
- ◆ Porodična anamneza.^{7, 70, 72} Prilikom inicijalnog pregleda potrebno je ispitati ozbiljnost i ishod glaukoma kod članova porodice, uključujući i istoriju slepila od glaukoma.^{70, 72}
- ◆ Sistemska oboljenja (astma/hronična opstruktivna bolest pluća, migrena, vazospazam, dijabetes, kardiovaskularne bolesti).
- ◆ Pregled relevantnih prethodnih nalaza s posebnim osvrtom na raniji IOP, stanje očnog nerva i vidno polje.
- ◆ Trenutna očna terapija i svaka druga lokalna ili sistemska terapija – oralna ili parenteralna, inhalatorna terapija (na primer, kortikosteroidi) kao i poznata lokalna ili sistemska intolerancija na oftalmološke i neoftalmološke lekove.
- ◆ Očne operacije.

Prethodna LASIK intervencija ili fotorefraktivna keratektomija su povezane s lažno niskim vrednostima izmerenog IOP-a zbog istanjenja rožnjače.^{94, 96, 175-177} Operacija katarakte može sniziti IOP u poređenju s preoperativnim vrednostima.^{178, 179} Raniji laserski tretman glaukoma ili inciziona hirurgija je takođe od važnosti (*dobar kvalitet, snažna preporuka*).

Evaluacija vida

Funkcionalni status ili poteškoće s vidom pacijenta se mogu saznati kroz tegobe koje pacijent prijavljuje ili kroz specijalne upitnike, uključujući upitnik Nacionalnog očnog instituta – *Visual Function Questionnaire-25* i *Glau-QOL*.^{160, 180-187} Pacijenti s glaukomom mogu imati dovoljan gubitak vidnog polja da budu ugroženi (noćna vožnja, vid na blizinu, brzina čitanja i kretanje u spoljašnjoj sredini).^{161, 188-194}

Klinički pregled

Oftalmološka procena fokusira se specifično na sledeće elemente detaljnog oftalmološkog pregleda:¹⁷⁴

- ◆ ispitivanje vidne oštine
- ◆ pregled zenice
- ◆ pregled prednjeg segmenta
- ◆ merenje IOP-a
- ◆ gonioskopija
- ◆ pregled ONH i RNFL
- ◆ pregled očnog dna

Ispitivanje vidne oštine

Potrebno je odrediti najbolju korigovanu vidnu oštrinu na daljinu i na blizinu.

Pregled zenice

Kod zenica se gleda reakcija na svetlost i postojanje relativnog aferentnog pupilarnog defekta.¹⁹⁵⁻¹⁹⁸

Pregled prednjeg segmenta

Pregled prednjeg segmenta na biomikroskopu može da otkrije kliničke karakteristike koje su u vezi s uskim uglom kao što su periferno plitka prednja komora i stešnjeni anatomske odnosi u uglu prednje komore.^{199, 200} Mogu se uočiti i sekundarni mehanizmi povišenja IOP-a kao što su pseudoeksfolijacije (eksfolijativni sindrom), pigmentni disperzioni sindrom s Krukenbergovim vretenom i/ili transiluminacionim defektima dužice, neovaskularizacija dužice i ugla ili zapaljenje.

Merenje intraokularnog pritiska

Kliničari bi trebalo da mere pritisak na oba oka (poželjno GAT-om), a pre gonioskopije ili širenja zenice. Beleženje vremena kad je IOP izmeren može biti od koristi za procenu dnevnog variranja i odnosa prema proračunu vremena za upotrebu lokalne hipotenzivne terapije. Značaj dnevnih fluktuacija IOP-a i progresije ispada u vidnom polju tek treba da bude u potpunosti utvrđen u literaturi.^{55, 57, 201-204} Imajući u vidu da IOP kod pojedinca može da varira čak i u isto doba dana, kliničari treba da razmotre donošenje terapijskih odluka baziranih na više merenja IOP-a pre nego na osnovu jednog merenja.²⁰⁵

Gonioskopija

Postavljanje dijagnoze POAG zahteva pažljivu evaluaciju ugla prednje komore korišćenjem identacionog gonioskopskog stakla da bi se isključila alternativna dijagnoza glaukoma zatvorenog ugla ili sekundarnih uzroka za povišenje IOP-a kao što su recesija ugla, pigmentna disperzija, ekxfolijativni sindrom, periferne prednje sinehije, neovaskularizacija ugla i inflamatorni precipitati.²⁰⁶ Korisna tehnika za pregled ugla u oku s plitkom prednjom komorom jeste da pacijent pogleda ka ogledalu gonioskopskog stakla u koje ispitivač gleda. (Videti www.gonioscopy.org i odeljak o diskusiji o gonioskopskim tehnikama)

Klinički pregled optičkog diska i sloja retinalnih nervnih vlakana

Pregled ONH i RNFL daje vredne strukturne informacije o glaukomskom oštećenju očnog nerva.^{4, 207-210} Fizičke karakteristike koje mogu da ukažu na glaukomsku optičku neuropatiju su sledeće:

- ◆ uvećana ekskavacija
- ◆ vertikalno izdužena ekskavacija s udruženim smanjenjem širine neuroretinalnog oboda (NRO)
- ◆ istanjenje RNFL
- ◆ usecanje neuroretinalnog oboda
- ◆ istanjenje donjeg i/ili gornjeg NRO
- ◆ hemoragije diska
- ◆ široka parapapilarna atrofija
- ◆ nazalizacija krvnih sudova ONH
- ◆ otkrivanje cirkumlinearnih krvnih sudova
- ◆ odsustvo bledila NRO.

Normalno je neuroretinalni obod očnog nerva najširi dole, a najuži temporalno. Skraćenica za ovu anatomske karakteristiku je ISNT pravilo: NRO je najširi dole, zatim gore, nazalno i na kraju temporalno. Kod oko 80%

pacijenata širenje glaukomske ekskavacije ne prati ovo pravilo gde su i donji i gornji NRO istanjeni.^{211, 212} Uočljive strukturne promene na ONH i RNFL i nastanak parapapilarne horoidalne atrofije u ranim fazama glaukoma može da prethodi nastanku ispada u vidnom polju.^{208, 213-215} Druga istraživanja pokazuju da se funkcionalni ispadi javljaju pre strukturalnih promena.^{216, 217} Pažljiv pregled optičkog diska u cilju uočavanja malih hemoragija je važan jer ove hemoragije ponekad označavaju fokalno oštećenje diska i ispade u vidnom polju, i mogu označavati da nastaje oštećenje očnog nerva kod pacijenata s glaukomom.^{46, 49-51, 58, 68, 118, 218-224} U Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS), incidenca POAG u očima s hemoragijama diska bila je 13,6% u poređenju sa 5,2% u očima bez hemoragija diska u periodu od osam godina.⁴⁶ U *Early Manifest Glaucoma Trial*, 13% pacijenata je imalo hemoragije diska na prvom pregledu i one su bile udružene s progresijom.⁵¹

Očni nerv treba pažljivo pregledati u cilju pronalaženja gorepomenutih znakova glaukomske oštećenja, a njihovo prisustvo mora se dokumentovati^{4, 209, 225} (*I+*, *umeren kvalitet*, *snažna preporuka*). Oftalmolog može pregledati optički disk i RNFL kroz široku zenicu koristeći uvećanu stereoskopsku vizualizaciju na biomikroskopu⁴ (*I+*, *umeren kvalitet*, *snažna preporuka*). Osvetljenje očnog dna s crvenim filterom i biomikroskopija s indirektnim sočivom na špalt lampi, direktni oftalmoskop ili digitalna fotografija s crvenim filterom mogu biti od koristi kad se procenjuje RNFL.²²⁶ Kolor stereofotografija je prihvatljiv metod za dokumentovanje kvalitativnog izgleda ONH. Kompjuterska analiza slike ONH i RNFL je dodatni metod za dokumentovanje optičkog nerva i obrađena je u nastavku, u poglavlju dijagnostički testovi. Kompjutersko slikanje i stereoskopska fotografija očnog nerva obezbeđuju različite informacije o stanju očnog nerva; i jedno i drugo su koristan dodatak uz klinički pregled.

Pregled fundusa

Pregled fundusa u širokoj zenici (kad god je izvodljivo) uključuje traganje za drugim abnormalnostima koje mogu da objasne oštećenje očnog nerva i/ili ispade u vidnom polju (npr. druze papile, jamica optičkog diska, edem ili bledilo papile zbog bolesti centralnog nervnog sistema ili prednje ishemične optičke neuropatije, degeneracija makule, okluzija retinalnih krvnih sudova ili druge bolesti retine).

Dijagnostički testovi

Važni dijagnostički testovi uključuju sledeće preglede:

- ◆ merenje CCT
- ◆ procena vidnog polja
- ◆ ONH i RNFL snimanje

Merenje centralne debljine rožnjače

Merenje CCT pomaže u interpretaciji IOP-a i definisanju rizika pacijenta za oštećenje vida.^{23, 81, 88, 227} Po OHTS i *European Glaucoma Prevention Study*, prosečna CCT u grupi s okularnom hipertenzijom bila je 570 mikrona, a rizik za razvoj POAG bio je veći kod očiju s rožnjačom tanjom od 555 mikrona u poređenju s očima s debljinom rožnjače od 588 mikrona i više (dodatne informacije su dostupne u odeljku centralna debljina rožnjače u sklopu faktora rizika). IOP izmeren GAT-om je precenjen u odnosu na realan pritisak ukoliko se meri na rožnjačama koje su deblje od prosečnih, dok je IOP izmeren na rožnjačama koje su tanje od proseka potcenjen. Više studija nastojalo je da kvantifikuje vezu između visine izmerenog IOP i CCT, ali ne postoji opšteprihvaćena korektivna formula. Podeljena su mišljenja da li je CCT faktor rizika za glaukom zbog svog uticaja na merenje IOP-a ili je faktor rizika sam po sebi, nezvan za IOP.^{78, 228-232} Iako je jasno da je tanja rožnjača faktor rizika za nastanak POAG kad se IOP meri GAT-om,²³ studije progresije imaju varijabilne zaključke. Neke studije (ne sve) su našle vezu s tankom rožnjačom (videti tabelu 3).⁶⁸

TABELA 3: REZIME REZULTATA ZA CENTRALNU KORNEALNU DEBLJINU KAO FAKTORA RIZIKA ZA PROGRESIJU GLAUKOMA

Studija	Broj pacijenata	Nivo dokaza	Rizik	Komentar
Early Manifest Glaucoma Trial ⁵⁸	255	I	+	Tanka CCT je faktor rizika za progresiju glaukoma (kod pacijenata s bazičnim IOP \geq 21mHg)
Kim and Chen ²³³	88	II	+	Tanka CCT je udružena s progresijom ispada u vidnom polju kod pacijenata s glaukomom
Chauhan, et al ²³⁴	54	II	-	CCT nije predvidela progresiju ispada u vidnom polju ni u izgledu optičkog diska
Jonas, et al ²³⁵	454	II	-	CCT nije udružena s progresijom gubitaka u vidnom polju
Jonas, et al ²³⁶	390	II	-	CCT nije udružena s hemoragijama optičkog diska
Congdon, et al ⁹¹	230	II	-	CCT nije udružena s progresijom glaukoma (iako je niska kornealna histereza udružena s progresijom)
Stewart, et al ²³⁷	310	III	+/-	CCT je udružena s progresijom po univarijabilnim analizama, ali nije udružena po multivarijabilnim analizama

CCT=centralna kornealna debljina; IOP=intraokularni pritisak

Prisvojeno uz dozvolu od Dueker D, Singh K, Lin SC, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007; 114:1784.

Procena vidnog polja

Oftalmolog procenjuje vidno polje koristeći automatsku statičku pragovnu perimetriju (SAP), sa stimulusima “belo na belom”. Ovaj test je zlatni standard za poređenje s drugim metodama testiranja vidnog polja²³⁸ (*II, dobar kvalitet, snažna preporuka*). Strategije testiranja mogu se kreirati prema pacijentu i stepenu ispada u vidnom polju korišćenjem specifičnih programa koji procenjuju centralnu pragovnu senzitivnost na 24, 30 i 10 stepeni, i variranjem veličine stimulusa. Pažljivo manualno testiranje (kombinovano kinetičko i statičko) je prihvatljivo kad pacijent ne može pouzdano da uradi automatsku perimetriju ili ukoliko ona nije na raspolaganju. Kod pacijenata s oštećenjem vidnog polja koje dolazi do tačke fiksacije ili uključuje i tačku fiksacije, korišćenje programa za centralnih 10 stepeni olakšava ispitivanje ove zone koja je u strategijama 24 i 30 stepeni ispitivana u samo četiri tačke. Pre promene glaukomske terapije preporučuje se ponavljanje i potvrda vidnog polja ukoliko su rezultati testa nepouzdati ili pokazuju nove glaukomske ispade^{49, 239-241} (*II+++, dobar kvalitet, snažna preporuka*). Najbolje je koristiti istu strategiju za potvrdu progresije ispada u vidnom polju.

Frequency doubling tehnologija i kratkotalasna automatska perimetrija (SWAP) su dve od nekoliko metoda testiranja za koje se pokazalo da su od koristi u detektovanju ranih ispada u vidnom polju.²⁴²⁻²⁴⁵ *Frequency doubling* tehnologija meri kontrastnu senzitivnost za *frequency doubling* stimulus i ima visoku senzitivnost i specifičnost za detekciju glaukomskih ispada koji su kasnije nagoveštavali funkcionalne gubitke uočene SAP-om kod pacijenata pod sumnjom na glaukom.²⁴⁶⁻²⁵⁰ Test vidnog polja baziran na SWAP²⁵¹ izoluje ćelije osetljive na kratke talase pomoću stimulusa u vidu uske plave svetlosti na žutom pozadinskom osvetljenju kupole perimetra. (Videti tabelu 6 u sekciji praćenje u nastavku preporučenih smernica za učestalost kontrola i testiranja vidnog polja.²³⁸)

Kvantitativno snimanje glave očnog nerva i sloja retinalnih nervnih vlakana

Iako su potpuno različite metodologije, stereoskopske fotografije diska i kompjuterske slike očnog nerva su komplementarne što se tiče informacija koje obezbeđuju kliničarima koji vode pacijente.²⁵² U odsustvu ovih metoda treba napraviti nestereoskopsku fotografiju ili crtež ONH, ali to je manje poželjna alternativa stereofotografiji ili kompjuterskom slikanju²⁵³⁻²⁵⁶ (*III, nedovoljan kvalitet, snažna preporuka*). U nekim slučajevima teško je proceniti topografiju diska na stereo fotografiji. Kad je optički disk sklerotičnog izgleda, ekskavacija plitka s malim brojem krvnih sudova, topografiju je često teško razaznati s fotografije, pa je zbog dodatne dokumentacije ove anatomske varijacije potrebno napraviti crtež diska posmatranjem uskim snopom svetlosti koji prelazi preko papile. Postoji ograničena korist od korišćenja stereofotografije ili kvantitativnog slikanja za identifikaciju progresivnih promena na očnom nervu kod pacijenata s uznapredovalom glaukomsom optičkom neuropatijom zato što je preostalo malo ili nimalo nervnog tkiva za procenu i merenje.²⁵⁷⁻²⁵⁸

Kompjutersko kvantitativno slikanje PNO i RNFL se rutinski koristi za dobijanje kvantitativnih informacija za dopunu kliničkog pregleda očnog nerva. Neki pacijenti ispoljavaju strukturne promene u ONH, prapapilarnom RNFL i makularnim delovima RNFL pre nego što se dese funkcionalne promene. Jedan od razloga za korišćenje kompjuterskog snimanja jeste da se napravi razlika između glaukomske oštećenja i očiju bez glaukoma kad se detektuje istanjenje RNFL, olakšavajući time ranu dijagnozu i detekciju oštećenja očnog nerva.²⁵⁹⁻²⁶¹ Postoje tri tipa uređaja za kompjutersko snimanje očnog nerva koji su dostupni za glaukom: konfokalna skening laser oftalmoskopija (CSLO), OCT i skening laser polarimetrija. Verzije ovih uređaja koje su analizirane u sistematskom pregledu su približnih mogućnosti u razgraničavanju slučajeva glaukoma.^{209, 262, 263} Treba reći da abnormalni rezultati (van graničnih vrednosti) dobijeni ovim aparatima ne znače obavezno bolest.²⁶⁴ Kriterijumi koji se koriste da se ustanovi normativna baza podataka variraju u zavisnosti od uređaja. Pojedini nalazi diska neće upasti po karakteristikama u normativnu bazu podataka na osnovu koje se utvrđuje abnormalnost, pa se rezultati moraju pažljivo interpretirati. Nalazi dobijeni ovim metodama moraju se analizirati u sastavu kompletnog kliničkog pregleda i drugih dopunskih testova kako bi se izbegao pogrešan zaključak da statistički abnormalni rezultati svakog kvantitativnog snimanja znače obavezno bolest.²⁶⁴ Kako se ovi instrumenti sve više usavršavaju, oni će biti pouzdaniji u pomaganju kliničarima da se uspostavi dijagnoza glaukoma i da se identifikuje progresivno oštećenje nerva.²⁵⁹⁻²⁶¹ Osim toga, analiza progresije u sklopu ovih uređaja se razvija i napreduje da bi se bolje detektovale promene očnog nerva i RNFL koje mogu biti posledica glaukoma,^{265, 266} iako su ovi programi ograničeni nedostatkom informacija o tome da li strukturne promene eventualno vode do gubitaka u vidnom polju.²⁶⁶

Neki pacijenti pokazuju ispade u vidnom polju bez odgovarajuće progresije u propadanju očnog nerva,^{8, 265-269} pa je veoma važno da se obavi strukturno i funkcionalno ispitivanje. Iako je kvantitativna imidžing tehnologija odobrena kao dodatna pomoć za dijagnostifikovanje glaukoma, kliničar treba da uzme u obzir sve perimetrijske i druge strukturalne informacije prilikom donošenja odluke o načinu lečenja²⁵² (*III, nedovoljan kvalitet, snažna preporuka*). Kako tehnologija napreduje (npr. specifična referentna baza podataka, veća rezolucija spectral domain OCT-a), očekuje se da će se performanse dijagnostičkih imidžing aparata poboljšati u skladu s tim.

Diferencijalna dijagnoza

Glaukom je hronična progresivna optička neuropatija udružena s više faktora rizika, uključujući i IOP, koji doprinose nastanku oštećenja. Karakteristična stečena atrofijska očnog nerva i gubitak retinalnih ganglijskih ćelija i njihovih aksona dovode do progresivnog gubitka vidnog polja. Drugi entiteti koji su udruženi s oštećenjem optičkog diska ili abnormalnostima u vidnom polju treba takođe da se razmotre pre prihvatanja dijagnoze glaukoma. Ove neglaukomske bolesti (i primeri) su kategorisane na sledeći način:

◆ Abnormalnosti optičkog diska

- Prednja ishemijska optička neuropatija
- Druze očnog nerva
- Miopni tiltovani optički disk
- Toksična optička neuropatija
- Kongenitalna jamica diska
- Kongenitalne abnormalnosti diska (npr. kolobom, periventrikularna leukomalacija, Morning Glory sindrom)
- Leberova hereditarna optička neuropatija i dominantna optička atrofija
- Optički neuritis

◆ Retinalne abnormalnosti

- Senilna degeneracija makule
- Panretinalna fotokoagulacija
- Retinitis pigmentosa
- Retinalna arterijska i venska okluzija

◆ Abnormalnosti centralnog nervnog sistema

- Kompresivna optička neuropatija
- Demijelinizacija kod multiple skleroze
- Nutritivna optička neuropatija
- Dominantna optička atrofija

TERAPIJSKI PRISTUP

Ciljevi

Ciljevi terapijskog pristupa pacijentima s POAG su sledeći:

- ◆ kontrola IOP-a i njegovo postavljanje u procenjeni ciljni opseg
- ◆ stabilan status očnog nerva/RNFL-a i
- ◆ stabilno vidno polje.

Oftalmolozi mogu sniziti IOP kapima, laserskom terapijom ili incizijom glaukomskom hirurgijom. Rezultati randomizovanih kontrolisanih studija (sumirano u tabeli 2) i drugih studija pokazuju da ovi terapijski pristupi snižavaju IOP i smanjuju stopu i učestalost progresivnog POAG.^{8, 23, 49-54, 58, 64, 66, 270-283} (*I++*, *dobar kvalitet, snažna preporuka*).

Primarni glaukom otvorenog ugla je hronično i najčešće asimptomatsko stanje, bar u svojim ranim stadijumima, što zahteva vezanost za često višestruke i skupe lekove²⁸⁴ koji mogu dati lokalna ili sistemska neželjena dejstva. Laserska ili incizionna hirurgija takođe mogu biti indikovane u terapiji glaukoma. Gubitak vidnog polja kod glaukoma je udružen s padom kvaliteta života.^{160, 161, 285} Efekat terapije, pacijentov kvalitet života i očekivani životni vek treba da se uzmu u obzir prilikom izbora terapije. O dijagnozi, ozbiljnosti bolesti, prognozi i terapijskom planu kao i verovatnoći dugotrajne terapije treba da se razgovara s pacijentom (*dobar kvalitet, snažna preporuka*)

Ciljni intraokularni pritisak za pacijente s POAG

U toku donošenja odluke o terapiji pacijenata suspektih na glaukom važno je imati na umu da je cilj terapije da se zadži IOP u opsegu u kome je malo verovatno da se dese gubici vidnog polja koji bi značajno ugrozili pacijentov kvalitet života koji je u vezi sa zdravljem²⁸⁶ (*II+*, *umeren kvalitet, opcionalna preporuka*). Procenjena gornja granica ovog opsega se smatra "ciljnim pritiskom". Inicijalni ciljni pritisak je procena i metod

ka krajnjem cilju, a to je očuvanje pacijentovog vida. Ciljni pritisak treba da je individualizovan i može zahtevati naknadna podešavanja na niže ili čak više vrednosti tokom trajanja bolesti²⁸⁷ (*III, nedovoljan kvalitet, opciona preporuka*).

Kada se otpočinje terapija, oftalmolog pretpostavlja da je pritisak izmeren pre početka tretmana doveo do oštećenja očnog nerva i da bi verovatno prouzrokovao dalja oštećenja u budućnosti. Faktori koji se razmatraju prilikom izbora ciljnog pritiska uključuju stadijum ukupnog glaukomskeg oštećenja što je određeno stepenom strukturnog oštećenja očnog nerva i/ili funkcionalnim ispadima u vidnom polju, bazični IOP tokom koga su nastajala oštećenja, godine pacijenta i dodatni faktori rizika (npr CCT, očekivani životni vek, ranija stopa progresije). Pokazano je da sniženje IOP-a za 25% ili više usporava progresiju POAG.^{49, 51-53, 65, 66} Izbor nižeg ciljnog pritiska može biti opravdan u slučaju postojanja ozbiljnijih oštećenja, ukoliko oštećenje brzo napreduje ili ako postoje drugi faktori rizika kao što su porodična istorija glaukoma, godine, hemoragije diska (videti u nastavku sekciju faktori rizika za progresiju). Izbor manje agresivnog ciljnog pritiska može biti razuman ako rizik od terapije prevazilazi korist (npr. ako pacijent ne toleriše dobro medikamentnu ili lasersku terapiju, a hirurška intervencija bi bila teška ili je procenjeni životni vek ograničen). Ipak, treba napomenuti da visokokvalitetni prospektivni podaci koji porede različite nivoe ciljnog IOP-a nisu trenutno dostupni. Imajući to u vidu, kompromis između rizika i koristi udruženih s različitim pragom IOP-a ostaje nejasan.²⁸⁸

Adekvatnost i validnost ciljnog pritiska se s vremena na vreme ponovo ispituje poređenjem stanja očnog nerva (klinički izgled i kvantitativni očnog nerva i sloja retinalnih nervnih vlakana) i nalaza vidnog polja s prethodnim pregledima. Ciljni IOP može da se promeni u zavisnosti od rezultata dugotrajnog monitoringa. Ciljni pritisak je procena i sve terapijske odluke moraju biti individualizovane prema potrebama pacijenta. Iako su algoritmi korisni u kliničkoj praksi, trenutno ne postoji validan algoritam za određivanje da li sniziti ili povisiti ciljni IOP.²⁸⁹

Izbor terapije

IOP se može sniziti medikamentnom terapijom, laserskom terapijom ili incizionom glaukomskeg hirurģijom (pojedinačno ili u kombinaciji). S pacijentom je važno razgovarati o relativnom riziku i koristi od svakog odabranog tipa terapije (*dobar kvalitet, snažna preporuka*). Pacijent i oftalmolog zajedno odlučuju o praktičnom i izvodljivom režimu, u pogledu doziranja, troškova i navika, uzimajući u obzir pacijentove godine, prioritete i stepen glaukomskeg oštećenja.²²⁵ Komorbiditeti koji se moraju uzeti u obzir prilikom propisivanja lokalne terapije za sniženje očnog pritiska su astma, hronična opstruktivna bolest pluća, srčana aritmija i depresija. Takođe se moraju razmatrati trudnoća i dojenje.

Medikamentna terapija

Medikamentna terapija je trenutno najčešća inicijalna terapija za sniženje IOP. Postoji mnogo lekova na raspolaganju za početnu terapiju, a na izbor terapije mogu uticati cena, neželjena dejstva, način doziranja i potencijal sniženja pritiska (videti tabelu 4 za pregled dostupnih opcija). Ako ciljni pritisak nije postignut jednim lekom, onda se razmatra ili zamena leka ili dodavanje još jednog leka u terapiju, u zavisnosti da li je pacijent reagovao na prvi lek (prvi lek ne treba ostavljati u terapiji ukoliko pacijent nije reagovao na njega).

Prostaglandinski analozi su najčešće propisivane inicijalne kapi za sniženje IOP-a kod pacijenta s glaukomom zato što su najefikasnije, najbolje se tolerišu i ukapavaju se jednom dnevno.^{54, 290, 291} Takođe su relativno bezbedne. Zbog toga su najčešće razmatrane kao inicijalna terapija osim ako ih ne isključuju sledeća razmatranja, a to su kontraindikacije, cena, neželjena dejstva, netolerancija ili odbijanje pacijenta²⁹²⁻²⁹⁴ (*I+, dobar kvalitet, snažna preporuka*). Ostali lekovi uključuju beta blokatore, alfa 2 adrenerģičke agoniste, parasimpatomimetike i topikalne ili oralne inhibitore karboanhidraze (CAI).^{295, 296}

TABELA 4: GLAUKOMSKI LEKOVI

Klasifikacija leka	Mehanizam dejstva	Redukcija IOP	Moguća neželjena dejstva	Moguće kontraindikacije	FDA kategorija za bezbednu trudnoću
Prostaglandinski analozi	Povećanje uveoskleralnog i/ili trabekularnog protoka	25-33%	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Povećan i nepravilan rast trepavica. ◆ Periokularna hiperpigmentacija ◆ Konjunktivalna injekcija ◆ Alergijski konjunktivitis /kontaktni dermatitis ◆ Keratitis ◆ Moguća aktivacija herpesa ◆ Povećana pigmentacija irisa ◆ Uveitis ◆ Periorbitopatija ◆ Cistoidni edem makule ◆ Migrenozne glavobolje ◆ Simptomi gripa 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Edem makule ◆ Istorija herpetičnog keratitisa ◆ Aktivni uveitis 	C
Beta adrenergički antagonisti (beta blokatori)	Smanjenje stvaranja očne vodice	20-25%	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Alergijski konjunktivitis / kontaktni dermatitis ◆ Keratitis ◆ Bronhospazam (viđen kod neselektivnih) ◆ Bradikardija ◆ Kongestivna srčana slabost (iako kardiolozi koriste beta blokatore u ovom slučaju) ◆ Smanjena tolerancija fizičke aktivnosti ◆ Depresija ◆ Impotencija 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ HOBP (neselektivni) ◆ Astma (neselektivni) ◆ Kongestivna srčana slabost ◆ Bradikardija ◆ Hipotenzija ◆ Srčani blok (više od prvog stepena) 	C
Alfa adrenergički agonisti	Neselektivni: poboljšanje oticanja očne vodice Selektivni: smanjenje stvaranja očne vodice; smanjenje episkleralnog venskog pritiska ili povećanje uveoskleralnog oticanja	20-25%	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Alergijski konjunktivitis/kontaktni dermatitis ◆ Folikularni konjunktivitis ◆ Suvoća usta i sluznice nosa ◆ Hipotenzija ◆ Glavobolja ◆ Zamor ◆ Pospanost 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Bebe i deca mlađa od 2 godine ◆ Korisnici inhibitora MAO 	B
Parasimpatomimetički agensi	Povećanje trabekularnog protoka	20-25%	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Povećanje miopije ◆ Pad vida ◆ Katarakta ◆ Periokularni kontaktni dermatitis ◆ Alergijski konjunktivitis ◆ Kontaktni dermatitis ◆ Konjunktivalno ožiljavanje ◆ Konjunktivalno skupljanje ◆ Keratitis ◆ Paradokslano zatvaranje ugla ◆ Retinalne pukotine/ablacija ◆ Bolovi u predelu oka ili obrve ◆ Pojačana salivacija ◆ Abdominalni grčevi 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Potreba za redovnim pregledom fundusa i periferne retine ◆ Neovaskularni, uveitični ili maligni glaukom 	C

Klasifikacija leka	Mehanizam dejstva	Redukcija IOP	Moguća neželjena dejstva	Moguće kontraindikacije	FDA kategorija za bezbednu trudnoću
Topikalni inhibitori karboanhidraze (CAI) (uglavnom sa sistemskom upotrebom)	Smanjenje produkcije očne vodice	15-20%	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Alergijski dermatitis/konjunktivitis ◆ Kornealni edem ◆ Keratitis 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Alergija na sulfonamide ◆ Kamen u bubregu ◆ Aplastična anemija ◆ Trombocitopenija ◆ Metalni ukus ◆ Bolest srpastih ćelija 	C
Oralni CAI	Smanjenje produkcije očne vodice	20-30%	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Stevens-Johnson sindrom ◆ Malaksalost, anoreksija, depresija ◆ Disbalans serumskih elektolita ◆ Bubrežna kalkuloza ◆ Kryne diskrazije (aplastična anemija, trombocitopenija) ◆ Enureza ◆ Parestezije ◆ Dijareja ◆ Abdominalni grčevi 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Alergija na sulfonamide ◆ Kamen u bubregu ◆ Aplastična anemija ◆ Trombocitopenija ◆ Metalni ukus ◆ Bolest srpastih ćelija 	C
Hiperosmotski Agensi	Dehidracija vitreusa	nema podataka	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Glavobolja ◆ Kongestivna srčana slabost ◆ Mučnina, povraćanje ◆ Dijareja ◆ Poremećen rad bubrega ◆ Dijabetičke komplikacije ◆ Mentalna konfuzija 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Insuficijencija bubrega ◆ Kongestivna srčana slabost 	C

IOP-intraokularni pritisak

*Podaci iz Heijl A, Traverso CE, eds. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014:146-51. Dostupno na: www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp. Pristupljeno 29. maj 2015.

+FDA kategorija trudnoće B=reproduktivne studije na životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnim ženama. FDA kategorija trudnoće C= reproduktivne studije na životinjama pokazale su neželjena dejstva na fetus, ne postoje adekvatne i dobro kontrolisane studije na trudnim ženama, ali potencijalne koristi od primene terapije mogu opravdati rizik od neželjenih dejstava

Modifikovano uz dozvolu American Academy of Ophthalmology Practicing Ophthalmologists Curriculum (POC) Panel Chairs i Vice Chairs. Practicing Ophthalmologists Curriculum 2014–2016. Glaucoma. Dostupno na: <http://one.aao.org/POCTopics>. Pristupljeno 29. maj 2015.

Da bi se odredila efektivnost topikalne terapije, neophodno je razlikovati terapijski uticaj agensa na IOP od redovnih spontanih fluktuacija IOP-a. Iako su u prošlosti monokularna ispitivanja preporučivana za procenu da li je topikalni hipotenzivni agens efikasan, novije studije pokazale su da takva ispitivanja nisu dobri predskazivači dugoročne efikasnosti.^{297, 298} Monokularno ispitivanje podrazumeva otpočinjanje tretmana samo na jednom oku praćeno poređenjem relativne promene u IOP-u na oba oka pri kontrolnim pregledima da bi se proračunale spontane fluktuacije IOP-a. Ipak, ovo ispitivanje ne mora da funkcioniše zato što dva oka mogu različito da reaguju na istu terapiju, spontane fluktuacije IOP-a mogu da budu asimetrične, a monokularni topikalni agens može da ima kontralateralni efekat.²⁹⁹ Bolji način da se proceni smanjenje IOP-a jeste da se poredi efekat na jednom oku s više bazičnih merenja na tom oku, ali broj potrebnih bazičnih merenja varirao bi između pacijenata³⁰⁰ (*II+*, *umeren kvalitet*, *opciona preporuka*).

Ako je pojedinačni lek efikasan u snižavanju IOP-a, ali nije postignut ciljni pritisak, kombinovana terapija³⁰¹ ili zamena za alternativni lek može biti adekvatna. Slično tome, ukoliko lek ne snizi IOP dovoljno bez obzira na dobar odgovor na terapiju, može biti zamenjen alternativnim agensom dok se ne uspostavi efikasna medikamentna terapija, bilo mono ili kombinovana.

Oftalmolog mora da ispita pacijenta o lokalnim očnim ili sistemskim neželjenim efektima, toksičnosti (interakcija s drugim lekovima) i potencijalnim životno ugrožavajućim neželjenim dejstvima. (*dobar kvalitet, snažna preporuka*). Pacijentu treba objasniti kako da se smanji sistemska apsorpcija lokalno primenjenog leka, a to je zatvaranje kapaka ili okluzija nazolakrimalnog kanala (videti sekciju povezani članci akademije za javne informativne brošure)³⁰² (*III, dobar kvalitet, snažna preporuka*). Adekvatan tretman glaukoma zahteva ozbiljno pridržavanje terapije. Često se ovo ne postiže i studije pokazuju relativno loše pridržavanje terapije.³⁰³⁻³⁰⁶ Potreba za višestrukim ukapavanjem i neželjena dejstva (kao što su depresija, netolerancija na fizičku aktivnost i impotencija koji se pojavljuju uz beta blokatore) mogu uticati na pridržavanje terapije.^{307, 308} Čak i uz objašnjeno uputstvo za upotrebu, besplatan lek, jednodnevno doziranje, korišćenje pumpica za doziranje i elektronskog monitoringa pridržavanja, skoro 45% pacijenata u jednoj studiji je uzelo manje od 75% svoje propisane doze.³⁰⁶ Fiksne kombinacije dva leka mogu poboljšati pridržavanje terapije smanjujući broj dnevnog ukapavanja terapije. Pravilno ukapavanje terapije je teško za mnoge pacijente i njihova sposobnost da to dobro rade se pogoršava s godinama, udruženim bolestima i kako glaukom napreduje.^{309, 310} Ponovljene instrukcije i saveti o pravilnim tehnikama za upotrebu leka, uz praviljenje pauze najmanje pet minuta između različitih vrsta kapi, kao i jasno i čitko ispisan terapijski režim i podsetnici na smart telefonu mogu doprineti adekvatnijem pridržavanju terapije.^{306, 311, 312} Na svakom pregledu treba ponovo napisati dozu leka i učestalost upotrebe (*dobar kvalitet, snažna preporuka*). Preispitivanje vremena kad je terapija uzeta može biti od pomoći da bi pacijent povezo upotrebu kapi s nekim dnevnim životnim aktivnostima i da bi se proverilo da li pacijent zaista uzima svoju terapiju. Potrebno je prodiskutovati o pridržavanju terapijskog režima, preporukama za terapijsku alternativu i dijagnostičkim procedurama. (*dobar kvalitet, snažna preporuka*). Cena može biti značajan faktor, posebno kad se upotrebljava više lekova.³¹¹ Edukacija pacijenta usmenim ili pismenim saopštenjima, kao i onlajn informacija može poboljšati pridržavanje³¹¹ i celokupnu efikasnost glaukomske terapije. Pridržavanje je takođe onemogućeno kad je pacijent potrošio terapiju pre vremena propisivanja sledećeg recepta. Ipak, pacijenti sa zdravstvenim osiguranjem sada mogu dobiti recept za dopunu terapije ako je prošao bar 21 dan upotrebe terapije.³¹³

Posebne okolnosti u trudnoći i tokom dojenja

Trudnoća

Medikamentna terapija glaukoma kod trudnice ili dojilje predstavlja izazov u vezi s uravnoteženjem glaukomske progresije³¹⁴ nasuprot zabrinutosti za bezbednost ploda ili deteta.³¹⁵⁻³¹⁷ Podaci o rizicima topikalne okularne hipotenzivne terapije za vreme trudnoće su ograničeni. FDA je utvrdila kategorije lekova u trudnoći A, B, C, D i X.³¹⁸ Kategorija A ima dokaze iz studija na trudnim ženama da lek ne pokazuje fetalni rizik ni u jednom trimestru. Kategorija B podrazumeva da reproduktivne studije na životinjama nisu pokazale rizik za plod, ali da nema dobro kontrolisanih studija na trudnim ženama. U kategoriji C su animalne reproduktivne studije pokazale neželjena dejstva na fetus, a ne postoje dobro kontrolisane studije na trudnim ženama. Kategorija D podrazumeva dokazani humani fetalni rizik. Kategorija X naznačava da su animalne i humane studije pokazale fetalne abnormalnosti. Brimonidin je u kategoriji B. Svi drugi očni topikalni hipotenzivni agensi su u grupi C. Nastoji se da se beta blokatori koriste u trudnoći jer postoje dugoročna iskustva s ovom klasom lekova. Vrlo malo informacija postoji o riziku od uzimanja latanoprostu u trudnoći, iako mala serija slučajeva od 11 žena koje su uzimale ovaj lek tokom trudnoće nije pokazala neželjena dejstva na trudnoću, niti abnormalnosti ploda.³¹⁹ Generalno, većina oftalmologa izbegava upotrebu prostaglandina u trudnoći zbog teorijskog rizika od prevremenog porođaja, ali oni mogu da se razmatraju za upotrebu tokom dojenja.³¹⁷

Dojenje

Neki lokalni antiglaukomski preparati su detektovani u majčinom mleku kao što su timolol i inhibitori karboanhidraze. Podaci su kontroverzni o tome da li timolol predstavlja pretnju za dete tokom dojenja. Američka Akademija pedijataru odobrila je upotrebu i oralnih i topikalnih oblika inhibitora karboanhidraze tokom dojenja iako dete treba pažljivo pratiti tokom upotrebe ovih preparata.^{317, 320} Za brimonidin se zna da prolazi krvno moždanu barijeru i može da dovede do apnee kod odojčadi. Iz ovog razloga savetuje se da lek ne koriste žene koje doje³¹⁶ (*III, dobar kvalitet, snažna preporuka*). U zaključku, terapija glaukoma kod trudnica i dojilja uključuje interdisciplinarni pristup da bi se izbalansirala progresija bolesti kod majki, a da se minimizira rizik za fetus i odojče.

Laserska trabekuloplastika

Laserska trabekuloplastika se može razmatrati kao inicijalna terapija kod odabranih pacijenata^{272, 321, 322} ili kao alternativa kod pacijenata s visokim rizikom od nepridržavanja terapije koji ne mogu ili neće koristiti terapiju zbog troškova, problema s pamćenjem, poteškoća s ukapavanjem ili netolerancije na lek (*I+*, *dobar kvalitet, preporuka*). Laserska trabekuloplastika snižava IOP poboljšanjem oticanja očne vodice i može se izvesti pomoću argon, diodnog i *frequency-doubled* Nd:YAG lasera (neodymium: yttrium-aluminum-garnet).^{323, 324}

Argon i diodna laserska trabekuloplastika

Studije koje su koristile kontinuirano talasni argon laser sa spektrom talasne dužine koji dostiže 488 nm (argon laser trabekuloplastika /ALT/) pokazale su da tretman povećava protok očne vodice i obezbeđuje klinički značajnu redukciju IOP-a u više od 75% inicijalnih tretmana na prethodno neoperisanim očima (videti tabelu 5).^{66, 272} Otkako su ove inicijalne studije izvedene, kompaktniji solidni diodni laseri su uglavnom zamenili originalni argon laser s jednakim efikasnim i bezbednim sniženjem IOP-a.^{325, 326}

Za pacijente inicijalno tretirane ALT-om, količina potrebne medikamentne antiglaukomske terapije je često redukovana.^{272, 327} Rezultati dugoročnih studija na pacijentima koji primaju maksimum medikamentne terapije, a koji potom sprovedu lasersku i incizionalnu hirurgiju ukazuju da od 30% do 50% očiju zahtevaju dodatni hirurški tretman u okviru pet godina nakon ALT.^{66, 328-331} Za oči koje nisu prethodno adekvatno odgovorile, ponovljeni ALT ima nisku dugoročnu stopu s neuspehom koji se dešava u približno 90% ovih očiju za dve godine. Argon laser trabekuloplastika može biti izvedena na do 180 ili do 360 stepeni. Posle prethodne aplikacije na celu cirkumferenciju ugla prednje komore, ponovljena ALT ima nižu stopu uspeha od inicijalne terapije^{334, 335} u očima koje nisu imale redukciju IOP-a najmanje godinu dana nakon prve laserske hirurgije.³³⁵ U poređenju s inicijalnom laserskom trabekuloplastikom nakon ponovljenog ALT postoji rizik od komplikacija kao što su skokovi IOP-a.^{332, 333, 336, 337}

Selektivna laserska trabekuloplastika

Uvođenje selektivne laserske trabekuloplastike (SLT) je najverovatnije odgovorno za porast upotrebe laserske trabekuloplastike 2001. godine nakon prvobitnog negodovanja.³³⁸⁻³⁴⁰ Selektivna laserska trabekuloplastika koristi 532 nm Q-switched, frequency-doubled Nd:YAG laser koji isporučuje manje energije i selektivno se apsorbira od strane pigmentnih ćelija u trabekulumu.³⁴¹ Ove karakteristike proizvode manje termalno oštećenje trabekuluma u poređenju s ALT.³⁴² Ipak, nekoliko prospektivnih i retrospektivnih studija indikuju da SLT može da se poredi s ALT-om, ali nije bolja od nje u sniženju IOP.³⁴³⁻³⁵⁰ Selektivna laserska trabekuloplastika takođe može da se uporedi po efikasnosti s medikamentnom terapijom prostaglandinskim analogima^{321, 351} iako u jednoj prospektivnoj studiji SLT može da se uporedi s latanoprostom jedino ako je tretirano 360 stepeni trabekuluma.³⁵¹ U ovoj studiji latanoprost je imao bolji efekat sniženja IOP-a u poređenju sa 90 i 180 stepeni tretiranog trabekuluma SLT-om. Multicentrična randomizirana klinička studija poredila je SLT i medikamentnu terapiju kao inicijalni tretman OAG.³²² Slična redukcija IOP je viđena u obe grupe nakon godinu dana praćenja iako je ova studija možda imala nedovoljnu statističku značajnost u detekciji razlike.

Postoji sugestija da SLT ima bolji uspeh kod ponavljanja tretmana u odnosu na ALT, ali nema kontrolisane randomizirane studije koja bi potvrdila ovo saznanje. Slično tome, redukcija IOP-a i stopa uspeha posmatrani su kod ponovljene SLT u poređenju s inicijalnom SLT u okviru retrospektivnih studija.³⁵²⁻³⁵⁴ Bezbednosni profil SLT se čini dobar s blagom inflamacijom u prednjoj komori nakon tretmana i manje okularnog diskomfora u poređenju s ALT-om.³⁴⁶ Pikovi intraokularnog pritiska su uočeni nakon SLT u 4,5% do 27% očiju u različitim studijama,^{343, 347, 351, 355} što je slično učestalosti primećenog kod ALT.^{343, 347} Klinička iskustva kažu da su oči s pigmentovanim trabekulumom sklonije pikovima IOP-a.³⁵⁶

TABELA 5: RANDOMIZIRANE KLINIČKE STUDIJE O ARGON LASER TRABEKULOPLASTICI S OBJAVLJENIM REZULTATIMA

Studija	Dizajn studije	Broj pacijenata	Dužina praćenja (g)	Zaključci
Glaucoma Laser Trial (GLT), 1990–1995 ^{357,358}	Novodijagnostifikovani POAG: medikamentna terapija vs. Laserska trabekuloplastika	271	2,5-5,5	Inicijalna laserska trabekuloplastika smanjila je IOP više (9mmHg) od inicijalne lokalne terapije timolol maleatom (7mmHg) tokom dve godine. Inicijalna laserska trabekuloplastika je jednako efikasna u očuvanju vidnog polja i stanja očnog nerva tokom 5,5 godina.
Glaucoma Laser Trial Follow-up Study, 1995 ³⁵⁸	Učesnici u GLT	203	6-9	Duže praćenje je akcentovalo ranije nalaze da inicijalna laserska trabekuloplastika snižava IOP više (1,2 mmHg) od inicijalnog tretmana timolol maleatom i barem je jednako efikasna u očuvanju vidnog polja i stanja očnog nerva.
Moorfields Primary Treatment Trial, 1994 ⁶⁴	Novodijagnostifikovani POAG: medikamentna terapija vs. laserska trabekuloplastika vs. trabekulektomija	168	5+	Trabekulektomija je najviše snizila IOP (60%). Laserska trabekuloplastika (38%) i terapija (medikamentna terapija) (49%) imale su više pogoršanja vidnog polja nego grupa s trabekulektomijom.
Early Manifest Glaucoma Trial, 2002–2007 ^{51,52,58}	Novodijagnostifikovani POAG: medikamentna terapija i laserska trabekuloplastika vs. bez terapije	255	4-10	Sniženje IOP-a medikamentnom terapijom i trabekulektomijom (25%) usporilo je progresiju oštećenja očnog nerva i vidnog polja.
Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 2000–2004 ^{53,66}	POAG nakon neuspešne medikamentne terapije bez prethodne hirurgije: Laserska trabekuloplastika vs. trabekulektomija	591	10-13	Ishod hirurgije je varirao u zavisnosti od rase: pacijenti afričkog porekla su bolje prošli s prvo trabekuloplastikom (30% sniženje IOP) dok dugoročno (>4 god) belci su bolje prošli sa trabekulotomijom prvo (48% sniženje IOP). Grupa s najnižim IOP tokom praćenja nakon hirurške intervencije (47% sniženje IOP) zaštićena je protiv daljeg propadanja vidnog polja kod uznapredovalog glaukoma.

IOP=intraokularni pritisak

POAG=primarni glaukom otvorenog ugla

Vs.=naspram

Perioperativna priprema za lasersku trabekuloplastiku

Oftalmolog koji izvodi lasersku hirurgiju ima sledeće odgovornosti:^{359, 360}

- ◆ Da od pacijenta ili njegove pratnje pribavi pisani pristanak nakon diskusije o rizicima, koristi i očekivanjima od hirurgije.
- ◆ Da se uveri da preoperativna ispitivanja potvrđuju potrebu za hirurgijom.
- ◆ Da sprovede makar jedno merenje IOP-a neposredno pre hirurgije i nakon 30 minuta do dva sata posle hirurgije.³⁶¹
- ◆ Da napravi kontrolni pregled u toku šest nedelja od hirurgije, po potrebi ranije ukoliko postoji briga zbog oštećenja očnog nerva pod dejstvom IOP-a u ovom periodu^{326, 362-364}

Medikamentna terapija koja se nije hronično koristila može biti korišćena preoperativno da spreči privremeni porast IOP-a, posebno kod onih pacijenata sa ozbiljnom bolešću.^{361,365,366}

Pokazano je da je brimonidin efikasan koliko i apraklonidin u prevenciji naglog skoka IOP-a neposredno posle laserske trabekuloplastike.^{367,368} Tretiranje 180 stepeni smanjuje incidencu i magnitude postoperativnog skoka IOP-a u poređenju sa tretmanom 360 stepeni.³⁶⁹⁻³⁷¹

Inciziona hirurgija glaukoma

Trabekulektomija

Trabekulektomija je efikasna u sniženju IOP-a; generalno je indikovana kad medikamentna terapija i odgovarajuća laserska intervencija nisu dovoljne za kontrolu bolesti, a u nekim slučajevima može biti razmatrana kao inicijalna terapija^{372, 373} (*I+, dobar kvalitet, snažna preporuka*).

Trabekulektomija obezbeđuje alternativni put za oticanje očne vodice u subkonjunktivalni prostor i to često snižava IOP i potrebu za medikamentnom terapijom. Procene stopa uspeha tokom vremena variraju od 31% do 88% u različitim populacijama i s variranjem definicije uspeha i neuspeha intervencije.³⁷⁴⁻³⁷⁷ Stopa neuspeha trabekulektomije bez upotrebe dodatnih antifibrotičnih agenasa, same ili kombinovane s medikamentnom terapijom, na prethodno neoperisanom oku u Advanced Glaucoma Intervention Study⁶⁶ dostiže aproksimativno 30% kod afroameričkih pacijenata i 20% kod belaca u periodu praćenja od 10 godina.⁶⁶ Iako je dugoročna kontrola obično postignuta, mnogi pacijenti zahtevaju dalju terapiju ili dodatnu hirurgiju praćenu većom stopom neuspeha.^{66, 378-381} Osim toga, filtraciona hirurgija povećava verovatnoću operacije katarakte kod faknih očiju.^{65, 382, 383} Prethodna istorija hirurgije glaukoma takođe povećava rizik od odbacivanja kornealnog grafta nakon penetrantne keratoplastike.³⁸⁴

Kod očiju gde je prethodno rađena operacija katarakte s incizijom konjunktive, stopa uspeha inicijalne hirurgije glaukoma je redukovana.^{273, 379, 385-387} Ipak, retrospektivna komparativna studija utvrdila je sličnu stopu uspeha inicijalne trabekulektomije s mitomicinom C (MMC) kod faknih očiju i očiju nakon fakoemulzifikacije kornealnim rezom.³⁸⁸

Antifibrotični agensi mogu se koristiti intraoperativno i postoperativno da bi se smanjilo subkonjunktivalno ožiljavanje nakon trabekulektomije, što bi vodilo neuspehu operacije. Intraoperativna upotreba MMC smanjuje rizik od neuspeha operacije i u očima s povišenim rizikom od neuspeha^{389, 390} i u očima koje prethodno nisu operisane.³⁹⁰⁻³⁹³ Neke studije su demonstrirale korist od intraoperativne upotrebe 5-fluorouracila,^{394,395} a druge nisu.³⁹⁶ Pokazano je da su intraoperativni 5-fluorouracil i MMC podjednako bezbedni i efikasni dodaci primarnoj trabekulektomiji u multicentričnim randomiziranim kliničkim studijama.³⁹⁵ Upotreba postoperativne injekcije 5-fluorouracila takođe smanjuje verovatnoću za neuspeh hirurgije i u očima s visokim rizikom^{273, 397-399} i u očima gde prethodno nije rađena hirurgija.³⁹⁹⁻⁴⁰¹ Oticanje očne vodice može biti poboljšano u ranom postoperativnom periodu laserskim presecanjem šavova ili uklanjanjem otpustljivih šavova.^{402, 403} Punktiranje sa 5-fluorouracilom se pokazalo efikasno u oživljavanju neuspešnih filtracionih jastučića^{404, 405}.

Upotreba antifibrotičnih agenasa povećava verovatnoću od komplikacija kao što su hipotonija,⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸

hipotona makulopatija,⁴⁰⁶ kasno curenje jastučeta^{399, 409} i kasna infekcija⁴¹⁰⁻⁴¹², zbog čega se mora proceniti benefit njihove upotrebe. Ove komplikacije čak mogu biti češće kod primarne filtracione hirurgije kod faknih očiju.⁴¹³⁻⁴¹⁵ Tendencija ka nižoj koncentraciji i vremenu ekspozicije MMC je tokom vremena razmatrana⁴¹⁶ i savetuje se upotreba konjunktivalnog flepa sa bazom u fornixu i širokom aplikacijom MMC kao način za redukciju učestalosti komplikacija vezanih za filtraciono jastučće.^{417,418}

Ex-PRESS šant (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX) je cevčica od nerđajućeg čelika, bez ventila, originalno dizajnirana za subkonjunktivalnu implantaciju na limbus. Visoka stopa hipotonije i protruzije implanta⁴¹⁹⁻⁴²¹ usloveli su izmenu hirurške tehnike u smislu implantacije šanta ispod skleralnog flepa parcijalne debljine.⁴²² Procedura je slična trabekulektomiji, ali se sklerostomija i iridektomija ne rade. Retrospektivne studije⁴²²⁻⁴²⁷ i randomizirane kliničke studije⁴²⁸⁻⁴³⁰ ukazuju na sličnu redukciju IOP-a i stopu uspeha hirurške intervencije kod trabekulektomije i Ex-PRESS šanta. Nekoliko studija koje su poredile Ex-PRESS šant s trabekulektomijom nisu našle značajne razlike u učestalosti intraoperativnih i postoperativnih komplikacija,^{424, 425, 427-430} dok su druge ustanovile veću učestalost rane hipotonije udružene s trabekulektomijom.^{423,426} Upotreba Ex-PRESS šanta je udružena s većim troškovima u poređenju s trabekulektomijom zbog dodatnih troškova samog implanta.

Glaukomski šantovi

Svi glaukomski šantovi (takođe poznati kao cevčice ili glaukomski drenažni uređaji) se sastoje od cevčice koja preusmerava očnu vodicu do krajnje posudice koja se nalazi ispod konjunktive i Tenonove kapsule u ekvatorijalnoj oblasti. Primarna rezistencija protoku ove cevčice dešava se kroz fibroznu kapsulu koja se razvija oko završnog kraja. Šantovi se međusobno razlikuju po svom dizajnu u odnosu na veličinu, oblik i materijal od koga je sastavljena krajnja posudica. Dalje mogu biti podeljeni na one s valvulom ili bez valvule, u zavisnosti od toga da li je prisutan mehanizam s valvulom da ograniči protok kroz šant ukoliko IOP postane prenizak. Primeri za šantove bez valvule su Baerveldt glaukomski implant (Abbott Medical Optics, Santa Ana, CA) i Molteno implant (Molteno Ophthalmic Ltd., Dunedin, Novi Zeland). Primer za implante s valvulom je Ahmedova glaukomska valvula (New World Medical, Inc., Rancho Cucamonga, CA).

Glaukomski šantovi su se tradicionalno koristili da regulišu medikamentno nekontrolisan glaukom kad trabekulektomija nije uspela da iskontroliše IOP ili se smatra da verovatno neće uspeti. Ovo uključuje neovaskularni glaukom, uveitični glaukom, konjunktivalno ožiljavanje zbog prethodne očne hirurgije ili ožiljavajućih bolesti konjunktive, i kongenitalni glaukom kod koga operacija ugla nije uspela. Ipak, indikacije za upotrebu glaukomskih šantova su se proširile i oni se sve češće koriste u hirurškom zbrinjavanju glaukoma. Podaci iz Medicare pokazuju trend porasta ugrađenih od 1995. do 2004. godine, s istovremenim padom broja izvedenih trabekulektomija.³³⁹

Mnoge studije poredile su glaukomske šantove s trabekulektomijom. Retrospektivna studija evaluirala je hirurške rezultate u uparenim grupama pacijenata i objavila slično sniženje IOP-a sa single-plate Molteno implantom i trabekulektomijom sa 5 fluorouracilom.⁴³² Ipak, druga retrospektivna studija slučajeva i kontrola utvrđuje veći uspeh u periodu od pet godina nakon trabekulektomije s MMC nego nakon implantacije Ahmedove glaukomske valvule.⁴³³ Randomizirana klinička studija u Šri Lanki koja je poredila Ahmedov implant i trabekulektomiju kod pacijenata s POAG i glaukomom zatvorenog ugla utvrdila je uporedivu redukciju IOP-a i stopu uspeha s prosečnim vremenom praćenja od 31 mesec.⁴³⁴ The Tube Versus Trabeculectomy (TVT) je multicentrična prospektivna randomizirana studija koja je poredila bezbednost i efikasnost glaukomske drenažne hirurgije korišćenjem 350 mm² Baerveldt glaukomskeg implanta i trabekulektomije s MMC kod pacijenata s prethodnom operacijom katarakte i/ili neuspehom trabekulektomijom. Drenažna hirurgija ima veću stopu uspeha nego trabekulektomija tokom pet godina praćenja, ali obe hirurške procedure slično snižavaju IOP, imaju sličnu potrebu za upotrebom dodatne medikamentne terapije, imaju slične ozbiljne komplikacije, kao i gubitak vida tokom pet godina.^{435, 43}

Brojne studije poredile su glaukomske šantove koji se razlikuju po veličini i dizajnu.⁴³⁷⁻⁴⁴⁶ Rezultati više retrospektivnih ispitivanja ukazuju da šantovi s većom površinom i većom završnom posudicom više snižavaju IOP⁴³⁷⁻⁴³⁹ i zahtevaju manje dodatne topikalne hipotenzivne terapije.^{438, 440, 441} Randomizirano kliničko ispitivanje koje je evaluiralo single-plate (135 mm²) i double-plate (270 mm²) Molteno implante utvrdilo je veću stopu uspeha kod double-plate implanta u periodu od dve godine.⁴⁴² Ipak, prospektivna studija na 350-mm² i 500-mm² Baerveldt implantima je ustanovila veću stopu uspeha kod 350-mm² implanta u periodu od pet godina.⁴⁴³ Prospektivna randomizirana studija koja je poredila Ahmedovu glaukomsku valvulu (184 mm²) i single-plate Molteno implant zapazila je sličan uspeh kod oba implanta u

toku dve godine.⁴⁴⁴ Ahmed Baerveldt Comparison (ABC) studija i Ahmed Versus Baerveldt (AVB) studija su multicentrične randomizirane kliničke studije dizajnirane da uporede bezbednost i efikasnost Ahmedove glaukomske valvule i Baerveldt implanta. Kod Baerveldt implanta utvrđena je veća redukcija IOP-a i ređa upotreba glaukomske medikamentne terapije u periodu od tri meseca i nakon toga i ove razlike su bile statistički značajne u različitim vremenskim terminima u obe studije, tokom tri godine praćenja.^{445, 446} Ozbiljne komplikacije u ABC studiji i komplikacije hipotonije koje ugrožavaju vid u AVB studiji ređe su se dešavale kod Ahmedovog implanta.

Glaukomski šantovi su udruženi s intraoperativnim i postoperativnim komplikacijama koje su slične onima kod trabekulektomije. Osim toga, oni imaju jedinstvene komplikacije koje su u vezi s implantacijom stranog tela. Erozija cevčicom može nastati kroz konjunktivu (5% u TVT studiji,⁴³⁶ 1% u ABC studiji⁴⁴⁵) i obično se razvija nekoliko milimetara iza limbusa u odnosu na mesto insercije u prednju komoru. Da bi se sprečila erozija cevčicom, obično se koristi alograft lapn od tkiva sklere, kornee ili perikardijuma. Diplopija može nastati zbog fibroze ekstraokularnih mišića ili efekta pritiska filtracionog jastučeta iznad krajnje posudice (6% u TVT studiji,⁴³⁶ 11% u ABC studiji,⁴⁴⁵ 4% u AVB studiji⁴⁴⁶). Kontakt cevčice s rožnjačom može izazvati progresivni gubitak endotelnih ćelija i perzistentni edem rožnjače (16% u TVT studiji,⁴³⁶ 6% u ABC studiji,⁴⁴⁵ 11% u AVB studiji⁴⁴⁶). Iris, vitreus, fibrin ili krv mogu da zapuše cevčicu. Rizik od postoperativne infekcije je manji kod implantacije šanta nego kod trabekulektomije s antifibrotičnim agensima.

Kombinovana hirurgija

Pacijenti s POAG sa značajnom kataraktom imaju opcije koje mogu razmatrati. Ako je IOP dostigao ciljnu vrednost s jednim ili dva leka, samo operacija katarakte može biti adekvatna uz mogućnost dodatne male redukcije IOP. Ako je IOP loše kontrolisan, s nekoliko lekova nakon laserske trabekuloplastike a pacijent ima umerenu kataraktu, onda može biti indikovana prvo operacija glaukoma a kasnije, kad IOP postane adekvatno regulisan, i operacija katarakte. Odluka između ovih krajnosti: koju proceduru prvo izvesti i da li kombinovati operaciju katarakte i glaukoma donosi se nakon razgovora sa pacijentom o rizicima i koristima tipa lečenja i redosleda procedura.

Operacija katarakte s implantacijom IOL dovodi do skromnog sniženja IOP od 2 mmHg i manje u proseku.¹⁷⁸ Prosečan pad IOP-a od 16,5% primećen je među pacijentima u OHTS nakon ekstrakcije katarakte što je perzistiralo tokom tri godine praćenja postoperativno.¹⁷⁹ Generalno, kombinovana operacija katarakte i glaukoma nije toliko efikasna u sniženju IOP u odnosu na izolovanu operaciju glaukoma^{178, 447} tako da je pacijentima sa umerenom kataraktom bolje prvo izvršiti filtracionu hirurgiju, a naknadno operisati kataraktu. Upotreba MMC, ali ne i 5 fluorouracila, dovodi do nižeg IOP-a u kombinovanim procedurama.^{178, 390, 447} Sistematična analiza objavljena 2002. godine dala je dokaz srednjeg kvaliteta da razdvajanje incizija kod kombinovanih operacija dovodi do nižeg IOP-a nego kad se radi kombinovana procedura kroz istu inciziju, ali su razlike u ishodima veoma male.⁴⁴⁷ Kasnije publikacije nisu pronašle razliku između ova dva pristupa.⁴⁴⁸⁻⁴⁵⁰

Potencijalne koristi od kombinovane hirurgije (ekstrakcija katarakte s implantacijom IOL-a i trabekulektomija) jesu prevencija skoka IOP-a koji bi mogao iskomplikovati operaciju katarakte kad se izvodi prva, pokušaj da se postigne dugoročna kontrola glaukoma jednom operacijom, eliminacija rizika od disfunkcije filtracionog jastučeta zbog naknadne operacije katarakte kad je prvo izvršena operacija glaukoma.⁴⁵¹⁻⁴⁵³ Oftalmolog može odabrati da uradi kombinovanu hirurgiju uzimajući u obzir uočene prednosti za pojedine pacijente.

Drugi tipovi hirurgije glaukoma takođe mogu da se kombinuju s operacijom katarakte: implantacija drenažnog šanta, nepenetrantna hirurgija glaukoma, minimalno invazivna hirurgija glaukoma i endociklotokoagulacija.

Druge incizione glaukomske intervencije

Više različitih operacija glaukoma postoji kao alternativa trabekulektomiji i implantaciji šanta. Tačnu ulogu ovih procedura u hirurškom zbrinjavanju glaukoma tek treba utvrditi.

Nepenetrantna hirurgija glaukoma

Logika nepenetrantne hirurgije glaukoma je da se izbjegavanjem kontinuirane komunikacije prednje komore i subkonjunktivalnog prostora redukuje učestalost hipotonije i komplikacija u vezi s filtracionim jastučetom. *Nepenetrantne* procedure su hirurški zahtevnije u poređenju s trabekulektomijom i zahtevaju specijalne instrumente.

Duboka sklerekтомиja podrazumeva eksciziju sklerekornealnog tkiva ispod skleralnog lapna parcijalne debljine, ostavljajući tanak sloj trabekuluma i Descemetove membrane da obezbedi otpor oticanju očne vodice. Antifibrotični agensi često se koriste kao dopunska pomoćna sredstva kod duboke sklerektomije a sugerisano je postavljanje kolagene drenažne cevčice ispod skleralnog flepa radi poboljšanja filtracije.⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶ Jedna randomizirana klinička studija ustanovila je da je trabekulektomija efikasnija u sniženju IOP-a nego duboka sklerektomija,⁴⁵⁷ ali nekoliko drugih je utvrdilo da su ove dve hirurške procedure podjednako efikasne.⁴⁵⁸⁻⁴⁶¹

Viskokanalostomija podrazumeva duboku sklerektomiju zajedno s širenjem Šlemovog kanala viskoelastikom. Procedura treba da omogući prolazak očne vodice kroz otvor trabekulodescemtentne membrane ka fiziološkom odvodnom putu u Šlemov kanal. Randomizirane kliničke studije koje poredi viskokanalostomiju i trabekulektomiju navode da je redukcija IOP-a veća kod trabekulektomije, ali da viskokanalostomija ima manje komplikacija.^{403, 462-469}

Kanaloplastika podrazumeva cirkumferencijalnu viskodilataciju Šlemovog kanala pomoću fleksibilnog mikrokatetera u kombinaciji s dubokom sklerektomijom. Dilatacija celog kanala ima za cilj da očna vodica prođe u što veći broj kolektorskih kanala. 10-0 polypropylene (Prolene) šav se postavlja unutar Šlemovog kanala i zateže da bi se napravila tenzija na unutrašnji deo trabekularne mreže. Bezbednost i efikasnost kanaloplastike, same i u kombinaciji s operacijom katarakte opisana je u nerandomiziranoj multicentričnoj kliničkoj studiji tokom tri godine praćenja.⁴⁷⁰ Ne postoji randomizirana klinička studija koja poredi trabekulektomiju i kanaloplastiku. Retrospektivna serija slučajeva našla je niži IOP postoperativno nakon trabekulektomije u poređenju s kanaloplastikom.⁴⁷¹

Mikroinvazivna hirurgija glaukoma

Termin mikroinvazivna ili minimalno invazivna glaukomska hirurgija (MIGS) odnosi se na grupu novijih hirurških procedura koje se izvode *ab interno* pristupom i podrazumevaju minimalnu traumu na očne strukture.⁴⁷² Za sada su retki dugoročni podaci o MIGS. Utvrđena je skromna redukcija IOP-a nakon MIGS, a IOP je uglavnom u visini srednjih do blizu graničnih vrednosti. Iako je manje efikasna u sniženju IOP-a od trabekulektomije i drenažnih šantova, MIGS izgleda da ima povoljniji bezbednosni profil gledajući kratkoročno. Obično se radi u kombinaciji s fakoemulzifikacijom.

Ab interno trabekulektomija ili trabektom (NeoMedix Corporation, Tustin, CA) uklanja traku trabekularne mreže i Šlemovog kanala visokofrekventnim elektroauterom. Utvrđena je redukcija IOP-a i upotrebe medikamentne terapije uz minimalne intraoperativne i postoperativne komplikacije.⁴⁷³⁻⁴⁷⁷ Serija slučajeva opisala je efikasnost trabektoma u kombinaciji s fakoemulzifikacijom, ali nema randomizirane prospektivne studije koja je uključila grupu samo s fakoemulzifikacijom.^{474, 476-481} Zbog toga je nejasno kolika je redukcija pritiska u vezi s trabektomom, a kolika u vezi s fakoemulzifikacijom. Prethodna laserska trabekuloplastika ne utiče značajno na rezultate trabektoma.^{482,483} Neuspeli trabektom nije uticao na stopu uspeha naknadne trabekulektomije po rezultatima jedne kohortne studije.⁴⁸⁴

Trabekularni mikrobajpas stent ili iStent (Glaukos Corporation, Laguna Hills, CA) je uređaj u obliku disaljke za ronjenje proizveden od titanijuma koji je prekriven heparinom. Implantat se ubrizgava injektorom u Šlemov kanal pod goniskopskim navođenjem. iStent je dobio FDA odobrenje za implantaciju u kombinaciji s operacijom katarakte kod pacijenata s blagim do umerenim OAG tretiranim topikalnim hipotenzivnim agensima. Više studija prijavilo je malu redukciju IOP-a i upotrebe topikalne medikamentne terapije s kombinovanom implantacijom iStenta i fakoemulzifikacijom, u poređenju s fakoemulzifikacijom.⁴⁸⁵⁻⁴⁸⁸ Smanjenje IOP-a i topikalne medikamentne terapije opisano je kod implantacije iStenta u terapiji sekundarnog glaukoma.^{489,490} Novije studije sugerišu da implantacija više stentova može dovesti do bolje redukcije IOP-a nego implantacija samo jednog.^{486, 491} Sa iStentom su prijavljene niske stope hirurških komplikacija i najčešće su u vezi s lošom pozicijom stenta ili opstrukcijom.⁴⁸⁵⁻⁴⁹¹

Perioperativna nega kod incizije hirurgije glaukoma

Oftalmolog koji sprovodi incizionu hirurgiju ima sledeće odgovornosti:^{359, 360}

- ◆ Da od pacijenta ili njegove pratnje dobije pisani pristanak nakon razgovora o rizicima, koristi i očekivanjima od hirurgije.⁴⁹²
- ◆ Da se uveri da preoperativna ispitivanja potvrđuju potrebu za hirurgijom.
- ◆ Da propiše topikalnu kortikosteroidnu terapiju u postoperativnom periodu.^{493,494}
- ◆ Da napravi kontrolnu procenu prvog postoperativnog dana (12 do 36 sati nakon hirurgije) i najmanje jednom tokom prve do druge nedelje nakon intervencije, da se evaluiira vidna oštrina, IOP i stanje prednjeg segmenta.⁴⁹⁵⁻⁵⁰⁰
- ◆ Kad nema komplikacija, zakazati narednu postoperativnu kontrolu u periodu od tri meseca da se evaluiira vidna oštrina, IOP i stanje prednjeg segmenta.⁴⁹⁵⁻⁵⁰⁰
- ◆ Zakazivati češće kontrole ako je neophodno za pacijente s postoperativnim komplikacijama kao što su ravna ili plitka prednja komora, postojanje rane disfunkcije filtracionog jastučeta, većeg zapaljenja ili Tenonove ciste (inkapsulirano jastučće).⁴⁹⁵⁻⁵⁰⁰
- ◆ Ako je neophodno, treba preuzeti dodatne tretmane da bi se poboljšao protok očne vodice u filtraciono jastučće i snizio IOP ukoliko postoji disfunkcija bleba, uključujući ubrizgavanje antifibrotičnih agenasa, masažu bleba, podešavanje sutura, popuštanje ili liza, ili punktiranje jastučeta.^{405,501,502}
- ◆ Rešavanje postoperativnih komplikacija kao što su reparacija fistule jastučeta i ponovno formiranje komore kod atalamije.
- ◆ Objasniti da filtraciona hirurgija dovodi oko u rizik od endoftalmitisa tokom života i obavezu hitnog javljanja u slučaju pojave bola i pada vida, crvenila oka i sekrecije.⁵⁰³ (*III, dobar kvalitet, snažna preporuka*)

Ciklodestruktivna hirurgija

Ciklodestruktivne procedure smanjuju produkciju očne vodice. Postoji više načina da se smanji funkcija cilijarnog tela uključujući ciklokrioterapiju, transkleralni i beskontaktni Nd:YAG laser i transkleralnu i beskontaktnu diodnu lasersku endociklofotokoagulaciju.^{504, 505} Ciklodestruktivne procedure su se tradicionalno koristile za refraktorne glaukome i stopa uspeha bila je u rangu od 34% do 94%.⁵⁰⁵ Bile su udružene s naknadnim padom vidne oštine^{506, 507} i retko, sa slučajevima simpatičke oftalmije.^{508, 509} Nedostaci ciklodestruktivnih procedura su postoperativno zapaljenje, bol, hipotonija, cistoidni edem makule, skokovi IOP-a i česta potreba za ponovnim tretmanom nedeljama i mesecima kasnije.⁵¹⁰ U poređenju s ciklokrioterapijom, laserska ciklofotokoagulacija uzrokuje manje postoperativnog bola i zapaljenja. Zbog toga se ciklokrioterapija danas retko koristi. Laserske ciklodestruktivne procedure imaju prednosti u odnosu na filtracionu hirurgiju koje podrazumevaju tehničku jednostavnost, redukovanu postoperativnu negu i izbegavanje incizione hirurgije. Transkleralna ciklofotokoagulacija je dobra hirurška opcija za oči s ograničenim vidnim potencijalom ili za one koji su inače loši kandidati za incizionu hirurgiju.

U 2005. godini, 47% svih ciklofotokoagulacija zdravstvenih osiguranika je izvedeno endoskopski, 2006. 58%, a 2007. 65%.⁵¹¹ Endoskopska ciklofotokoagulacija (ECP) se sastoji od čvrstog 810-nm lasera, video kamere, ciljajućeg snopa i izvora ksenonskog svetla smeštenih zajedno u kućište i sprovedenih kroz fiberoptički kabl⁵⁰⁵ koji se može uvesti u oko za direktnu vizualizaciju i tretman cilijarnih procesusa. Ovo omogućava bolje doziranje laserskog tretmana.^{512, 513} Efikasnost ECP pokazala se kao dobra s redukcijom IOP-a u rangu od 34% do 57%.⁵¹⁴⁻⁵¹⁶ Najviše studija tretira 270 do 360 stepeni cilijarnog tela.^{514, 16} Fibrinski eksudati, hifema, cistoidni edem makule, gubitak vida, hipotonija, ablacija horoidee⁵¹⁴ i ftiza⁵¹⁷ uočeni su nakon ECP u očima s uznapredovalim glaukomom, ali novije studije koje uključuju oči s manje izraženim glaukopskim oštećenjem prijavljuju manje ovih komplikacija.⁵¹⁵

Endoskopska ciklofotokoagulacija^{514, 515, 518} može se kombinovati s hirurgijom katarakte. Jedna randomizirana studija koja poredi operaciju katarakte kombinovanu s ECP ili trabekulektomijom sugerise da je sniženje IOP-a slično u oba slučaja.⁵¹⁹ Druga studija, koja poredi ECP s Ahmedovim drenažnim implantom, takođe je pokazala sličnu efikasnost u sniženju IOP-a, iako je stopa komplikacija kod kasnije hirurgije veća.⁵²⁰

Ostala terapijska razmatranja

Među pacijentima je sve više interesovanja za dopunske i alternativne medicinske pristupe u terapiji glaukoma. Nema naučnih dokaza da li biljni lekovi i dodaci ishrani pokazuju korist u terapiji glaukoma.⁵¹¹ ⁵¹² Jedna studija bazirana na upitnicima pacijenta našla je vezu između povećanog unosa određenog voća i povrća (blitva, kelj, šargarepa) i smanjenog rizika od glaukoma.⁵²³ Dva mišljena s naučnim dokazima Američke oftalmološke akademije i Američkog glaukopskog udruženja nisu našli podršku za povećanu korist ili smanjeni rizik s upotrebom marihuane u terapiji glaukoma u poređenju s konvencionalnim lekovima.^{524, 525}

Praćenje

Smernice za praćenje pacijenata s POAG sumirane su u tabeli 6. Ove preporuke se odnose na tekuću terapiju glaukoma i ne mogu se koristiti u druge svrhe. Praćenje podrazumeva pregled ONH i ispitivanje vidnog polja ako je indikovano.

TABELA 6: KONSENZUALNE SMERNICE ZA PRAĆENJE STANJA GLAUKOMA S PREGLEDOM OČNOG NERVA I ISPITIVANJEM VIDNOG POLJA*

Postignut target IOP	Progresija oštećenja	Trajanje kontrola (mes)	Aproksimativni interval praćenja (mes)+
DA	NE	≤6	6
DA	NE	>6	12
DA	DA	NA	1-2
NE	DA	NA	1-2
NE	NE	NA	3-6

IOP=intraokulari pritisak ; NA=nije primenljivo

*Evaluacija se sastoji od kliničkog pregleda pacijenta uključujući pregled očnog nerva (s periodičnom kolor stereo fotografijom ili kompjuterskim slikanjem strukture očnog nerva i sloja retinalnih nervnih vlakana) i ispitivanje vidnog polja

+Pacijenti s ozbiljnijim oštećenjem ili većim rizikom za POAG mogu zahtevati češće evaluacije. Ovi intervali su maksimalno preporučno vreme između dva dolaska

Anamneza

Na kontrolnim pregledima treba saznati sledeće anamnestičke podatke iz prethodnog perioda:

- ◆ očna anamneza,
- ◆ neželjena dejstva terapije i
- ◆ učestalost i vreme korišćenja poslednjeg očnog hipotenzivnog leka i pregled korišćenja terapije.

Oftalmološki pregled

Na kontrolnim pregledima pacijenata s POAG treba sprovesti sledeća ispitivanja:

- ◆ provera vidne oštine,
- ◆ biomikroskopski pregled na špalt lampi i
- ◆ merenje IOP-a.

Imajući u vidu uticaj CCT na IOP,^{8, 23, 526} merenje CCT treba ponavljati svaki put nakon nekog događaja (npr. refraktivna hirurgija⁵²⁷) koji može da promeni debljinu rožnjače.

Gonioskopija

Gonioskopija je indikovana kad postoji sumnja na mogućnost zatvaranja ugla, plitka prednja komora ili abnormalnosti komornog ugla, ili kad postoji neobjašnjiva promena IOP-a. Gonioskopija se takođe može periodično izvoditi.

Pregled očnog nerva i ispitivanje vidnog polja

Procena očnog nerva i dokumentovanje snimanjem, fotografisanjem ili crtanjem^{253, 528-530} i evaluacija vidnog polja⁵³¹⁻⁵³⁴ treba da se rade u preporučenim intervalima datim u tabeli 6. Periodično fotografisanje takođe može otkriti hemoragije diska koje nisu viđene na pregledu⁴⁶ i s obzirom na brzo napredovanje imidžing uređaja, fotografija može biti stabilniji bazični snimak za poređenje nego novo bazično snimanje svake godine.

Unutar svakog od preporučenih intervala, faktori koji determinišu učestalost kontrola su ozbiljnost oštećenja (blago, umereno, ozbiljno; podrazumevajući češće kontrole kod ozbiljnijeg oštećenja), stopa progresije, stepen u kome IOP prevazilazi target i broj i značaj drugih faktora rizika za oštećenje očnog nerva. U određenim slučajevima može biti potrebno češće praćenje vidnog polja nego što su preporučeni intervali (npr. drugi test da se uspostavi bazično merenje za buduća poređenja, da se razjasni sumnjiv rezultat testa ili da bi se prevazišli očigledni artefakti merenja). Na primer,

pacijent sa glaukomskim oštećenjem koji pokazuje dugoročnu stabilnost može da se prati svakih 6 do 12 meseci, u zavisnosti od toga koliko je ozbiljno oštećenje, dok pacijenti s potvrđenom glaukomsom progresijom mogu imati promene u planu praćenja sprovođenjem češćih kontrola.

Faktori rizika za progresiju

Faktori rizika za progresiju u očima s već potvrđenim OAG povezani su s nivoom IOP-a i faktorima nezavisnim od IOP-a:

- ◆ IOP: više multicentričnih randomiziranih kliničkih studija istraživalo je vezu između IOP-a i rizika za glaukomsu progresiju (videti tabelu 2). Veći bazični IOP,⁵¹ veći prosečni IOP tokom kontrola^{53,535} i veći godišnji prosečni IOP⁵³⁶ udruženi su s većom progresijom glaukoma što se vidi na nalazima vidnog polja i po promenama očnog nerva. Veće fluktuacije IOP-a u nekim, ali ne svim studijama takođe su u vezi s progresijom ispada u vidnom polju, ali ovo je snažno povezano s apsolutnim nivoom IOP-a i ne mora biti nezavisan faktor rizika.^{55-59,372}
- ◆ Stariji pacijenti^{51, 58, 372, 535, 537, 538}
- ◆ Hemoragije diska: ili samo prisustvo hemoragije diska^{46, 537, 539-545} ili proceant poseta s hemoragijom diska^{51, 58} udruženo je s progresijom ispada u vidnom polju ili s oštećenjem očnog nerva. Veza je potvrđena i kod normotenzivnog i kod glaukoma s povišenim pritiskom.
- ◆ Veći c/d odnos ili manja površina neuroretinalnog oboda.^{546, 547}
- ◆ Beta zona parapapilarne atrofije: bazično prisustvo^{539, 546} kao i veličina^{537, 548} parapapilarne atrofije uz očni nerv (beta zona) u vezi je s progresijom ispada u vidnom polju ili oštećenja očnog nerva u nekoliko velikih prospektivnih i retrospektivnih studija.
- ◆ Tanja centralna rožnjača i merenje IOP-a GAT-om: snažna veza postoji između tanke centralne rožnjače i faktora rizika za progresiju od očne hipertenzije do POAG, ali dokazi su pomešani za tanju centralnu rožnjaču kao faktor rizika za progresiju glaukoma.^{81, 88, 91, 233-235, 237, 526, 549,550}
- ◆ Smanjena kornealna histereza je mera viskoelastičnosti rožnjače i pokazano je da je udružena s rizikom od progresije glaukoma.⁹⁰⁻⁹³
- ◆ Smanjen očni perfuzioni pritisak.^{58, 100}
- ◆ Pseudoeksfolijacije.^{51, 58, 551}
- ◆ Neredovna primena terapije.⁵⁵²⁻⁵⁵⁴

Oštećenje na jednom oku je udruženo s povećanim rizikom od oštećenja na drugom oku u budućnosti.^{58,555,556} Retrospektivna studija na očima s OAG i ozbiljnim oštećenjem vidnog polja na jednom oku pokazala je rizik od progresije na drugom oku (Kaplan Meier procena progresije ispada u vidnom polju 12,1%).⁵⁵⁷ Faktori rizika za progresiju su veći inicijalni c/d odnos i niži očni perfuzioni pritisak. U odvojenoj retrospektivnoj studiji, progresija oštećenja vidnog polja između dva oka pokazala je značajnu povezanost.⁵⁵⁶ U velikoj retrospektivnoj studiji na očima s normotenzivnim glaukomom i unilateralnim oštećenjem vidnog polja faktori rizika za progresiju na normalnom oku bili su veće oštećenje vidnog polja na oku s glaukomom i manja površina neuroretinalnog oboda.⁵⁵⁸

Prilagođavanje terapije

Indikacije za prilagođavanje terapije su sledeće:

- ◆ Nije postignut ciljni IOP i koristi od promene terapije prevazilaze rizike za pacijenta.
- ◆ Pacijent ima progresivno oštećenje očnog nerva iako je postignut ciljni IOP.
- ◆ Pacijent je netolerantan na propisanu terapiju.
- ◆ Pacijent se ne pridržava propisane terapije.
- ◆ Razvijanje kontraindikacija za pojedine lekove.
- ◆ Stabilno stanje očnog nerva i nizak pritisak javlja se u prolongiranom periodu kod pacijenata koji su na lokalnoj očnoj hipotenzivnoj terapiji. U ovim okolnostima može biti prikladan pažljivo praćen pokušaj da se smanji terapija.

Podešavanje nižeg ciljnog pritiska je moguće kad postoji progresija u izgledu očnog živca, RNFL-a i ispada u vidnom polju.^{553, 559-562}

Podešavanje višeg ciljnog pritiska može da se razmatra kad je pacijent stabilan ili sam to zahteva (zbog neželjenih dejstava) ili želi da koristi manje lekova. Kontrolni pregledi na dve do osam nedelja, u zavisnosti od ozbiljnosti bolesti, mogu biti korisni radi procene reakcije i neželjenih dejstava od ispiranja starog leka ili pojave maksimalnog efekta novog leka.

OSOBLJE I HOSPITALIZACIJA

Izvođenje određenih dijagnostičkih procedura (npr. tonometrija, pahimetrija, perimetrija, snimanje očnog nerva i RNFL-a, fotografisanje) može se poveriti adekvatno obučenom i kontrolisanom osoblju.

Ipak, interpretacija rezultata i medikamentno ili hirurško lečenje bolesti zahteva medicinski trening, kliničku procenu i iskustvo oftalmologa (*III, dobar kvalitet, snažna preporuka*).

Većina dijagnostičkih i terapijskih procedura može se bezbedno sprovesti u ambulantnim uslovima. Ipak, u određenim okolnostima može biti potrebna hospitalizacija. Ovo, na primer, podrazumeva pacijente s posebnim potrebama.

SAVETOVANJE I UPUĆIVANJE PACIJENATA

Važno je edukovati i angažovati pacijenta u vođenju brige o njihovom stanju. Pacijenti treba da budu obavešteni putem usmenih, pismenih i onlajn informacija o procesu bolesti, obrazloženju i ciljevima intervencije, statusu njihove bolesti i relativnim koristima i rizicima od alternativnih intervencija tako da oni mogu smisleno da učestvuju u izradi odgovarajućeg akcionog plana (*dobar kvalitet, snažna preporuka*). Treba ohrabriti pacijente da obaveštavaju svog oftalmologa o fizičkim ili emotivnim promenama koje im se dešavaju tokom korišćenja lokalne hipotenzivne terapije (*dobar kvalitet, snažna preporuka*). Sama dijagnoza glaukoma može dovesti do negativnog psihološkog efekta i straha od slepila.⁵⁶³⁻⁵⁶⁷

Brojne studije su rađene da bi se okarakterisao psihološki profil pacijenta s glaukomom i neke od njih su pokazale povećanu anksioznost u ovoj populaciji.^{563, 566, 568} Bilo je mnogo teže da se pokaže dosledno prisustvo depresije kod pacijenata s glaukomom. Mnoge studije nisu bile u mogućnosti da ovo pokažu,^{183, 563, 569, 570} a samo mali broj jeste.^{566, 567}

Glaukom na više načina utiče na pacijentov kvalitet života koji je u vezi s vidom i zdravljem uopšte,^{161, 571} uključujući pitanje zaposlenja (strah od gubitka posla i osiguranja zbog smanjene mogućnosti čitanja i vožnje), socijalna pitanja (strah od negativnog uticaja na veze i seksualnost) i gubitak nezavisnosti i aktivnosti koje zahtevaju dobru vidnu oštrinu (sport i drugi hobiji). Oftalmolog treba da bude osetljiv na ove probleme ohrabrujući i dajući podršku. Nekim pacijentima može biti od koristi pridruživanje grupnim seansama i savetovaništima.

Pacijente koji razmatraju keratorefraktivnu hirurgiju treba informisati o mogućem uticaju laserskog skidanja dioptrije na smanjenje kontrastne senzitivnosti i smanjenje preciznosti u merenju IOP-a⁹⁴ (*III, dobar kvalitet, snažna preporuka*). Za vreme LASIK procedure IOP će se nakratko povećati od efekta sukcionog ringa da bi se oko učinilo rigidnim tokom pravljenja površinskog flepa. Ovaj efekat može prouzrokovati dodatno oštećenje kod pacijenata koji već imaju uznapredovalo oštećenje očnog nerva.⁵⁷² Zbog toga LASIK može biti relativna kontraindikacija kod ovih pacijenata, posebno nakon trabekulektomije, ali fotorefraktivna keratektomija može biti moguća. Kod pacijenata koji su agresivno tretirani topikalnim kortikosteroidima u cilju lečenja difuznog lamelarnog keratitisa moguće je postoperativno nakupljanje tečnosti na stromalnom interfejsu što rezultira privremenim lažno niskim vrednostima aplanacionog pritiska. Ovi pacijenti zapravo mogu imati neprimećenu elevaciju IOP-a izazvanu kortikosteroidima. Suprotno, povišen IOP može biti udružen sa stromalnim keratitisom, stanjem poznatim kao intralamelarni stromalni keratitis izazvan pritiskom. Ovo može biti izazvano skokom pritiska zbog upotrebe kortikosteroida, što može biti udruženo s nakupljanjem tečnosti u interfejsu i voditi ka potcenjivanju IOP-a.^{574, 575} Zapaljenje se povlači kako se IOP smanjuje upotrebom antiglaukomne terapije.

Pacijenti s glaukomskom optičkom neuropatijom kod kojih se razmatra implantacija multifokalnih intraokularnih sočiva treba da budu upoznati s rizikom smanjenja kontrastne senzitivnosti⁵⁷⁶ (*III, dobar kvalitet, snažna preporuka*). Važno je preoperativno uraditi bazična snimanja stanja očnog nerva i procenu vidnog polja da bi se olakšalo kasnije zbrinjavanje glaukoma. Ako su dijagnoza ili zbrinjavanje glaukoma pod znakom pitanja, ili stanje ne reaguje na terapiju, treba razmotriti konsultaciju s iskusnim subspecijalistom glaukomatologom ili mu uputiti pacijenta. Pacijente sa znatnim oštećenjem vida ili slepilom treba ohrabriti i uputiti na odgovarajuće socijalne i programe za rehabilitaciju vida.⁵⁷⁷ Više informacija o rehabilitaciji vida uključujući i materijal za pacijente dostupno je na www.aao.org/smart-sight-low-vision.

SOCIOEKONOMSKA RAZMATRANJA

Trenutno širom sveta ima više od 61 milion osoba s glaukomom; okvirno 45 miliona s OAG, a 16 miliona s POAG.⁹ Imajući u vidu da prevalenca glaukoma raste znatno s godinama a ljudi žive duže, procenjeno je da će do 2020. godine broj ljudi s glaukomom biti skoro 80 miliona⁹, a 112 miliona do 2040.⁵⁷⁸ To je značajan teret kako za pojedinca, tako i za društvo.⁵⁷⁹

Na individualnom nivou pacijenta istraživanja su pokazala da glaukom ima dramatičan uticaj na kvalitet života. Poznato je da se pacijenti s glaukomom bore sa svakodnevnim aktivnostima kao što su čitanje, šetanje i vožnja.⁵⁸⁰ Mogućnost ovih aktivnosti slabi s pogoršanjem glaukoma i povećavanjem ozbiljnosti bolesti kao i kad su oba oka zahvaćena. Studije navode da pacijenti s glaukomom imaju tri puta veći rizik od pada u prethodnih 12 meseci i šest puta veći rizik od automobilskih nesreća u prethodnih pet godina u poređenju s kontrolama.⁵⁸¹ Kvalitet života je kompromitovan kod ovih pacijenata u svim stadijumima glaukoma čak i na samom početku.⁵⁸² Troškovi lečenja hroničnih bolesti kao što je glaukom se mogu podeliti na direktne medicinske troškove, direktne nemedicinske troškove i indirektno troškove. Direktni troškovi uključuju troškove posete oftalmologu, dodatne testove i medicinske i hirurške intervencije. Jedna studija je procenila da se približno tri milijarde američkih dolara godišnje potroši na direktne medicinske troškove.⁵⁸³ Direktni nemedicinski troškovi (npr. troškovi prevoza do lekara ili za kućnu posetu) i indirektni troškovi (npr. gubitak produktivnosti pacijenta ili staratelja) mogu mnogo teže da se kvantifikuju, ali su veoma značajni. Koristeći podatke iz zdravstvene zaštite i Markovljev model, jedna studija je procenila da su prosečni direktni i indirektni medicinski troškovi za pacijente s glaukomom 1.688 dolara viši tokom života nego kod drugih pacijenata koji nemaju ovo stanje.⁵⁸⁴ Troškovi glaukoma su pod uticajem ozbiljnosti bolesti. Jedna studija odredila je prosečne godišnje direktne medicinske troškove za pacijente s ranim glaukomom, uznapredovalim glaukomom i krajnim stadijumom glaukoma i oni su redom 623 \$, 1915 \$ i 2511 \$.⁵⁸⁵ Među pacijentima s ranim glaukomom najveći deo troškova je usmeren na lekove.⁵⁸⁶ Kod onih s uznapredovalom bolešću dominiraju indirektni troškovi kao što su troškovi za kućnu zdravstvenu negu i rehabilitaciju.^{587,588}

Više studija ocenilo je isplativost skrininga glaukoma i terapiju pacijenata s okularnom hipertenzijom i glaukomom. Jedna studija ispitala je isplativost lečenja svih pacijenata s okularnom hipertenzijom i utvrdila je da takva strategija nije isplativa na osnovu standarda isplativosti koje je postavila Svetska zdravstvena organizacija.⁵⁸⁹ Druga studija odredila je da je terapija podgrupe pacijenata s okularnom hipertenzijom čiji je IOP bio 24 mmHg i veći i onih koji su imali najmanje 2% godišnjeg rizika za razvoj glaukoma bila isplativa.⁵⁹⁰ Koristeći kompjuterski model, istraživači su pronašli da je terapija pacijenata s dijagnozom glaukoma bila visoko isplativa prilikom optimističkih procena o efikasnosti terapije i isplativa prilikom konzervativnijih procena o efikasnosti terapije.⁵⁹¹ Druge studije poredile su isplativost korišćenja različitih terapijskih modaliteta. Jedna studija utvrdila je da su i upotreba generičkih prostaglandinskih analoga i laserske trabekuloplastike efikasna terapijska strategija za pacijente s ranim glaukomom.⁵⁹² Upotreba generičkih prostaglandinskih analoga pokazala se kao efikasnija terapijska opcija u poređenju s laserskom trabekuloplastikom ako se pretpostavlja da je pridržavanje terapije optimalno. Ipak, ako se pretpostavi manje optimističko pridržavanje terapije, laserska trabekuloplastika ima veću vrednost u poređenju s prostaglandinskim analogima. Studije koje su u toku ispituju isplativost različitih incizionih hirurških procedura kod glaukoma (npr. trabekulektomija vs implantacija drenažnog šanta) i neke od novijih minimalno invazivnih hirurških procedura.⁵⁹³

Kad se razmatra ekonomski teret glaukoma, važno je znati da glaukom pogađa neproporcionalno velik broj rasnih manjina. Zapravo, glaukom je vodeći uzrok slepila među crncima, a studije su pokazale veći rizik od glaukoma među Latinoamerikancima i azijskim Amerikancima u poređenju s nehispano belcima. Različite studije su primetile razlike u korišćenju oftalmoloških usluga među rasnim manjinama. Studije su pokazale da je manja verovatnoća da crnci idu na oftalmološka ispitivanja u poređenju s belcima,^{594, 595} imaju nižu stopu urađenih vidnih polja u godini pre urađene glaukomske hirurgije u poređenju s belcima⁵⁹⁶ i imaju nižu stopu korišćenja medikamentnih i hirurških glaukomskih procedura.⁵⁹⁷ Novije studije pokazale su da uprkos tome što imaju zdravstveno osiguranje, Latinoamerikanci mnogo ređe idu na monitoring glaukoma u poređenju s belcima.⁵⁹⁸ Srećom, 2000. godine Zavod za zdravstvenu zaštitu počeo je da obezbeđuje sredstva za skrining glaukoma za pacijente sa sledećim faktorima rizika: istorija glaukoma u porodici, istorija dijabetesa, afroamerička etnička pripadnost i osobe preko 50 godina starosti ili latinoamerička pripadnost i osobe preko 65 godina starosti.¹⁷³ Usvajanjem zakona o pristupačnoj zaštiti i drugih novih reformi zdravstvene zaštite osiguraće se da rasne manjine i pacijenti u nepovoljnom socioekonomskom položaju imaju adekvatan pristup oftalmološkim uslugama i da dobiju odgovarajuću negu, u skladu s preporučenim smernicama kliničke prakse.



REFERENCE

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Annex B: key to evidence statements and grades of recommendations. In: SIGN 50: A Guideline Developer's Handbook. 2008 edition, revised 2011. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Available at: www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html. Accessed June 26, 2015.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
3. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 4. Comparison of treatment outcomes within race. Seven-year results. *Ophthalmology* 1998;105:1146-64.
4. Jonas JB, Budde WM, Panda-Jonas S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Surv Ophthalmol* 1999;43:293-320.
5. Morgan JE, Boutsoukli I, Rajkumar KN, et al. The accuracy of the inferior>superior>nasal>temporal neuroretinal rim area rule for diagnosing glaucomatous optic disc damage. *Ophthalmology* 2012; 119:723-30.
6. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol* 2002;86:238-42.
7. Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1994;101:1851-5.
8. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:701-13; discussion 829-30.
9. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006;90:262-7.
10. Friedman DS, Wolfs RC, O'Colmain BJ, et al, Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of open-angle glaucoma among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004;122:532-8.
11. Klein BE, Klein R. Projected prevalences of age-related eye diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:ORSF14-7.
12. Vajaranant TS, Wu S, Torres M, Varma R. The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States: demographic and geographic changes from 2011 to 2050. *Am J Ophthalmol* 2012;154:303-14.
13. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in east Baltimore. *N Engl J Med* 1991;325:1412-7.
14. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1439-48.
15. Stein JD, Kim DS, Niziol LM, et al. Differences in rates of glaucoma among Asian Americans and other racial groups, and among various Asian ethnic groups. *Ophthalmology* 2011;118:1031-7.
16. Tielsch JM, Sommer A, Katz J, et al. Racial variations in the prevalence of primary open-angle glaucoma: The Baltimore Eye Survey. *JAMA* 1991;266:369-74.
17. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study: prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1994;112:821-9.
18. Quigley HA, West SK, Rodriguez J, et al. The prevalence of glaucoma in a population-based study of Hispanic subjects: Proyecto VER. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1819-26.
19. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:1661-9.
20. Wensor MD, McCarty CA, Stanislavsky YL, et al. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 1998;105:733-9.
21. Klein BE, Klein R, Sponsel WE, et al. Prevalence of glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1499-504.
22. Coffey M, Reidy A, Wormald R, et al. Prevalence of glaucoma in the west of Ireland. *Br J Ophthalmol* 1993;77:17-21.
23. Gordon MO, Beiser JA, Brandt JD, et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:714-20; discussion 829-30.
24. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans: the Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1090-5.
25. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al, Barbados Eye Studies Group. Incidence of open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol* 2001;119:89-95.
26. Le A, Mukesh BN, McCarty CA, Taylor HR. Risk factors associated with the incidence of open-angle glaucoma: the visual impairment project. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3783-9.
27. Leibowitz HM, Krueger DE, Mauger LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24:335-610.
28. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al, European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2007;114:3-9.
29. Armaly MF, Krueger DE, Mauger L, et al. Biostatistical analysis of the collaborative glaucoma study: I. Summary report of the risk factors for glaucomatous visual-field defects. *Arch Ophthalmol* 1980;98:2163-71.
30. Mason RP, Kosoko O, Wilson MR, et al. National survey of the prevalence and risk factors of glaucoma in St. Lucia, West Indies. Part I. Prevalence findings. *Ophthalmology* 1989;96:1363-8.
31. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al, BESs Study Group. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2008;115:85-93.
32. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108:1779-88.
33. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment. *Arch Ophthalmol* 1995;113:216-21.
34. Leske MC, Connell AM, Wu SY, et al. Risk factors for open-angle glaucoma. The Barbados Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:918-24.
35. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology* 1997;104:712-8.
36. Chopra V, Varma R, Francis BA, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Type 2 diabetes mellitus and the risk of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:227-32.
37. Bonovas S, Peponis V, Filioussi K. Diabetes mellitus as a risk factor for primary open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:609-14.
38. Zhao D, Cho J, Kim MH, et al. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2015;122:72-8.
39. Mitchell P, Hourihan F, Sandbach J, Wang JJ. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1999;106:2010-5.
40. Grodum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:560-6.
41. Xu L, Wang Y, Wang S, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114:216-20.
42. Drance SM, Fairclough M, Butler DM, Kottler MS. The importance of disc hemorrhage in the prognosis of chronic open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1977;95:226-8.
43. Diehl DL, Quigley HA, Miller NR, et al. Prevalence and significance of optic disc hemorrhage in a longitudinal study of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1990;108:545-50.
44. Airaksinen PJ, Mustonen E, Alanko HI. Optic disc haemorrhages precede retinal nerve fibre layer defects in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1981;59:627-41.
45. Siegner SW, Netland PA. Optic disc hemorrhages and progression of glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1014-24.
46. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al, Ocular Hypertension Treatment Study Group. Detection and prognostic significance of optic disc hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2006;113:2137-43.
47. Gordon MO, Torri V, Miglior S, et al, Ocular Hypertension Treatment Study Group, European Glaucoma Prevention Study Group. Validated prediction model for the development of primary open angle glaucoma in individuals with ocular hypertension. *Ophthalmology* 2007;114:10-9.
48. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology* 2001;108:1966-72.
49. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-97.
50. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:498-505.
51. Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch*

Ophthalmol 2003;121:48-56.

52. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1268-79.
53. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
54. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1295-304.
55. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Coleman AL, et al. Predictive factors for glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology* 2004;111:1627-35.
56. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, et al. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9:134-42.
57. Caprioli J, Coleman AL. Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressures in the advanced glaucoma intervention study. *Ophthalmology* 2008;115:1123-9.
58. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Predictors of long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-72.
59. Nouri-Mahdavi K, Medeiros FA, Weinreb RN. Fluctuation of intraocular pressure as a predictor of visual field progression. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1168-9; author reply 1169-70.
60. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A. Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2007;114:205-9.
61. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Prevalence of glaucoma and intraocular pressure distribution in a defined population: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 1998;105:209-15.
62. Jay JL, Murray SB. Early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1988;72:881-9.
63. Jay JL, Allan D. The benefit of early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma relative to severity of disease. *Eye* 1989;3 (Pt 5):528-35.
64. Migdal C, Gregory W, Hitchings R. Long-term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1994;101:1651-6; discussion 1657.
65. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW, et al, CIGTS Study Group. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108:1943-53.
66. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology* 2004;111:651-64.
67. Friedman DS, Jampel HD, Munoz B, West SK. The prevalence of open-angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1625-30.
68. De Moraes CG, Juthani VJ, Liebmann JM, et al. Risk factors for visual field progression in treated glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2011;129:562-8.
69. De Moraes CG, Liebmann JM, Greenfield DS, et al, Low-pressure Glaucoma Treatment Study Group. Risk factors for visual field progression in the low-pressure glaucoma treatment study. *Am J Ophthalmol* 2012;154:702-11.
70. Wolfs RC, Klaver CC, Ramrattan RS, et al. Genetic risk of primary open-angle glaucoma. Populationbased familial aggregation study. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1640-5.
71. Doshi V, Ying-Lai M, Azen SP, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:639-47.
72. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, et al. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol* 1994;112:69-73.
73. Rotchford AP, Johnson GJ. Glaucoma in Zululand: a population-based cross-sectional survey in a rural district in South Africa. *Arch Ophthalmol* 2002;120:471-8.
74. Rotchford AP, Kirwan JF, Muller MA, et al. Temba glaucoma study: a population-based cross-sectional survey in urban South Africa. *Ophthalmology* 2003;110:376-82.
75. Shah S, Chatterjee A, Mathai M, et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. *Ophthalmology* 1999;106:2154-60.
76. Whitacre MM, Stein RA, Hassanein K. The effect of corneal thickness on applanation tonometry. *Am J Ophthalmol* 1993;115:592-6.
77. Goldmann H, Schmidt T. Applanation tonometry [in German]. *Ophthalmologica* 1957;134:221-42.
78. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1975;53:34-43.
79. Stodtmeister R. Applanation tonometry and correction according to corneal thickness. *Acta Ophthalmol Scand* 1998;76:319-24.
80. Doughty MJ, Zaman ML. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. *Surv Ophthalmol* 2000;44:367-408.
81. Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM, et al. Corneal thickness as a risk factor for visual field loss in patients with preperimetric glaucomatous optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:805-13.
82. Aghaian E, Choe JE, Lin S, Stamper RL. Central corneal thickness of Caucasians, Chinese, Hispanics, Filipinos, African Americans, and Japanese in a glaucoma clinic. *Ophthalmology* 2004;111:2211-9.
83. Hahn S, Azen S, Ying-Lai M, Varma R, Los Angeles Latino Eye Study Group. Central corneal thickness in Latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1508-12.
84. Chua J, Tham YC, Liao J, et al. Ethnic differences of intraocular pressure and central corneal thickness: the Singapore Epidemiology of Eye Diseases study. *Ophthalmology* 2014;121:2013-22.
85. Torres RJ, Jones E, Edmunds B, et al. Central corneal thickness in Northwestern American Indians/Alaskan Natives and comparison with White and African-American persons. *Am J Ophthalmol* 2008;146:747-51.
86. Shimmyo M, Ross AJ, Moy A, Mostafavi R. Intraocular pressure, Goldmann applanation tension, corneal thickness, and corneal curvature in Caucasians, Asians, Hispanics, and African Americans. *Am J Ophthalmol* 2003;136:603-13.
87. Orssengo GJ, Pye DC. Determination of the true intraocular pressure and modulus of elasticity of the human cornea in vivo. *Bull Math Biol* 1999;61:551-72.
88. Dueker DK, Singh K, Lin SC, et al. Corneal thickness measurement in the management of primary open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1779-87.
89. Francis BA, Varma R, Chopra V, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Intraocular pressure, central corneal thickness, and prevalence of open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008;146:741-6.
90. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:146-55.
91. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, et al. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol* 2006;141:868-75.
92. Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013;120:1533-40.
93. De Moraes CV, Hill V, Tello C, et al. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* 2012;21:209-13.
94. Shin J, Kim TW, Park SJ, et al. Changes in biomechanical properties of the cornea and intraocular pressure after myopic laser in situ keratomileusis using a femtosecond laser for flap creation determined using ocular response analyzer and Goldmann applanation tonometry. *J Glaucoma* 2015;24:195-201.
95. Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, et al. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry. *Am J Ophthalmol* 2007;143:39-47.
96. Kirwan C, O'Keefe M. Measurement of intraocular pressure in LASIK and LASEK patients using the Reichert Ocular Response Analyzer and Goldmann applanation tonometry. *J Refract Surg* 2008;24:366-70.
97. Qazi MA, Sanderson JP, Mahmoud AM, et al. Postoperative changes in intraocular pressure and corneal biomechanical metrics Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1774-88.
98. Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, et al. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology* 2000;107:1287-93.
99. Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2872-7.
100. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, et al. Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* 2014;121:2004-12.
101. Topouzis F, Wilson MR, Harris A, et al. Association of open-angle glaucoma with perfusion pressure status in the Thessaloniki Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2013;155:843-51.
102. Khawaja AP, Crabb DP, Jansoni NM. The role of ocular perfusion pressure in glaucoma cannot be studied with multivariable regression analysis applied to surrogates. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4619-20.

103. Dielemans I, de Jong PT, Stolk R, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and diabetes mellitus in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1996;103:1271-5.
104. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, et al. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology* 2006;113:1081-6.
105. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, et al. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma?: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 2006;113:1827-31.
106. Klein BE, Klein R, Jensen SC. Open-angle glaucoma and older-onset diabetes: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1994;101:1173-7.
107. Nakamura M, Kanamori A, Negi A. Diabetes mellitus as a risk factor for glaucomatous optic neuropathy. *Ophthalmologica* 2005;219:1-10.
108. Vijaya L, George R, Paul PG, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4461-7.
109. Wong TY, Klein BE, Klein R, et al. Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population. *Ophthalmology* 2003;110:211-7.
110. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R, et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind comprehensive eye survey. *Ophthalmology* 2003;110:1484-90.
111. Suzuki Y, Iwase A, Araie M, et al. Risk factors for open-angle glaucoma in a Japanese population: the Tajimi Study. *Ophthalmology* 2006;113:1613-7.
112. Wu SY, Nemesure B, Leske MC. Glaucoma and myopia. *Ophthalmology* 2000;107:1026-7.
113. Kuzin AA, Varma R, Reddy HS, et al. Ocular biometry and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2010;117:1713-19.
114. Wang J, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma?: findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1997;104:1714-19.
115. Broadway DC, Drance SM. Glaucoma and vasospasm. *Br J Ophthalmol* 1998;82:862-70.
116. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, et al. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;129:102-4.
117. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al, Low-Pressure Glaucoma Study Group. The Low-pressure Glaucoma Treatment Study (LoGTS) study design and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 2005;112:376-85.
118. Drance S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;131:699-708.
119. Park HY, Park SH, Park CK. Central visual field progression in normal-tension glaucoma patients with autonomic dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:2557-63.
120. Nguyen BN, Vingrys AJ, McKendrick AM. The effect of duration post-migraine on visual electrophysiology and visual field performance in people with migraine. *Cephalalgia* 2014;34:42-57.
121. Bulpitt CJ, Hodes C, Everitt MG. Intraocular pressure and systemic blood pressure in the elderly. *Br J Ophthalmol* 1975;59:717-20.
122. Dielemans I, Vingerling JR, Algra D, et al. Primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, and systemic blood pressure in the general elderly population: the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:54-60.
123. Wilson MR, Hertzmark E, Walker AM, et al. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1066-71.
124. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The relationship between components of metabolic syndrome and open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2011;118:1318-26.
125. Tan GS, Wong TY, Fong CW, Aung T. Diabetes, metabolic abnormalities, and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1354-61.
126. Wormald RP, Basauri E, Wright LA, Evans JR. The African Caribbean Eye Survey: risk factors for glaucoma in a sample of African Caribbean people living in London. *Eye (Lond)* 1994;8 (Pt 3):315-20.
127. Kaimbo Wa Kaimbo D, Missotten L. Risk factors for open-angle glaucoma in 260 black subjects in Congo. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1997;267:29-34.
128. Shiose Y, Kawase Y. A new approach to stratified normal intraocular pressure in a general population. *Am J Ophthalmol* 1986;101:714-21.
129. Wolf S, Arend O, Sponzel WE, et al. Retinal hemodynamics using scanning laser ophthalmoscopy and hemorrheology in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993;100:1561-6.
130. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999;43 (suppl):S10-6.
131. Müskens RP, de Voogd S, Wolfs RC, et al. Systemic antihypertensive medication and incident open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:2221-6.
132. Fleischman D, Allingham RR. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma and other ophthalmic diseases: a review. *Saudi J Ophthalmol* 2013;27:97-106.
133. Berdahl JP, Allingham RR, Johnson DH. Cerebrospinal fluid pressure is decreased in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:763-8.
134. Berdahl JP, Fautsch MP, Stinnett SS, Allingham RR. Intracranial pressure in primary open angle glaucoma, normal tension glaucoma, and ocular hypertension: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:5412-8.
135. Ren R, Jonas JB, Tian G, et al. Cerebrospinal fluid pressure in glaucoma: a prospective study. *Ophthalmology* 2010;117:259-66.
136. Ren R, Zhang X, Wang N, et al. Cerebrospinal fluid pressure in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e142-8.
137. Abegão Pinto L, Vandewalle E, Pronk A, Stalmans I. Intraocular pressure correlates with optic nerve sheath diameter in patients with normal tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:1075-80.
138. Stone EM, Fingert JH, Alward WL, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275:668-70.
139. Rezaie T, Child A, Hitchings R, et al. Adult-onset primary open-angle glaucoma caused by mutations in optineurin. *Science* 2002;295:1077-9.
140. Pasutto F, Keller KE, Weisschuh N, et al. Variants in ASB10 are associated with open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet* 2012;21:1336-49.
141. Burdon KP, Macgregor S, Hewitt AW, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for open angle glaucoma at TMCO1 and CDKN2B-AS1. *Nat Genet* 2011;43:574-8.
142. Hysi PG, Cheng CY, Springelkamp H, et al. Genome-wide analysis of multi-ancestry cohorts identifies new loci influencing intraocular pressure and susceptibility to glaucoma. *Nat Genet* 2014;46:1126-30.
143. Ozel AB, Moroi SE, Reed DM, et al. Genome-wide association study and meta-analysis of intraocular pressure. *Hum Genet* 2014;133:41-57.
144. van Koolwijk LM, Ramdas WD, Ikram MK, et al. Common genetic determinants of intraocular pressure and primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet* 2012;8:e1002611.
145. Gao X, Gauderman WJ, Liu Y, et al. A genome-wide association study of central corneal thickness in Latinos. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:2435-43.
146. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet* 2013;45:155-63.
147. Ulmer M, Li J, Yaspan BL, et al. Genome-wide analysis of central corneal thickness in primary open-angle glaucoma cases in the NEIGHBOR and GLAUGEN consortia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4468-74.
148. Springelkamp H, Hohn R, Mishra A, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel loci that influence cupping and the glaucomatous process. *Nat Commun* 2014;5:4883.
149. Wiggs JL, Yaspan BL, Hauser MA, et al. Common variants at 9p21 and 8q22 are associated with increased susceptibility to optic nerve degeneration in glaucoma. *PLoS Genet* 2012;8:e1002654.
150. Carnes MU, Liu YP, Allingham RR, et al. Discovery and functional annotation of SIX6 variants in primary open-angle glaucoma. *PLoS Genet* 2014;10:e1004372.
151. Loomis SJ, Kang JH, Weinreb RN, et al. Association of CAV1/CAV2 genomic variants with primary open-angle glaucoma overall and by gender and pattern of visual field loss. *Ophthalmology* 2014;121:508-16.
152. Consugar MB, Navarro-Gomez D, Place EM, et al. Panel-based genetic diagnostic testing for inherited eye diseases is highly accurate and reproducible, and more sensitive for variant detection, than exome sequencing. *Genet Med* 2015;17:253-61.
153. American Academy of Ophthalmology. Policy Statement. Recommendations for Genetic Testing of Inherited Eye Diseases. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014. Available at: www.aao.org/guidelines/browse?filter=clinicalstatement. Accessed October 19, 2015.
154. Burr JM, Mowatt G, Hernandez R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007;11:iii-iv, ix-x, 1-190.
155. Hernandez RA, Burr JM, Vale LD. Economic evaluation of screening for open-angle glaucoma. *Int J Technol Assess Health Care* 2008;24:203-11.
156. Klein BE, Klein R, Lee KE. Heritability of risk factors for primary open-angle glaucoma: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:59-62.
157. Duggal P, Klein AP, Lee KE, et al. A genetic contribution to intraocular pressure: the Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:555-60.
158. Mitchell P, Rochtchina E, Lee AJ, Wang JJ. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2002;9:333-45.
159. Coleman AL, Mansberger SL, Wilson MR. Epidemiology of primary open-angle glaucoma. In: Albert DM, Miller JW, Azar DT, Blodi BA, eds. *Albert & Jakobiec's Principles &*

- Practice of Ophthalmology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2008;Chapter 36.
160. Freeman EE, Munoz B, West SK, et al. Glaucoma and quality of life: the Salisbury Eye Evaluation. *Ophthalmology* 2008;115:233-8.
 161. McKean-Cowdin R, Wang Y, Wu J, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Impact of visual field loss on health-related quality of life in glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115:941-8.
 162. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol* 1991;134:1102-10.
 163. Hollows FC, Graham P. Intraocular pressure, glaucoma and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966;50:570-86.
 164. Sommer A. Disabling visual disorders. In: *Public Health and Preventive Medicine*. 12th ed. Norwalk: Appleton-Century-Crofts; 1986:1297-311.
 165. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976;74:532-72.
 166. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP. Standardizing diagnostic procedures. *Am J Ophthalmol* 1975;79:768-75.
 167. Springelkamp H, Lee K, Wolfs RC, et al. Population-based evaluation of retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell layer, and inner plexiform layer as a diagnostic tool for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:8428-38.
 168. Francis BA, Varma R, Vigen C, et al. Population and high-risk group screening for glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:6257-64.
 169. Li G, Fansi AK, Harasymowycz P. Screening for glaucoma using GDx-VCC in a population with ≥ 1 risk factors. *Can J Ophthalmol* 2013;48:279-85.
 170. Anderson DR, Patella VM. *Automated Static Perimetry*. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 1999:10-31, 121-188, 281-282, 317-320.
 171. Quigley HA. Identification of glaucoma-related visual field abnormality with the screening protocol of frequency doubling technology. *Am J Ophthalmol* 1998;125:819-29.
 172. Tatemichi M, Nakano T, Tanaka K, et al, Glaucoma Screening Project (GSP) Study Group. Performance of glaucoma mass screening with only a visual field test using frequency-doubling technology perimetry. *Am J Ophthalmol* 2002;134:529-37.
 173. Centers for Medicare and Medicaid Services. Your Medicare coverage: glaucoma tests. Available at: www.medicare.gov/coverage/glaucoma-tests.html Accessed May 29, 2015.
 174. American Academy of Ophthalmology Preferred Practice Patterns Committee. Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Comprehensive Adult Medical Eye Evaluation*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015. Available at: www.aao.org/ppp.
 175. Svedberg H, Chen E, Hamberg-Nystrom H. Changes in corneal thickness and curvature after different excimer laser photorefractive procedures and their impact on intraocular pressure measurements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:1218-20.
 176. Montes-Mico R, Charman WN. Intraocular pressure after excimer laser myopic refractive surgery. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21:228-35.
 177. Rashad KM, Bahnassy AA. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2001;17:420-7.
 178. Friedman DS, Jampel HD, Lubomski LH, et al. Surgical strategies for coexisting glaucoma and cataract: an evidence based update. *Ophthalmology* 2002;109:1902-13.
 179. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, et al. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2012;119:1826-31.
 180. Gutierrez P, Wilson MR, Johnson C, et al. Influence of glaucomatous visual field loss on health-related quality of life. *Arch Ophthalmol* 1997;115:777-84.
 181. Lee BL, Gutierrez P, Gordon M, et al. The Glaucoma Symptom Scale: a brief index of glaucomaspecific symptoms. *Arch Ophthalmol* 1998;116:861-6.
 182. Parrish RK II, Gedde SJ, Scott IU, et al. Visual function and quality of life among patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1447-55.
 183. Wilson MR, Coleman AL, Yu F, et al. Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire. *Ophthalmology* 1998;105:2112-6.
 184. Aspinall PA, Johnson ZK, Azuara-Blanco A, et al. Evaluation of quality of life and priorities of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1907-15.
 185. Goldberg I, Clement CI, Chiang TH, et al. Assessing quality of life in patients with glaucoma using the Glaucoma Quality of Life-15 (GQL-15) questionnaire. *J Glaucoma* 2009;18:6-12.
 186. Spaeth G, Walt J, Keener J. Evaluation of quality of life for patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2006;141:S3-14.
 187. Bechettille A, Arnould B, Bron A, et al. Measurement of health-related quality of life with glaucoma: validation of the Glau-QoL 36-item questionnaire. *Acta Ophthalmol* 2008;86:71-80.
 188. McKean-Cowdin R, Varma R, Wu J, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of visual field loss and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1013-23.
 189. Ringsdorf L, McGwin G Jr, Owsley C. Visual field defects and vision-specific health-related quality of life in African Americans and whites with glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:414-8.
 190. Varma R, Wu J, Chong K, et al, Los Angeles Latino Eye Study Group. Impact of severity and bilaterality of visual impairment on health-related quality of life. *Ophthalmology* 2006;113:1846-53.
 191. Lisboa R, Chun YS, Zangwill LM, et al. Association between rates of binocular visual field loss and vision-related quality of life in patients with glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:486-94.
 192. Crabb DP, Smith ND, Glen FC, et al. How does glaucoma look?: patient perception of visual field loss. *Ophthalmology* 2013;120:1120-6.
 193. Ramulu PY, West SK, Munoz B, et al. Glaucoma and reading speed: the Salisbury Eye Evaluation project. *Arch Ophthalmol* 2009;127:82-7.
 194. Gracitelli CP, Abe RY, Tatham AJ, et al. Association between progressive retinal nerve fiber layer loss and longitudinal change in quality of life in glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:384-90.
 195. Kohn AN, Moss AP, Podos SM. Relative afferent pupillary defects in glaucoma without characteristic field loss. *Arch Ophthalmol* 1979;97:294-6.
 196. Brown RH, Zilis JD, Lynch MG, Sanborn GE. The afferent pupillary defect in asymmetric glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1987;105:1540-3.
 197. Kerrison JB, Buchanan K, Rosenberg ML, et al. Quantification of optic nerve axon loss associated with a relative afferent pupillary defect in the monkey. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1333-41.
 198. Chang DS, Xu L, Boland MV, Friedman DS. Accuracy of pupil assessment for the detection of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2013;120:2217-25.
 199. Foster PJ, Devereux JG, Alsbirk PH, et al. Detection of gonioscopically occludable angles and primary angle closure glaucoma by estimation of limbal chamber depth in Asians: modified grading scheme. *Br J Ophthalmol* 2000;84:186-92.
 200. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol* 1969;68:626-9.
 201. Barkana Y, Anis S, Liebmann J, et al. Clinical utility of intraocular pressure monitoring outside of normal office hours in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:793-7.
 202. Hasegawa K, Ishida K, Sawada A, et al. Diurnal variation of intraocular pressure in suspected normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2006;50:449-54.
 203. Dinn RB, Zimmerman MB, Shuba LM, et al. Concordance of diurnal intraocular pressure between fellow eyes in primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2007;114:915-20.
 204. Bagga H, Liu JH, Weinreb RN. Intraocular pressure measurements throughout the 24 h. *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:79-83.
 205. Zhang ML, Chon BH, Wang J, et al. Single vs multiple intraocular pressure measurements in glaucoma surgical trials. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:956-62.
 206. Tasman W, Jaeger EA, eds. *Duane's Ophthalmology*. 15th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
 207. Quigley HA, Enger C, Katz J, et al. Risk factors for the development of glaucomatous visual field loss in ocular hypertension. *Arch Ophthalmol* 1994;112:644-9.
 208. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
 209. Lin SC, Singh K, Jampel HD, et al. Optic nerve head and retinal nerve fiber layer analysis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114:1937-49.
 210. Lloyd MJ, Mansberger SL, Fortune BA, et al. Features of optic disc progression in patients with ocular hypertension and early glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22:343-8.
 211. Harizman N, Oliveira C, Chiang A, et al. The ISNT rule and differentiation of normal from glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1579-83.
 212. Hwang YH, Kim YY. Application of the ISNT rule to neuroretinal rim thickness determined using Cirrus HD Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma* 2015;24:503-7.
 213. Johnson CA, Cioffi GA, Liebmann JR, et al. The relationship between structural and functional alterations in glaucoma: a review. *Semin Ophthalmol* 2000;15:221-33.
 214. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, et al. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2009;127:1250-6.
 215. Teng CC, De Moraes CG, Prata TS, et al. The region of largest beta-zone parapapillary atrophy area predicts the location of most rapid visual field progression. *Ophthalmology* 2011;118:2409-13.

216. Harwerth RS, Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Smith EL III. The relationship between nerve fiber layer and perimetry measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:763-73.
217. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:688-710.
218. Miglior S, Torri V, Zeyen T, et al, EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European Glaucoma Prevention Study. *Am J Ophthalmol* 2007;144:266-75.
219. De Moraes CG, Prata TS, Liebmann CA, et al. Spatially consistent, localized visual field loss before and after disc hemorrhage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4727-33.
220. Jeoung JW, Park KH, Kim JM, et al. Optic disc hemorrhage may be associated with retinal nerve fiber loss in otherwise normal eyes. *Ophthalmology* 2008;115:2132-40.
221. Hwang YH, Kim YY, Kim HK, Sohn YH. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after optic disc hemorrhage in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2015;23:547-52.
222. Bengtsson B, Leske MC, Yang Z, Hejli A, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Disc hemorrhages and treatment in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology* 2008;115:2044-8.
223. de Beaufort HC, De Moraes CG, Teng CC, et al. Recurrent disc hemorrhage does not increase the rate of visual field progression. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:839-44.
224. Laemmer R, Nguyen TK, Horn FK, Mardin CY. Morphologic and functional glaucomatous change after occurrence of single or recurrent optic disc hemorrhages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1683-4; author reply 1685.
225. Singh K, Lee BL, Wilson MR, Glaucoma Modified RAND-like Methodology Group. A panel assessment of glaucoma management: modification of existing RAND-like methodology for consensus in ophthalmology. Part II: Results and interpretation. *Am J Ophthalmol* 2008;145:575-81.
226. Quigley HA, Sommer A. How to use nerve fiber layer examination in the management of glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1987;85:254-72.
227. Agudelo LM, Molina CA, Alvarez DL. Changes in intraocular pressure after laser in situ keratomileusis for myopia, hyperopia, and astigmatism. *J Refract Surg* 2002;18:472-4.
228. Manni G, Oddone F, Parisi V, et al. Intraocular pressure and central corneal thickness. *Prog Brain Res* 2008;173:25-30.
229. Ehlers N, Hansen FK. Central corneal thickness in low-tension glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1974;52:740-6.
230. Carbonaro F, Hysi PG, Fahy SJ, et al. Optic disc planimetry, corneal hysteresis, central corneal thickness, and intraocular pressure as risk factors for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2014;157:441-6.
231. Medeiros FA, Weinreb RN. Is corneal thickness an independent risk factor for glaucoma? *Ophthalmology* 2012;119:435-6.
232. Brandt JD, Gordon MO, Gao F, et al, Ocular Hypertension Treatment Study Group. Adjusting intraocular pressure for central corneal thickness does not improve prediction models for primary openangle glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:437-42.
233. Kim JW, Chen PP. Central corneal pachymetry and visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:2126-32.
234. Chauhan BC, Hutchison DM, LeBlanc RP, et al. Central corneal thickness and progression of the visual field and optic disc in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1008-12.
235. Jonas JB, Stroux A, Velten I, et al. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1269-74.
236. Jonas JB, Stroux A, Oberacher-Velten IM, et al. Central corneal thickness and development of glaucomatous optic disk hemorrhages. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1139-41.
237. Stewart WC, Day DG, Jenkins JN, et al. Mean intraocular pressure and progression based on corneal thickness in primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:26-33.
238. Jampel HD, Singh K, Lin SC, et al. Assessment of visual function in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:986-1002.
239. Gordon MO, Kass MA. The Ocular Hypertension Treatment Study: design and baseline description of the participants. *Arch Ophthalmol* 1999;117:573-83.
240. Keltner JL, Johnson CA, Quigg JM, et al. Ocular Hypertension Treatment Study Group. Confirmation of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1187-94.
241. Keltner JL, Johnson CA, Levine RA, et al. Normal visual field test results following glaucomatous visual field end points in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1201-6.
242. Delgado MF, Nguyen NT, Cox TA, et al. Automated perimetry: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002;109:2362-74.
243. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:7325-31.
244. Tafreshi A, Sample PA, Liebmann JM, et al. Visual function-specific perimetry to identify glaucomatous visual loss using three different definitions of visual field abnormality. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1234-40.
245. van der Schoot J, Reus NJ, Colen TP, Lemij HG. The ability of short-wavelength automated perimetry to predict conversion to glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117:30-4.
246. Johnson CA, Samuels SJ. Screening for glaucomatous visual field loss with frequency-doubling perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:413-25.
247. Cello KE, Nelson-Quigg JM, Johnson CA. Frequency doubling technology perimetry for detection of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2000;129:314-22.
248. Medeiros FA, Sample PA, Weinreb RN. Frequency doubling technology perimetry abnormalities as predictors of glaucomatous visual field loss. *Am J Ophthalmol* 2004;137:863-71.
249. Meira-Freitas D, Tatham AJ, Lisboa R, et al. Predicting progression of glaucoma from rates of frequency doubling technology perimetry change. *Ophthalmology* 2014;121:498-507.
250. Landers JA, Goldberg I, Graham SL. Detection of early visual field loss in glaucoma using frequencydoubling perimetry and short-wavelength automated perimetry. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1705-10.
251. Demirel S, Johnson CA. Incidence and prevalence of short wavelength automated perimetry deficits in ocular hypertensive patients. *Am J Ophthalmol* 2001;131:709-15.
252. Chong GT, Lee RK. Glaucoma versus red disease: imaging and glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:79-88.
253. Shaffer RN, Ridgway WL, Brown R, Kramer SG. The use of diagrams to record changes in glaucomatous disks. *Am J Ophthalmol* 1975;80:460-4.
254. Coleman AL, Sommer A, Enger C, et al. Interobserver and intraobserver variability in the detection of glaucomatous progression of the optic disc. *J Glaucoma* 1996;5:384-9.
255. Iester M, De Ferrari R, Zanini M. Topographic analysis to discriminate glaucomatous from normal optic nerve heads with a confocal scanning laser: new optic disk analysis without any observer input. *Surv Ophthalmol* 1999;44 Suppl 1:S33-40.
256. Watkins RJ, Broadway DC. Intraobserver and interobserver reliability indices for drawing scanning laser ophthalmoscope optic disc contour lines with and without the aid of optic disc photographs. *J Glaucoma* 2005;14:351-7.
257. Jampel HD, Friedman D, Quigley H, et al. Agreement among glaucoma specialists in assessing progressive disc changes from photographs in open-angle glaucoma patients. *Am J Ophthalmol* 2009;147:39-44.
258. Gaasterland DE, Blackwell B, Dally LG, et al, Advanced Glaucoma Intervention Study Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 10. Variability among academic glaucoma subspecialists in assessing optic disc notching. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2001;99:177-84; discussion 184-5.
259. Alencar LM, Bowd C, Weinreb RN, et al. Comparison of HRT-3 glaucoma probability score and subjective stereophotograph assessment for prediction of progression in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1898-906.
260. Baraibar B, Sanchez-Cano A, Pablo LE, Honrubia FM. Preperimetric glaucoma assessment with scanning laser polarimetry (GDx VCC): analysis of retinal nerve fiber layer by sectors. *J Glaucoma* 2007;16:659-64.
261. Lalezary M, Medeiros FA, Weinreb RN, et al. Baseline optical coherence tomography predicts the development of glaucomatous change in glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 2006;142:576-82.
262. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;122:827-37.
263. Weinreb RN, Zangwill LM, Jain S, et al., OHTS CSLO Ancillary Study Group. Predicting the onset of glaucoma: the confocal scanning laser ophthalmology ancillary study to the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2010;117:1674-83.
264. Meier KL, Greenfield DS, Hilmantel G, et al. Special commentary: Food and Drug Administration and American Glaucoma Society co-sponsored workshop: the validity, reliability, and usability of glaucoma imaging devices. *Ophthalmology* 2014;121:2116-23.
265. Leung CK. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:104-11.
266. Kotowski J, Wollstein G, Ishikawa H, Schuman JS. Imaging of the optic nerve and retinal nerve fiber layer: an essential part of glaucoma diagnosis and monitoring. *Surv Ophthalmol* 2014;59:458-67.
267. Miglior S, Zeyen T, Pfeiffer N, et al, European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* 2005;112:366-

- 75.
268. Chauhan BC, McCormick TA, Nicoleta MT, LeBlanc RP. Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma: comparison of scanning laser tomography with conventional perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1492-9.
269. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al. Optical coherence tomography longitudinal evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:464-70.
270. Higginbotham EJ, Gordon MO, Beiser JA, et al, Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: topical medication delays or prevents primary open-angle glaucoma in African American individuals. *Arch Ophthalmol* 2004;122:813-20.
271. Jay JL, Allan D. The benefit of early trabeculectomy versus conventional management in primary open angle glaucoma relative to severity of disease. *Eye (Lond)* 1989;3 (Pt 5):528-35.
272. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT) and Glaucoma Laser Trial Follow-up Study: 7. Results. *Am J Ophthalmol* 1995;120:718-31.
273. Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the Fluorouracil Filtering Surgery Study. *Am J Ophthalmol* 1996;121:349-66.
274. Odberg T. Visual field prognosis in advanced glaucoma. *Acta Ophthalmol* 1987;65 (suppl):27-9.
275. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:51-5.
276. Kolker AE. Visual prognosis in advanced glaucoma: a comparison of medical and surgical therapy for retention of vision in 101 eyes with advanced glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1977;75:539-55.
277. Quigley HA, Maumenee AE. Long-term follow-up of treated open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1979;87:519-25.
278. Greve EL, Dake CL, Klaver J, Mutsaerts E. Ten year prospective follow-up of a glaucoma operation. The double flap Scheie in primary open angle glaucoma. In: Greve EL, Leydhecker W, Raitta C, eds. *Second European Glaucoma Symposium, Helsinki 1984*. Dordrecht, Netherlands: Dr. W Junk; 1985.
279. Werner EB, Drance SM, Schulzer M. Trabeculectomy and the progression of glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1977;95:1374-7.
280. Kidd MN, O'Connor M. Progression of field loss after trabeculectomy: a five-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 1985;69:827-31.
281. Rollins D, Drance S. Five-year follow-up of trabeculectomy in the management of chronic open-angle glaucoma. In: *New Orleans Acad Ophthalmol, Symposium on Glaucoma; 1981*:295-300.
282. Chandler PA. Long-term results in glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol* 1960;49:221-46.
283. Abedin S, Simmons RJ, Grant WM. Progressive low-tension glaucoma: treatment to stop glaucomatous cupping and field loss when these progress despite normal intraocular pressure. *Ophthalmology* 1982;89:1-6.
284. Fiscella RG, Green A, Patuszynski DH, Wilensky J. Medical therapy cost considerations for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:18-25.
285. Nelson P, Aspinall P, Papasouliotis O, et al. Quality of life in glaucoma and its relationship with visual function. *J Glaucoma* 2003;12:139-50.
286. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:569-73.
287. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma* 1997;6:133-8.
288. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2014;59:615-26.
289. Weinreb RN, Brandt JD, Garway-Heath D, Medeiros FA, eds. *Intraocular Pressure. World Glaucoma Association Consensus Series - 4*. The Netherlands: Kugler Publications; 2007.
290. Whitson JT. Glaucoma: a review of adjunctive therapy and new management strategies. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:3237-49.
291. McKinnon SJ, Goldberg LD, Peebles P, et al. Current management of glaucoma and the need for complete therapy. *Am J Manag Care* 2008;14:S20-7.
292. Stewart WC, Konstas AG, Nelson LA, Kruff B. Meta-analysis of 24-hour intraocular pressure studies evaluating the efficacy of glaucoma medicines. *Ophthalmology* 2008;115:1117-22.
293. Bhosle MJ, Reardon G, Camacho FT, et al. Medication adherence and health care costs with the introduction of latanoprost therapy for glaucoma in a Medicare managed care population. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:100-11.
294. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, et al. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:271-9.
295. van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85.
296. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:1243-9.
297. Shuba LM, Doan AP, Maley MK, et al. Diurnal fluctuation and concordance of intraocular pressure in glaucoma suspects and normal tension glaucoma patients. *J Glaucoma* 2007;16:307-12.
298. Piltz J, Gross R, Shin DH, et al. Contralateral effect of topical beta-adrenergic antagonists in initial one-eyed trials in the ocular hypertension treatment study. *Am J Ophthalmol* 2000;130:441-53.
299. Realini T, Fechtner RD, Atreides SP, Gollance S. The unocular drug trial and second-eye response to glaucoma medications. *Ophthalmology* 2004;111:421-6.
300. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology* 2005;112:863-8.
301. Khouri AS, Realini T, Fechtner RD. Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. *Drugs Aging* 2007;24:1007-16.
302. Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol* 1984;102:551-3.
303. Nordstrom BL, Friedman DS, Mozaffari E, et al. Persistence and adherence with topical glaucoma therapy. *Am J Ophthalmol* 2005;140:598-606.
304. Friedman DS, Quigley HA, Gelb L, et al. Using pharmacy claims data to study adherence to glaucoma medications: methodology and findings of the Glaucoma Adherence and Persistency Study (GAPS). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:5052-7.
305. Schwartz GF, Reardon G, Mozaffari E. Persistency with latanoprost or timolol in primary open-angle glaucoma suspects. *Am J Ophthalmol* 2004;137:S13-6.
306. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, et al. Adherence with topical glaucoma medication monitored electronically the Travatan Dosing Aid study. *Ophthalmology* 2009;116:191-9.
307. Robin AL, Novack GD, Covert DW, et al. Adherence in glaucoma: objective measurements of oncedaily and adjunctive medication use. *Am J Ophthalmol* 2007;144:533-40.
308. Tsai JC. A comprehensive perspective on patient adherence to topical glaucoma therapy. *Ophthalmology* 2009;116:S30-6.
309. Stone JL, Robin AL, Novack GD, et al. An objective evaluation of eyedrop instillation in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2009;127:732-6.
310. Aptel F, Masset H, Burillon C, et al. The influence of disease severity on quality of eye-drop administration in patients with glaucoma or ocular hypertension [letter]. *Br J Ophthalmol* 2009;93:700-1.
311. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
312. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database of Syst Rev* 2002, Issue 2. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.
313. Department of Health & Human Services Centers for Medicare & Medicaid Services. Early refill edits on topical ophthalmic products [memorandum]. June 2, 2010. Available at: www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/Downloads/MemoEarlyRefillOph_060210.pdf. Accessed May 29, 2015.
314. Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT, et al. The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1089-94.
315. Johnson SM, Martinez M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol* 2001;45:449-54.
316. Razeghinejad MR, Tania Tai TY, Fudenberg SJ, Katz LJ. Pregnancy and glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2011;56:324-35.
317. Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25:93-7.
318. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. FDA background package for meeting of Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (DSaRM): management of drug related teratogenic risk - day one. December 12, 2012:11-13. Available at: www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM331163.pdf. Accessed May 29, 2015.
319. De Santis M, Lucchese A, Carducci B, et al. Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol* 2004;138:305-6.
320. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132:e796-809.
321. McIlraith I, Strasfeld M, Colev G, Hutnik CM. Selective laser trabeculoplasty as initial and adjunctive treatment for open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:124-30.

322. Katz LJ, Steinmann WC, Kabir A, et al. Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial. *J Glaucoma* 2012;21:460-8.
323. Samples JR, Singh K, Lin SC, et al. Laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118:2296-302.
324. American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course Subcommittee. Basic and Clinical Science Course. Section 10: Glaucoma, 2015-2016. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2015:180-3.
325. Brancato R, Carassa R, Trabucchi G. Diode laser compared with argon laser for trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1991;112:50-5.
326. Chung PY, Schuman JS, Netland PA, et al. Five-year results of a randomized, prospective, clinical trial of diode vs argon laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998;126:185-90.
327. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT): 2. Results of argon laser trabeculoplasty versus topical medicines. *Ophthalmology* 1990;97:1403-13.
328. Spaeth GL, Baez KA. Argon laser trabeculoplasty controls one third of cases of progressive, uncontrolled, open angle glaucoma for 5 years. *Arch Ophthalmol* 1992;110:491-4.
329. Schwartz AL, Love DC, Schwartz MA. Long-term follow-up of argon laser trabeculoplasty for uncontrolled open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1482-4.
330. Krupin T, Patkin R, Kurata FK, et al. Argon laser trabeculoplasty in black and white patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1986;93:811-6.
331. Shingleton BJ, Richter CU, Dharma SK, et al. Long-term efficacy of argon laser trabeculoplasty. A 10-year follow-up study. *Ophthalmology* 1993;100:1324-9.
332. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, Poryzees E. The effect of repeating full-circumference argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg* 1984;15:41-3.
333. Brown SV, Thomas JV, Simmons RJ. Laser trabeculoplasty re-treatment. *Am J Ophthalmol* 1985;99:8-10.
334. Richter CU, Shingleton BJ, Bellows AR, et al. Retreatment with argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1987;94:1085-9.
335. Weber PA, Burton GD, Epitropoulos AT. Laser trabeculoplasty retreatment. *Ophthalmic Surg* 1989;20:702-6.
336. Feldman RM, Katz LJ, Spaeth GL, et al. Long-term efficacy of repeat argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1991;98:1061-5.
337. Jorizzo PA, Samples JR, Van Buskirk EM. The effect of repeat argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1988;106:682-5.
338. Reynolds AC, Skuta GL. Current Trends and Challenges in Glaucoma Care. Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists. Module 6. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008:2.
339. Ramulu PY, Corcoran KJ, Corcoran SL, Robin AL. Utilization of various glaucoma surgeries and procedures in Medicare beneficiaries from 1995 to 2004. *Ophthalmology* 2007;114:2265-70.
340. Rachmiel R, Trope GE, Chipman ML, et al. Laser trabeculoplasty trends with the introduction of new medical treatments and selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma* 2006;15:306-9.
341. Latina MA, Park C. Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions. *Exp Eye Res* 1995;60:359-71.
342. Kramer TR, Noecker RJ. Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes. *Ophthalmology* 2001;108:773-9.
343. Russo V, Barone A, Cosma A, et al. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with uncontrolled open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:429-34.
344. Damji KF, Shah KC, Rock WJ, et al. Selective laser trabeculoplasty v argon laser trabeculoplasty: a prospective randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 1999;83:718-22.
345. Popiela G, Muzyka M, Szelepin L, et al. Use of YAG-Selecta laser and argon laser in the treatment of open angle glaucoma [in Polish]. *Klin Oczna* 2000;102:129-33.
346. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Fejoo J, Castillo A, et al. Selective vs argon laser trabeculoplasty: hypotensive efficacy, anterior chamber inflammation, and postoperative pain. *Eye (Lond)* 2004;18:498-502.
347. Damji KF, Bovell AM, Hodge WG, et al. Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: results from a 1-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1490-4.
348. Best UP, Domack H, Schmidt V. Pressure reduction after selective laser trabeculoplasty with two different laser systems and after argon laser trabeculoplasty--a controlled prospective clinical trial on 284 eyes [in German]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2007;224:173-9.
349. Juzych MS, Chopra V, Baniitt MR, et al. Comparison of long-term outcomes of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:1853-9.
350. Van de Veire S, Zeyen T, Stalmans I. Argon versus selective laser trabeculoplasty. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2006;299:5-10.
351. Nagar M, Ogunyomade A, O'Brart DP, et al. A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1413-7.
352. Hong BK, Winer JC, Martone JF, et al. Repeat selective laser trabeculoplasty. *J Glaucoma* 2009;18:180-3.
353. Avery N, Ang GS, Nicholas S, Wells A. Repeatability of primary selective laser trabeculoplasty in patients with primary open-angle glaucoma. *Int Ophthalmol* 2013;33:501-6.
354. Khouri AS, Lin J, Berezina TL, et al. Repeat selective laser trabeculoplasty can be effective in eyes with initial modest response. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2014;21:205-9.
355. Latina MA, Sibayan SA, Shin DH, et al. Q-switched 532-nm Nd:YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study. *Ophthalmology* 1998;105:2082-8; discussion 2089-90.
356. Harasymowicz PJ, Papamatheakis DG, Latina M, et al. Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1110-3.
357. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT): 2. Results of argon laser trabeculoplasty versus topical medicines. *Ophthalmology* 1990;97:1403-13.
358. Glaucoma Laser Trial Research Group. The Glaucoma Laser Trial (GLT) and glaucoma laser trial follow-up study: 7. Results. *Am J Ophthalmol* 1995;120:718-31.
359. American Academy of Ophthalmology. Policy Statement. Preoperative Assessment: Responsibilities of the Ophthalmologist. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2012. Available at: www.aao.org/guidelines-browse?filter=clinicalstatement. Accessed June 26, 2015.
360. American Academy of Ophthalmology. Policy Statement. An Ophthalmologist's Duties Concerning Postoperative Care. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2012. Available at: www.aao.org/guidelines-browse?filter=clinicalstatement. Accessed June 26, 2015.
361. Robin AL. Argon laser trabeculoplasty medical therapy to prevent the intraocular pressure rise associated with argon laser trabeculoplasty. *Ophthalmic Surg* 1991;22:31-7.
362. Wickham MG, Worthen DM. Argon laser trabeculotomy: long-term follow-up. *Ophthalmology* 1979;86:495-503.
363. Wise JB, Witter SL. Argon laser therapy for open-angle glaucoma. A pilot study. *Arch Ophthalmol* 1979;97:319-22.
364. Schwartz AL, Whitten ME, Bleiman B, Martin D. Argon laser trabecular surgery in uncontrolled phakic open angle glaucoma. *Ophthalmology* 1981;88:203-12.
365. Holmwood PC, Chase RD, Krupin T, et al. Apraclonidine and argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1992;114:19-22.
366. Robin A, Pollack I, House B, Enger C. Effects of ALO 2145 on intraocular pressure following argon laser trabeculotomy. *Arch Ophthalmol* 1987;105:646-50.
367. Barnes SD, Campagna JA, Dirks MS, Doe EA. Control of intraocular pressure elevations after argon laser trabeculoplasty: comparison of brimonidine 0.2% to apraclonidine 1.0%. *Ophthalmology* 1999;106:2033-7.
368. Chen TC. Brimonidine 0.15% versus apraclonidine 0.5% for prevention of intraocular pressure elevation after anterior segment laser surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1707-12.
369. Weinreb RN, Ruderman J, Juster R, Zweig K. Immediate intraocular pressure response to argon laser trabeculoplasty. *Am J Ophthalmol* 1983;95:279-86.
370. Hoskins HD Jr, Hetherington J Jr, Minckler DS, et al. Complications of laser trabeculoplasty. *Ophthalmology* 1983;90:796-9.
371. Alif BE, Shields MB. Early intraocular pressure response to laser trabeculoplasty 180 degrees without apraclonidine versus 360 degrees with apraclonidine. *Ophthalmic Surg* 1991;22:539-42.
372. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, et al. CIGTS Study Investigators. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009;116:200-7.
373. Parrish RK II, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. Five-year follow-up optic disc findings of the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2009;147:717-24.
374. Law SK, Modjtahedi SP, Mansury A, Caprioli J. Intermediate-term comparison of trabeculectomy with intraoperative mitomycin-C between Asian American and Caucasian glaucoma patients: a casecontrolled comparison. *Eye (Lond)* 2007;21:71-8.
375. Kim HY, Egbert PR, Singh K. Long-term comparison of primary trabeculectomy with 5-fluorouracil versus mitomycin C in West Africa. *J Glaucoma* 2008;17:578-83.
376. Wong MH, Husain R, Ang BC, et al. The Singapore 5-fluorouracil trial: intraocular pressure outcomes at 8 years. *Ophthalmology* 2013;120:1127-34.
377. Kirwan JF, Lockwood AJ, Shah P, et al. Trabeculectomy Outcomes Group Audit Study Group. Trabeculectomy in the 21st century: a multicenter analysis. *Ophthalmology*

- 2013;120:2532-9.
378. Heuer DK, Gressel MG, Parrish RK II, et al. Trabeculectomy in aphakic eyes. *Ophthalmology* 1984;91:1045-51.
 379. Gross RL, Feldman RM, Spaeth GL, et al. Surgical therapy of chronic glaucoma in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology* 1988;95:1195-201.
 380. Shirato S, Kitazawa Y, Mishima S. A critical analysis of the trabeculectomy results by a prospective follow-up design. *Jpn J Ophthalmol* 1982;26:468-80.
 381. Law SK, Shih K, Tran DH, et al. Long-term outcomes of repeat vs initial trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2009;148:685-95.
 382. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1771-9.
 383. Hylton C, Congdon N, Friedman D, et al. Cataract after glaucoma filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 2003;135:231-2.
 384. Writing Committee for the Cornea Donor Study Research Group; Sugar A, Gal RL, Kollman C, et al. Factors associated with corneal graft survival in the cornea donor study. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:246-54.
 385. Lee LC, Pasquale LR. Surgical management of glaucoma in pseudophakic patients. *Semin Ophthalmol* 2002;17:131-7.
 386. Fontana H, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Trabeculectomy with mitomycin C in pseudophakic patients with open-angle glaucoma: outcomes and risk factors for failure. *Am J Ophthalmol* 2006;141:652-9.
 387. Takihara Y, Inatani M, Seto T, et al. Trabeculectomy with mitomycin for open-angle glaucoma in phakic vs pseudophakic eyes after phacoemulsification. *Arch Ophthalmol* 2011;129:152-7.
 388. Supawavej C, Nouri-Mahdavi K, Law SK, Caprioli J. Comparison of results of initial trabeculectomy with mitomycin C after prior clear-corneal phacoemulsification to outcomes in phakic eyes. *J Glaucoma* 2013;22:52-9.
 389. Andreanos D, Georgopoulos GT, Vergados J, et al. Clinical evaluation of the effect of mitomycin-C in re-operation for primary open angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:49-54.
 390. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intra-operative mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005, Issue 1. Art. No.: CD002897. DOI: 10.1002/14651858.CD002897.pub2. 2005.
 391. Robin AL, Ramakrishnan R, Krishnadass R, et al. A long-term dose-response study of mitomycin in glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1997;115:969-74.
 392. Costa VP, Comegno PE, Vasconcelos JP, et al. Low-dose mitomycin C trabeculectomy in patients with advanced glaucoma. *J Glaucoma* 1996;5:193-9.
 393. Martini E, Laffi GL, Sprovieri C, Scorolli L. Low-dosage mitomycin C as an adjunct to trabeculectomy. A prospective controlled study. *Eur J Ophthalmol* 1997;7:40-8.
 394. WuDunn D, Cantor LB, Palanca-Capistrano AM, et al. A prospective randomized trial comparing intraoperative 5-fluorouracil vs mitomycin C in primary trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:521-8.
 395. Singh K, Mehta K, Shaikh N. Trabeculectomy with intraoperative mitomycin C versus 5-fluorouracil. Prospective randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2000;107:2305-9.
 396. Leyland M, Bloom P, Zinicola E, et al. Single intraoperative application of 5-Fluorouracil versus placebo in low-risk trabeculectomy surgery: a randomized trial. *J Glaucoma* 2001;10:452-7.
 397. Ruderman JM, Welch DB, Smith MF, Shoch DE. A randomized study of 5-fluorouracil and filtration surgery. *Am J Ophthalmol* 1987;104:218-24.
 398. Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Fluorouracil Filtering Surgery Study one-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 1989;108:625-35.
 399. Wormald R, Wilkins MR, Bunce C. Postoperative 5-Fluorouracil for glaucoma surgery. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008, Issue 4. Art. No.: CD001132. DOI: 10.1002/14651858.CD001132.
 400. Goldenfeld M, Krupin T, Ruderman JM, et al. 5-Fluorouracil in initial trabeculectomy. A prospective, randomized, multicenter study. *Ophthalmology* 1994;101:1024-9.
 401. Ophir A, Ticho U. A randomized study of trabeculectomy and subconjunctival administration of fluorouracil in primary glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1072-5.
 402. Ralli M, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Outcomes of laser suture lysis after initial trabeculectomy with adjunctive mitomycin C. *J Glaucoma* 2006;15:60-7.
 403. Kobayashi H, Kobayashi K, Okinami S. A comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of viscocanalostomy and trabeculectomy with mitomycin C in bilateral open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241:359-66.
 404. Rotchford AP, King AJ. Needling revision of trabeculectomies bleb morphology and long-term survival. *Ophthalmology* 2008;115:1148-53.
 405. Kapasi MS, Birt CM. The efficacy of 5-fluorouracil bleb needling performed 1 year or more posttrabeculectomy: a retrospective study. *J Glaucoma* 2009;18:144-8.
 406. Costa VP, Wilson RP, Moster MR, et al. Hypotony maculopathy following the use of topical mitomycin C in glaucoma filtration surgery. *Ophthalmic Surg* 1993;24:389-94.
 407. Zacharia PT, Deppermann SR, Schuman JS. Ocular hypotony after trabeculectomy with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1993;116:314-26.
 408. Kupin TH, Juzych MS, Shin DH, et al. Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1995;119:30-9.
 409. Greenfield DS, Liebmann JM, Jee J, Ritch R. Late-onset bleb leaks after glaucoma filtering surgery. *Arch Ophthalmol* 1998;116:443-7.
 410. Soltan JB, Rothman RF, Budenz DL, et al. Risk factors for glaucoma filtering bleb infections. *Arch Ophthalmol* 2000;118:338-42.
 411. Jampel HD, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, et al. Risk factors for late-onset infection following glaucoma filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1001-8.
 412. Kim EA, Law SK, Coleman AL, et al. Long-term bleb-related infections after trabeculectomy: incidence, risk factors and influence of bleb revision. *Am J Ophthalmol*. In press.
 413. Whiteside-Michel J, Liebmann JM, Ritch R. Initial 5-fluorouracil trabeculectomy in young patients. *Ophthalmology* 1992;99:7-13.
 414. Suner JJ, Greenfield DS, Miller MP, et al. Hypotony maculopathy after filtering surgery with mitomycin C. Incidence and treatment. *Ophthalmology* 1997;104:207-14; discussion 214-5.
 415. Scott DR, Quigley HA. Medical management of a high bleb phase after trabeculectomies. *Ophthalmology* 1988;95:1169-73.
 416. Desai MA, Gedde SJ, Feuer WJ, et al. Practice preferences for glaucoma surgery: a survey of the American Glaucoma Society in 2008. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:202-8.
 417. Jones E, Clarke J, Khaw PT. Recent advances in trabeculectomy technique. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:107-13.
 418. Wells AP, Cordeiro MF, Bunce C, Khaw PT. Cystic bleb formation and related complications in limbus- versus fornix-based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmology* 2003;110:2192-7.
 419. Rivier D, Roy S, Mermoud A. Ex-PRESS R-50 miniature glaucoma implant insertion under the conjunctiva combined with cataract extraction. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1946-52.
 420. Stewart RM, Diamond JG, Ashmore ED, Ayyala RS. Complications following Ex-PRESS glaucoma shunt implantation. *Am J Ophthalmol* 2005;140:340-1.
 421. Wagsley S, Moster MR, Rai S, et al. Results of the use of the Ex-PRESS miniature glaucoma implant in technically challenging, advanced glaucoma cases: a clinical pilot study. *Am J Ophthalmol* 2004;138:1049-51.
 422. Dahan E, Carmichael TR. Implantation of a miniature glaucoma device under a scleral flap. *J Glaucoma* 2005;14:98-102.
 423. Maris PJ, Jr., Ishida K, Netland PA. Comparison of trabeculectomy with Ex-PRESS miniature glaucoma device implanted under scleral flap. *J Glaucoma* 2007;16:14-9.
 424. Good TJ, Kahook MY. Assessment of bleb morphologic features and postoperative outcomes after Ex-PRESS drainage device implantation versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2011;151:507-13.
 425. Sugiyama T, Shibata M, Kojima S, et al. The first report on intermediate-term outcome of Ex-PRESS glaucoma filtration device implanted under scleral flap in Japanese patients. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1063-6.
 426. Marzette L, Herndon LW. A comparison of the Ex-PRESS mini glaucoma shunt with standard trabeculectomy in the surgical treatment of glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2011;42:453-9.
 427. Seider MI, Rofagha S, Lin SC, Stamper RL. Resident-performed Ex-PRESS shunt implantation versus trabeculectomy. *J Glaucoma* 2012;21:469-74.
 428. de Jong L, Lafuma A, Aguade AS, Berdeaux G. Five-year extension of a clinical trial comparing the EX-PRESS glaucoma filtration device and trabeculectomy in primary open-angle glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:527-33.
 429. Wagschal LD, Trope GE, Jinapriya D, et al. Prospective randomized study comparing Ex-PRESS to trabeculectomy: 1-year results. *J Glaucoma*. In press.
 430. Netland PA, Sarkisian SR Jr, Moster MR, et al. Randomized, prospective, comparative trial of EXPRESS glaucoma filtration device versus trabeculectomy (XVT study). *Am J Ophthalmol* 2014;157:433-40.
 431. Patel HY, Wagschal LD, Trope GE, Buys YM. Economic analysis of the Ex-PRESS miniature glaucoma device versus trabeculectomy. *J Glaucoma* 2014;23:385-90.
 432. Bluestein EC, Stewart WC. Trabeculectomy with 5-fluorouracil vs single-plate Molteno implantation. *Ophthalmic Surg* 1993;24:669-73.
 433. Tran DH, Souza C, Ang MJ, et al. Comparison of long-term surgical success of Ahmed Valve implant versus trabeculectomy in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1504-9.

434. Wilson MR, Mendis U, Paliwal A, Haynatzka V. Long-term follow-up of primary glaucoma surgery with Ahmed glaucoma valve implant versus trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:464-70.
435. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, et al. Treatment outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study after five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012;153:789-803 e2.
436. Gedde SJ, Herndon LW, Brandt JD, et al. Postoperative complications in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) study during five years of follow-up. *Am J Ophthalmol* 2012;153:804-14.
437. Ayyala RS, Zurakowski D, Monshizadeh R, et al. Comparison of double-plate Molteno and Ahmed glaucoma valve in patients with advanced uncontrolled glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002;33:94-101.
438. Goulet RJ III, Phan AD, Cantor LB, WuDunn D. Efficacy of the Ahmed S2 glaucoma valve compared with the Baerveldt 250-mm2 glaucoma implant. *Ophthalmology* 2008;115:1141-7.
439. Siegner SW, Netland KA, Urban RC Jr, et al. Clinical experience with the Baerveldt glaucoma drainage implant. *Ophthalmology* 1995;102:1298-307.
440. Tsai JC, Johnson CC, Kammer JA, Dietrich MS. The Ahmed shunt versus the Baerveldt shunt for refractory glaucoma II: longer-term outcomes from a single surgeon. *Ophthalmology* 2006;113:913-7.
441. Sidoti PA, Dunphy TR, Baerveldt G, et al. Experience with the Baerveldt glaucoma implant in treating neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1995;102:1107-18.
442. Heuer DK, Lloyd MA, Abrams DA, et al. Which is better? One or two?: a randomized clinical trial of single-plate versus double-plate Molteno implantation for glaucomas in aphakia and pseudophakia. *Ophthalmology* 1992;99:1512-9.
443. Britt MT, LaBree LD, Lloyd MA, et al. Randomized clinical trial of the 350-mm2 versus the 500-mm2 Baerveldt implant: longer term results: is bigger better? *Ophthalmology* 1999;106:2312-8.
444. Nassiri N, Kamali G, Rahnavardi M, et al. Ahmed glaucoma valve and single-plate Molteno implants in treatment of refractory glaucoma: a comparative study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:893-902.
445. Barton K, Feuer WJ, Budenz DL, et al. Ahmed Baerveldt Comparison Study Group. Three-year treatment outcomes in the Ahmed Baerveldt Comparison Study. *Ophthalmology* 2014;121:1547-57.
446. Christakis PG, Tsai JC, Kalenak JW, et al. The Ahmed versus Baerveldt study: three-year treatment outcomes. *Ophthalmology* 2013;120:2232-40.
447. Jampel HD, Friedman DS, Lubomski LH, et al. Effect of technique on intraocular pressure after combined cataract and glaucoma surgery: an evidence-based review. *Ophthalmology* 2002;109:2215-24; quiz 2225, 2231.
448. Buys YM, Chipman ML, Zack B, et al. Prospective randomized comparison of one- versus two-site Phacotrabeculectomy two-year results. *Ophthalmology* 2008;115:1130-3.
449. Cotran PR, Roh S, McGwin G. Randomized comparison of 1-Site and 2-Site phacotrabeculectomy with 3-year follow-up. *Ophthalmology* 2008;115:447-54 e1.
450. Gdih GA, Yuen D, Yan P, et al. Meta-analysis of 1- versus 2-site phacotrabeculectomy. *Ophthalmology* 2011;118:71-6.
451. Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ. Phacoemulsification in eyes with functioning filtering blebs: a prospective study. *Ophthalmology* 2002;109:2248-55.
452. Ehrnrooth P, Lehto I, Puska P, Laatikainen L. Phacoemulsification in trabeculectomized eyes. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:561-6.
453. Longo A, Uva MG, Reibaldi A, et al. Long-term effect of phacoemulsification on trabeculectomy function. *Eye (Lond)* 2015;29:1347-52.
454. Ates H, Uretmen O, Andac K, Azarsiz SS. Deep sclerectomy with a nonabsorbable implant (T-Flux): preliminary results. *Can J Ophthalmol* 2003;38:482-8.
455. Dahan E, Ravinet E, Ben-Simon GJ, Mermoud A. Comparison of the efficacy and longevity of nonpenetrating glaucoma surgery with and without a new, nonabsorbable hydrophilic implant. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:457-63.
456. Ravinet E, Bovey E, Mermoud A. T-Flux implant versus Healon GV in deep sclerectomy. *J Glaucoma* 2004;13:46-50.
457. Chiselita D. Non-penetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in primary open-angle glaucoma surgery. *Eye* 2001;15:197-201.
458. El Sayyad F, Helal M, El-Kholifi H, et al. Nonpenetrating deep sclerectomy versus trabeculectomy in bilateral primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2000;107:1671-4.
459. Ambresin A, Shaarawy T, Mermoud A. Deep sclerectomy with collagen implant in one eye compared with trabeculectomy in the other eye of the same patient. *J Glaucoma* 2002;11:214-20.
460. Mermoud A, Schnyder CC, Sickenberg M, et al. Comparison of deep sclerectomy with collagen implant and trabeculectomy in open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:323-31.
461. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, et al. Deep sclerectomy versus punch trabeculectomy with or without phacoemulsification: a randomized clinical trial. *J Glaucoma* 2004;13:500-6.
462. Carassa RG, Bettin P, Fiori M, Brancato R. Viscoanalostomy versus trabeculectomy in white adults affected by open-angle glaucoma: a 2-year randomized, controlled trial. *Ophthalmology* 2003;110:882-7.
463. Luke C, Dietlein TS, Jacobi PC, et al. A prospective randomized trial of viscoanalostomy versus trabeculectomy in open-angle glaucoma: a 1-year follow-up study. *J Glaucoma* 2002;11:294-9.
464. O'Brart DP, Rowlands E, Islam N, Noury AM. A randomised, prospective study comparing trabeculectomy augmented with antimetabolites with a viscoanalostomy technique for the management of open angle glaucoma uncontrolled by medical therapy. *Br J Ophthalmol* 2002;86:748-54.
465. Jonescu-Cuypers C, Jacobi P, Konen W, Kriegstein G. Primary viscoanalostomy versus trabeculectomy in white patients with open-angle glaucoma: A randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108:254-8.
466. Gilmour DF, Manners TD, Devonport H, et al. Viscoanalostomy versus trabeculectomy for primary open angle glaucoma: 4-year prospective randomized clinical trial. *Eye (Lond)* 2009;23:1802-7.
467. Wishart MS, Dagres E. Seven-year follow-up of combined cataract extraction and viscoanalostomy. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:2043-9.
468. Park M, Hayashi K, Takahashi H, et al. Phaco-viscoanalostomy versus phaco-trabeculectomy: a middle-term study. *J Glaucoma* 2006;15:456-61.
469. Yalvac IS, Sahin M, Eksioğlu U, et al. Primary viscoanalostomy versus trabeculectomy for primary open-angle glaucoma: three-year prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:2050-7.
470. Lewis RA, von Wolff K, Tetz M, et al. Canaloplasty: three-year results of circumferential viscodilation and tensioning of Schlemm canal using a microcatheter to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:682-90.
471. Ayyala RS, Chaudhry AL, Okogbaa CB, Zurakowski D. Comparison of surgical outcomes between canaloplasty and trabeculectomy at 12 months' follow-up. *Ophthalmology* 2011;118:2427-33.
472. Saheb H, Ahmed II. Micro-invasive glaucoma surgery: current perspectives and future directions. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:96-104.
473. Minckler D, Baerveldt G, Ramirez MA, et al. Clinical results with the Trabectome, a novel surgical device for treatment of open-angle glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:40-50.
474. Mosaed S, Rhee DJ, Filipopoulos T, et al. Trabectome outcomes in adult open-angle glaucoma patients: one-year follow-up. *Clin Surg Ophthalmol* 2010;28:182-6.
475. Maeda M, Watanabe M, Ichikawa K. Evaluation of Trabectome in open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2013;22:205-8.
476. Jordan JF, Wecker T, van Oterendorp C, et al. Trabectome surgery for primary and secondary open angle glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:2753-60.
477. Ahuja Y, Ma Khin Pyi S, Malihi M, et al. Clinical results of ab interno trabeculectomy using the trabectome for open-angle glaucoma: the Mayo Clinic series in Rochester, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 2013;156:927-35.
478. Francis BA, Minckler D, Dustin L, et al. Combined cataract extraction and trabeculectomy by the internal approach for coexisting cataract and open-angle glaucoma: initial results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1096-103.
479. Francis BA. Trabectome combined with phacoemulsification versus phacoemulsification alone: a prospective, non-randomized controlled surgical trial. *Clin Surg Ophthalmol* 2010;28:228-35.
480. Francis BA. Combined Trabectome and cataract surgery versus combined trabeculectomy and cataract surgery in open-angle glaucoma. *Clin Surg Ophthalmol* 2011;29:48-54.
481. Bussell, II, Kaplowitz K, Schuman JS, Loewen NA. Outcomes of ab interno trabeculectomy with the trabectome after failed trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* 2015;99:258-62.
482. Vold SD, Dustin L, Trabectome Study Group. Impact of laser trabeculectomy on Trabectome® outcomes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41:443-51.
483. Klamann MK, Gonnermann J, Maier AK, et al. Influence of Selective Laser Trabeculoplasty (SLT) on combined clear cornea phacoemulsification and Trabectome outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:627-31.

484. Jea SY, Mosaed S, Vold SD, Rhee DJ. Effect of a failed trabectome on subsequent trabeculectomy. *J Glaucoma* 2012;21:71-5.
485. Fea AM. Phacoemulsification versus phacoemulsification with micro-bypass stent implantation in primary open-angle glaucoma: randomized double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:407-12.
486. Fernandez-Barrientos Y, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al. Fluorophotometric study of the effect of the glaukos trabecular microbypass stent on aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3327-32.
487. Samuelson TW, Katz LJ, Wells JM, et al. Randomized evaluation of the trabecular micro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract. *Ophthalmology* 2011;118:459-67.
488. Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1339-45.
489. Buchacra O, Duch S, Milla E, Stirbu O. One-year analysis of the iStent trabecular microbypass in secondary glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:321-6.
490. Morales-Fernandez L, Martinez-De-La-Casa JM, Garcia-Feijoo J, et al. Glaukos® trabecular stent used to treat steroid-induced glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2012;22:670-3.
491. Belovay GW, Naqi A, Chan BJ, et al. Using multiple trabecular micro-bypass stents in cataract patients to treat open-angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1911-7.
492. Jonsen A, Siegler M, Winslade W. *Clinical Ethics: a practical approach to ethical decisions in clinical medicine*. 3rd ed. Summit, PA: McGraw-Hill, Inc., Health Professions Division; 1992; 40-3.
493. Roth SM, Spaeth GL, Starita RJ, et al. The effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy and the clinical course of glaucoma: five-year follow-up study. *Ophthalmic Surg* 1991;22:724-9.
494. Starita RJ, Fellman RL, Spaeth GL, et al. Short- and long-term effects of postoperative corticosteroids on trabeculectomy. *Ophthalmology* 1985;92:938-46.
495. Stewart WC, Shields MB. Management of anterior chamber depth after trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 1988;106:41-4.
496. Fiore PM, Richter CU, Arzeno G, et al. The effect of anterior chamber depth on endothelial cell count after filtration surgery. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1609-11.
497. Phillips CI, Clark CV, Levy AM. Posterior synechiae after glaucoma operations: aggravation by shallow anterior chamber and pilocarpine. *Br J Ophthalmol* 1987;71:428-32.
498. Brubaker RF, Pederson JE. Ciliochoroidal detachment. *Surv Ophthalmol* 1983;27:281-9.
499. Gressel MG, Parrish RK II, Heuer DK. Delayed nonexpulsive suprachoroidal hemorrhage. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1757-60.
500. Ruderman JM, Harbin TS Jr, Campbell DG. Postoperative suprachoroidal hemorrhage following filtration procedures. *Arch Ophthalmol* 1986;104:201-5.
501. Radhakrishnan S, Quigley HA, Jampel HD, et al. Outcomes of surgical bleb revision for complications of trabeculectomy. *Ophthalmology* 2009;116:1713-8.
502. Anand N, Khan A. Long-term outcomes of needle revision of trabeculectomy blebs with mitomycin C and 5-fluorouracil: a comparative safety and efficacy report. *J Glaucoma* 2009;18:513-20.
503. Sharan S, Trope GE, Chipman M, Buys YM. Late-onset bleb infections: prevalence and risk factors. *Can J Ophthalmol* 2009;44:279-83.
504. Pastor SA, Singh K, Lee DA, et al. Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2001;108:2130-8.
505. Lin SC. Endoscopic and transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucoma. *J Glaucoma* 2008;17:238-47.
506. Kosoko O, Gaasterland DE, Pollack IP, Enger CL, Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. Longterm outcome of initial ciliary ablation with contact diode laser transscleral cyclophotocoagulation for severe glaucoma. *Ophthalmology* 1996;103:1294-302.
507. Youn J, Cox TA, Allingham RR, Shields MB. Factors associated with visual acuity loss after noncontact transscleral Nd:YAG cyclophotocoagulation. *J Glaucoma* 1996;5:390-4.
508. Fankhauser F, Kwasniewska S, Van der Zypen E. Cyclodestructive procedures: I. Clinical and morphological aspects: a review. *Ophthalmologica* 2004;218:77-95.
509. Bechrakis NE, Muller-Stolzberg NW, Helbig H, Foerster MH. Sympathetic ophthalmia following laser cyclocoagulation. *Arch Ophthalmol* 1994;112:80-4.
510. Bloom PA, Tsai JC, Sharma K, et al. "Cyclodiode": trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of advanced refractory glaucoma. *Ophthalmology* 1997;104:1508-19; discussion 1519-20.
511. Reynolds AC, Skuta GL. *Current Trends and Challenges in Glaucoma Care. Focal Points: Clinical Modules for Ophthalmologists. Module 6*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008:4.
512. Pantcheva MB, Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and transscleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2007;91:248-52.
513. Lin SC, Chen MJ, Lin MS, et al. Vascular effects on ciliary tissue from endoscopic versus trans-scleral cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:496-500.
514. Chen J, Cohn RA, Lin SC, et al. Endoscopic photocoagulation of the ciliary body for treatment of refractory glaucomas. *Am J Ophthalmol* 1997;124:787-96.
515. Kahook MY, Lathrop KL, Noecker RJ. One-site versus two-site endoscopic cyclophotocoagulation. *J Glaucoma* 2007;16:527-30.
516. Murthy GJ, Murthy PR, Murthy KR, Kulkarni VV. A study of the efficacy of endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of refractory glaucomas. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:127-32.
517. Ahmad S, Wallace DJ, Herndon LW. Phthisis after endoscopic cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2008;39:407-8.
518. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology* 1992;99:1823-8.
519. Gayton JL, Van Der Karr M, Sanders V. Combined cataract and glaucoma surgery: trabeculectomy versus endoscopic laser cycloablation. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1214-9.
520. Lima FE, Magacho L, Carvalho DM, et al. A prospective, comparative study between endoscopic cyclophotocoagulation and the Ahmed drainage implant in refractory glaucoma. *J Glaucoma* 2004;13:233-7.
521. West AL, Oren GA, Moroi SE. Evidence for the use of nutritional supplements and herbal medicines in common eye diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;141:157-66.
522. Gunasekera V, Ernst E, Ezra DG. Systematic internet-based review of complementary and alternative medicine for glaucoma. *Ophthalmology* 2008;115:435-9.
523. Coleman AL, Stone KL, Kodjebacheva G, et al. Glaucoma risk and the consumption of fruits and vegetables among older women in the study of osteoporotic fractures. *Am J Ophthalmol* 2008;145:1081-9.
524. American Academy of Ophthalmology. *Complementary Therapy Assessment. Marijuana in the Treatment of Glaucoma*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2014. Available at: www.aao.org/cta. Accessed June 26, 2015.
525. Jampel H. American Glaucoma Society position statement: marijuana and the treatment of glaucoma. *J Glaucoma* 2010;19:75-6.
526. Herndon LW, Weizer JS, Stinnett SS. Central corneal thickness as a risk factor for advanced glaucoma damage. *Arch Ophthalmol* 2004;122:17-21.
527. Hjortdal JO, Moller-Pedersen T, Ivarsen A, Ehlers N. Corneal power, thickness, and stiffness: results of a prospective randomized controlled trial of PRK and LASIK for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:21-9.
528. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1993;111:62-5.
529. Caprioli J, Prum B, Zeyen T. Comparison of methods to evaluate the optic nerve head and nerve fiber layer for glaucomatous change. *Am J Ophthalmol* 1996;121:659-67.
530. Airaksinen PJ, Tuulonen A, Alanko HI. Rate and pattern of neuroretinal rim area decrease in ocular hypertension and glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1992;110:206-10.
531. Smith SD, Katz J, Quigley HA. Analysis of progressive change in automated visual fields in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1419-28.
532. Katz J, Tielsch JM, Quigley HA, Sommer A. Automated perimetry detects visual field loss before manual Goldmann perimetry. *Ophthalmology* 1995;102:21-6.
533. Heijl A, Asman P. A clinical study of perimetric probability maps. *Arch Ophthalmol* 1989;107:199-203.
534. Jay JL, Murdoch JR. The rate of visual field loss in untreated primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1993;77:176-8.
535. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balasz AG, et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2008;126:1030-6.
536. Kwon YH, Kim YI, Pereira ML, et al. Rate of optic disc cup progression in treated primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2003;12:409-16.
537. Martus P, Stroux A, Budde WM, et al. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005;139:999-1009.
538. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Gaasterland D, Caprioli J. Prediction of visual field progression in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:4346-51.
539. Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y. Risk factors for visual field damage progression in normal-tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;37:105-8.
540. Suh MH, Park KH, Kim H, et al. Glaucoma progression after the first-detected optic disc hemorrhage by optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2012;21:358-66.
541. Kernstock C, Dietzsch C, Januschowski K, et al. Optical coherence tomography shows progressive local nerve fiber loss after disc hemorrhages in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:583-7.
542. Wang YX, Hu LN, Yang H, et al. Frequency and associated factors of structural progression of open-angle glaucoma in the Beijing Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2012;96:811-5.

543. De Moraes CG, Liebmann JM, Park SC, et al. Optic disc progression and rates of visual field change in treated glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2013;91:e86-91.
544. Kim JM, Kyung H, Azarbad P, et al. Disc haemorrhage is associated with the fast component, but not the slow component, of visual field decay rate in glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1555-9.
545. Komori S, Ishida K, Yamamoto T. Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:1963-70.
546. Tezel G, Siegmund KD, Trinkaus K, et al. Clinical factors associated with progression of glaucomatous optic disc damage in treated patients. *Arch Ophthalmol* 2001;119:813-8.
547. Stewart WC, Kolker AE, Sharpe ED, et al. Factors associated with long-term progression or stability in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2000;130:274-9.
548. Jonas JB, Martus P, Horn FK, et al. Predictive factors of the optic nerve head for development or progression of glaucomatous visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:2613-8.
549. Brandt JD. Corneal thickness in glaucoma screening, diagnosis, and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:85-9.
550. Papadia M, Sofianos C, Lester M, et al. Corneal thickness and visual field damage in glaucoma patients. *Eye (Lond)* 2007;21:943-7.
551. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:2271-6.
552. Rossi GC, Pasinetti GM, Scudeller L, et al. Do adherence rates and glaucomatous visual field progression correlate? *Eur J Ophthalmol* 2011;21:410-4.
553. Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH, Sethuraman G. Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 1993;116:176-81.
554. Granstrom PA. Progression of visual field defects in glaucoma. Relation to compliance with pilocarpine therapy. *Arch Ophthalmol* 1985;103:529-31.
555. Kass MA, Kolker AE, Becker B. Prognostic factors in glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1976;94:1274-6.
556. Chen PP. Correlation of visual field progression between eyes in patients with open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2002;109:2093-9.
557. Chen PP, Bhandari A. Fellow eye prognosis in patients with severe visual field loss in 1 eye from chronic open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118:473-8.
558. Fontana L, Armas R, Garway-Heath DF, et al. Clinical factors influencing the visual prognosis of the fellow eyes of normal tension glaucoma patients with unilateral field loss. *Br J Ophthalmol* 1999;83:1002-5.
559. Vogel R, Crick RP, Mills KB, et al. Effect of timolol versus pilocarpine on visual field progression in patients with primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1992;99:1505-11.
560. Coleman AL, Caprioli J. The logic behind target intraocular pressure. *Am J Ophthalmol* 2009;147:379-80.
561. Damji KF, Behki R, Wang L. Canadian perspectives in glaucoma management: setting target intraocular pressure range. *Can J Ophthalmol* 2003;38:189-97.
562. European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. 4th ed. Savona, Italy:Editrice Dogma S.r.l.; 2014:138. Available at: www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp. Accessed May 29, 2015.
563. Lim MC, Shiba DR, Clark IJ, et al. Personality type of the glaucoma patient. *J Glaucoma* 2007;16:649-54.
564. Odberg T, Jakobsen JE, Hultgren SJ, Halseide R. The impact of glaucoma on the quality of life of patients in Norway. II. Patient response correlated to objective data. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:121-4.
565. Lundmark PO, Trope GE, Shapiro CM, Flanagan JG. Depressive symptomatology in tertiary-care glaucoma patients. *Can J Ophthalmol* 2009;44:198-204.
566. Mabuchi F, Yoshimura K, Kashiwagi K, et al. High prevalence of anxiety and depression in patients with primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma* 2008;17:552-7.
567. Skalicky S, Goldberg I. Depression and quality of life in patients with glaucoma: a cross-sectional analysis using the Geriatric Depression Scale-15, assessment of function related to vision, and the Glaucoma Quality of Life-15. *J Glaucoma* 2008;17:546-51.
568. Demailly P, Zoute C, Castro D. Personalities and chronic glaucoma [in French]. *J Fr Ophtalmol* 1989;12:595-601.
569. Cumurcu T, Cumurcu BE, Celikel FC, Etikan I. Depression and anxiety in patients with pseudoexfoliative glaucoma. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:509-15.
570. Erb C, Batra A, Lietz A, et al. Psychological characteristics of patients with normal-tension glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999;237:753-7.
571. Sherwood MB, Garcia-Siekavizza A, Meltzer MI, et al. Glaucoma's impact on quality of life and its relation to clinical indicators: a pilot study. *Ophthalmology* 1998;105:561-6.
572. Cameron BD, Saffra NA, Strominger MB. Laser in situ keratomileusis-induced optic neuropathy. *Ophthalmology* 2001;108:660-5.
573. Lyle WA, Jin GJ, Jin Y. Interface fluid after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2003;19:455-9.
574. Galal A, Artola A, Belda J, et al. Interface corneal edema secondary to steroid-induced elevation of
575. Hamilton DR, Manche EE, Rich LF, Maloney RK. Steroid-induced glaucoma after laser in situ keratomileusis associated with interface fluid. *Ophthalmology* 2002;109:659-65.
576. Teichman JC, Ahmed, II. Intraocular lens choices for patients with glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:135-43.
577. American Academy of Ophthalmology Vision Rehabilitation Committee. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Vision Rehabilitation. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2013. Available at: www.aao.org/ppp.
578. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2014;121:2081-90.
579. Varma R, Lee PP, Goldberg I, Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2011;152:515-22.
580. Ramulu P. Glaucoma and disability: which tasks are affected, and at what stage of disease? *Curr Opin Ophthalmol* 2009;20:92-8.
581. Haymes SA, Leblanc RP, Nicoleta MT, et al. Risk of falls and motor vehicle collisions in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1149-55.
582. McKean-Cowdin R, Varma R, Wu J, et al. Severity of visual field loss and health-related quality of life. *Am J Ophthalmol* 2007;143:1013-23.
583. Rein DB, Zhang P, Wirth KE, et al. The economic burden of major adult visual disorders in the United States. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1754-60.
584. Kymes SM, Plotzke MR, Li JZ, et al. The increased cost of medical services for people diagnosed with primary open-angle glaucoma: a decision analytic approach. *Am J Ophthalmol* 2010;150:74-81.
585. Lee PP, Walt JG, Doyle JJ, et al. A multicenter, retrospective pilot study of resource use and costs associated with severity of disease in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:12-9.
586. Lindblom B, Nordmann JP, Sellem E, et al. A multicentre, retrospective study of resource utilization and costs associated with glaucoma management in France and Sweden. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:74-83.
587. Poulsen PB, Buchholz P, Walt JG, et al. Cost-analysis of glaucoma-related blindness in Europe. *International Congress Series* 2005;1292:262-6.
588. Thygesen J, Aagren M, Amavielle S, et al. Late-stage, primary open-angle glaucoma in Europe: social and health care maintenance costs and quality of life of patients from 4 countries. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1763-70.
589. Stewart WC, Stewart JA, Nasser QJ, Mychaskiw MA. Cost-effectiveness of treating ocular hypertension. *Ophthalmology* 2008;115:94-8.
590. Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, et al. Management of ocular hypertension: a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol* 2006;141:997-1008.
591. Rein DB, Wittenborn JS, Lee PP, et al. The cost-effectiveness of routine office-based identification and subsequent medical treatment of primary open-angle glaucoma in the United States. *Ophthalmology* 2009;116:823-32.
592. Stein JD, Kim DD, Peck WW, et al. Cost-effectiveness of medications compared with laser trabeculoplasty in patients with newly diagnosed open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130:497-505.
593. Kaplan RI, De Moraes CG, Cioffi GA, et al. Comparative cost-effectiveness of the Baerveldt implant, trabeculectomy with mitomycin, and medical treatment. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:560-7.
594. Sloan FA, Brown DS, Carlisle ES, et al. Monitoring visual status: why patients do or do not comply with practice guidelines. *Health Serv Res* 2004;39:1429-48.
595. Wang F, Javitt JC, Tielsch JM. Racial variations in treatment for glaucoma and cataract among Medicare recipients. *Ophthalmic Epidemiol* 1997;4:89-100.
596. Coleman AL, Yu F, Rowe S. Visual field testing in glaucoma Medicare beneficiaries before surgery. *Ophthalmology* 2005;112:401-6.
597. Devgan U, Yu F, Kim E, Coleman AL. Surgical undertreatment of glaucoma in black beneficiaries of medicare. *Arch Ophthalmol* 2000;118:253-6.
598. Stein JD, Talwar N, Laverne AM, et al. Racial disparities in the use of ancillary testing to evaluate individuals with open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1579-88. *J Refract Surg* 2006;22:441-7