



Glokom Hastalarında Oküler Yüzey Hastalığı Görülme Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörleri: Göz Hekimlerine Yönelik Bir Anket Çalışması

Prevalence of Ocular Surface Disease and Associated Risk Factors in Glaucoma Patients: A Survey Study of Ophthalmologists

® Nilgün Yıldırım*, ® Banu Bozkurt**, ® Nurşen Yüksel***, ® Halil Ateş****, ® Rana Altan-Yaycıoğlu*****,
® Özcan Ocakoğlu*****, ® Ayşe Burcu*****, ® Ilgaz Yalvaç*****, ® Özlem Evren Kemer*****,
® Mehmet Orhan*****

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

***Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

****Serbest Hekim

*****Medline Adana Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

*****İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

*****Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*****Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

*****Güven Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Göz hekimlerine yapılan bu anket çalışmasıyla glokom hastalarında oküler yüzey hastalığı (OYH) görülme sıklığı, klinik semptom ve bulgular, uygulanan muayene yöntemleri, risk faktörleri, sorumlu tutulan glokom ilaçları ve tedavi yaklaşımları sorgulandı. **Gereç ve Yöntem:** Türk Oftalmoloji Derneği Kornea ve Oküler Yüzey Birimi ile Glokom Birimi tarafından ortaklaşa SurveyMonkey kullanılarak hazırlanan anket, elektronik posta yoluyla Türk Oftalmoloji Derneği üyesi göz hekimlerine gönderildi. Parametrelerin dağılımı ki-kare testi ile karşılaştırıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Göz hekimlerinin %45'i, glokom hastalarının en az %25'inde OYH tespit ettiklerini bildirdiler. En sık görülen semptom kızarıklık (%91,9) iken en sık oküler yüzey bulgusu da konjonktival hiperemiydi (%75,6). Oküler yüzey değerlendirilmesinde en önemli olduğu düşünülen testler oküler yüzey boyama testi (%38,7) ve gözyaşı kırılma zamanıydı (GKZ) (%21,9). Hekimlerin %90'ı OYH gelişiminde en önemli sebebin ilacın benzalkonyum klorid (BAK) içermesi olduğunu belirtti. OYH'ye en çok neden olan ilaçlar prostaglandin analogları ve alfa-2 agonistler olarak bildirildi. Tedavide sıklıkla farklı gruptan bir glokom ilacıyla değişim (%38), koruyucu içermeyen bir glokom ilacıyla değişim (%33,7) veya BAK dışı koruyucu içeren bir ilaç ile değişim (%20,4) tercih edilmekteydi. Hekimlerin çoğunun suni gözyaşı kullandığı görüldü (%84,6).

Sonuç: Kesitsel anket çalışmamızda göz hekimlerinin glokom hastalarında kronik ilaç kullanımı ve BAK maruziyetine bağımlı olarak değişen oranlarda OYH tespit ettikleri görülmüştür. Hekimlerin çoğu oküler yüzey muayenesini yaptıklarını belirtse de GKZ ve oküler yüzey boyanma gibi testlerin kullanımının az olduğu tespit edilmiştir. Glokom hastalarında OYH'nin saptanması ve kişiye özel tedavinin planlanması hasta konforunu, ilaca uyum ve tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Bu nedenle glokom hastalarında eşlik eden OYH'ye yaklaşım konusunda bir algoritma hazırlanması son derece önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, oküler yüzey hastalığı, medikal tedavi, benzalkonyum klorür, anket çalışması

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilgün Yıldırım, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: nyildirim@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-6266-4951

Geliş Tarihi/Received: 23.03.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.10.2021

Cite this article as: Yıldırım N, Bozkurt B, Yüksel N, Ateş H, Altan-Yaycıoğlu R, Ocakoğlu Ö, Burcu A, Yalvaç I, Evren Kemer Ö, Orhan M. Prevalence of Ocular Surface Disease and Associated Risk Factors in Glaucoma Patients: A Survey Study of Ophthalmologists. Turk J Ophthalmol 2022;52:302-308

Abstract

Objectives: This survey study of ophthalmologists investigated the prevalence and clinical manifestations of ocular surface disease (OSD) in glaucoma patients, assessment methods used, risk factors, glaucoma drugs considered responsible, and treatment approaches.

Materials and Methods: A questionnaire prepared jointly by the Turkish Ophthalmological Association Cornea and Ocular Surface Society and Glaucoma Society using SurveyMonkey was sent to ophthalmologists via e-mail. The distribution of parameters was compared with chi-square test and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Forty-five percent of the ophthalmologists reported that OSD was evident in at least 25% of their patients. The most common symptom was redness (91.9%), while the most common ocular surface finding was conjunctival hyperemia (75.6%). The tests considered to be the most important in ocular surface assessment were ocular staining (38.7%) and tear film break-up time (TBUT) (21.9%). Ninety percent of the physicians stated that the main cause of OSD was benzalkonium chloride (BAC) in medications. Prostaglandin analogs and alpha-2 agonists were reported to be the most common medications causing OSD. In case of OSD, the ophthalmologists often switch to a glaucoma drug from a different group (38%), a non-preservative glaucoma drug (33.7%) or a drug with a preservative other than BAC (20.4%). Most physicians prescribed artificial tears (84.6%).

Conclusion: In this cross-sectional survey study, ophthalmologists detected varying rates of OSD in glaucoma patients depending on chronic drug use and BAC exposure. Although ocular surface examination was performed by physicians, tests such as TBUT and ocular surface staining were rarely used. Detecting OSD in glaucoma patients and planning personalized treatment increase patient comfort, drug compliance, and treatment effectiveness. For this reason, it is important to prepare an algorithm for the management of comorbid OSD in glaucoma patients.

Keywords: Glaucoma, ocular surface disease, medical treatment, benzalkonium chloride, survey study

Giriş

Glokom, peripapiller retina sinir lifi kaybı, ganglion hücre apoptozisi ve görme alanında ilerleyici kayıpla giden nörodejeneratif bir optik sinir hastalığı olup dünyada körlük yapan nedenlerin başında gelmektedir.¹ Yüksek göz içi basıncı (GİB), glokom hasarının ortaya çıkmasından ve hastalığın ilerlemesinden sorumlu tedavi edilebilen en önemli risk faktörüdür.² GİB'in düşürülmesi için uygulanan ilk yaklaşım medikal tedavidir. Hastalar herhangi bir lazer veya cerrahi işlem geçirmediği sürece hayat boyu kesintisiz topikal antiglokom ilacı kullanırlar. Çoğu zaman tek ilaç ile istenilen düzeyde GİB düşüşü sağlanamaz ve hastalar birden fazla glokom ilacını günde 2 veya daha fazla göze damlatmak zorunda kalırlar.³

Kuru göz hastalığı, gözyaşı homeostazının kaybı ve oküler semptomlarla karakterize oküler yüzeyin multifaktöriyel bir hastalığıdır.⁴ Gözyaşı film stabilitesinde bozukluk, hiperozmolarite, oküler yüzey enflamasyonu ve nörosensöriyel anormallikler etiyolojide rol oynamaktadır.⁴ Kuru göz ve oküler yüzey hastalığının (OYH) prevalansı, literatürdeki çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte %5 ile %50 aralığında değişmektedir.⁴ İleri yaş, kadın cinsiyet, sistemik hastalıklar ve topikal kullanılan ilaçlar kuru göz ve OYH için risk oluşturmaktadır. Hastalarda sıklıkla gözde kızarıklık, yanma, batma, yabancı cisim hissi, sulanma ve nadiren kaşıntı görülmektedir. Kuru göz semptomlarının mevcudiyeti ve şiddeti "Kuru Gözde Semptom Değerlendirme/*Symptom Assessment in Dry Eye*" ve "oküler yüzey hastalığı indeksi/ocular surface disease index (OSDI)" gibi anketlerle değerlendirilmektedir.⁵ Göz muayenesinde biyomikroskopik olarak kirpikli kenar, meibomian bezler, konjonktiva ve kornea değerlendirilmekte ve klinik tanıda oküler yüzey boyama testi, gözyaşı kırılma zamanı (GKZ) ve Schirmer testi yapılmaktadır.⁵

Yaşla beraber glokom ve kuru göz hastalığının görülme sıklığı artmaktadır. Glokom hastalarının çoğunluğunda yaşa bağlı kuru göz hastalığı ve meibomian bez disfonksiyonu gelişmektedir. Ayrıca antiglokomatöz damlalarının içindeki etken molekül ve koruyucu maddeler uzun süreli kullanımda

oküler yüzeyde toksik etkiye, gözyaşı film tabakasında instabiliteye, epitel hasarına ve enflamasyona neden olarak mevcut OYH'nin şiddetlenmesine yol açmaktadırlar.^{6,7,8,9,10,11,12,13} Glokom ilaç sayısının artışıyla beraber kuru göz ve OYH görülme sıklığı artmaktadır.^{14,15,16} Çoklu glokom ilacı kullanan hastalarda OSDI skorlarının yüksek, Schirmer ve GKZ ortalama değerlerinin düşük, oküler yüzey boyanma skorlarının yüksek olduğu görülmüş, ayrıca kuru göz ve OYH bulgularının azalmış santral subbazal sinir lifi tabaka dansitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.¹⁷

Koruyucu madde içermeyen veya düşük konsantrasyonda koruyucu madde içeren glokom ilaçlarının yüksek konsantrasyonda koruyucu madde içeren ilaçlara göre daha az kuru göz ve OYH semptom ve bulgularına yol açtığı ve hastaların yaşam kalitesini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir.^{9,15,18,19,20,21} Glokom tedavisi ve OYH ile ilgili 1972-2018 arasında yayınlanan 720 makalenin incelendiği ve 102 makalenin değerlendirilmeye alındığı bir meta-analizde glokom ilaçlarının oküler yüzey toksisitesinden daha çok koruyucu maddeler sorumlu tutulmuş ve koruyucu içermeyen ilaçların kullanımı, koruyucu içeren ilaç kullanımının azaltılması, alta yatan kuru gözün tedavisi ve gerekirse lazer trabeküloplasti ve konjonktivayı koruyan minimal invaziv glokom cerrahilerinin (MIGS) uygulanması önerilmiştir.⁹ Glokom ilaçları reçete edilirken oluşabilecek oküler yüzey semptomlarının ve OYH gelişme ihtimali olan hasta risk faktörlerinin hekim tarafından göz önünde bulundurulmasının hem hasta hem de hekim açısından tedavi başarısını ve memnuniyetini artıracığı sonucuna varılmıştır.⁹

Türk Oftalmoloji Derneği Kornea ve Oküler Yüzey Birimi ile Glokom Birimi'nin ortak çalışması olarak ülkemizde glokom hastalarında kronik ilaç kullanımına bağlı OYH görülme sıklığının ve tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi amacıyla göz hekimlerine yönelik bir anket hazırlandı. Bu ankette göz hekimlerinin muayene ettikleri glokom hastalarında OYH sıklığı, en sık görülen göz yakınmaları, oküler yüzey bulguları, öncelikli uygulanan kuru göz testleri, OYH'ye yol açan antiglokomatöz ilaçlar ve uygulanan tedavi yaklaşımları

sorgulanarak ülkemizdeki glokom hastaları ile ilgili genel bir değerlendirme yapılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Türk Oftalmoloji Derneği Kornea ve Oküler Yüzey Birimi ile Glokom Birimi tarafından ortaklaşa hazırlanan “Glokomda Oküler Yüzey Sorunu Görülme Sıklığı ve Tedavi Yaklaşımları” anketi SurveyMonkey aracılığı ile elektronik posta yoluyla Türk Oftalmoloji Derneği üyesi göz hekimlerine gönderildi (Ek 1) (<http://glns.co/nxatt>). Anket toplam 14 sorudan oluşmakta olup göz hekimlerinin mesleki deneyim süreleri, hangi kurumda çalıştıkları, aktif üye oldukları birimler, haftalık muayene ettikleri glokomlu hasta sayısı, gördükleri glokom hastalarında yüzde kaç oranda ilaç tedavisinden yakınma olduğu ve sıklıkla karşılaştıkları oküler yüzey semptomları, glokom hastalarında oküler yüzeyi değerlendirip değerlendirmedikleri ve değerlendiriyorlarsa hangi sıklıkta yapıldığı, yüzey değerlendirmede hangi testlerin en önemli olduğu, sıklıkla saptanan oküler yüzey bozuklukları ile glokomda OYH için risk faktörleri, hangi glokom ilacı kullanıldığında daha sık OYH görüldüğü, OYH tedavisi için en sık kullandıkları ilaçlar ile ülkemiz şartlarında glokom ilacına bağlı OYH gelişen hastalardaki tedavi yaklaşımları soruldu.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirme her soru için yanıt veren hekim sayısı temel alınarak değerlendirildi. Çalışmadaki parametrelerin tümü kategorik değişkenler olması sebebiyle parametreleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Demografik Özellikler

Ankete katılan 442 göz hekiminden 125'i üniversite hastanesi (%28,3), 114'ü eğitim araştırma hastanesi (%25,6), 113'ü

özel hastane (%25,6), 86'sı devlet hastanesi (%19,5) ve 22'si muayenehanede (%5) çalışırken; 18 kişi (%4,1) iki farklı yerde çalışmaktaydı. Katılımcıların %39,4'ünde mesleki deneyim süresi 15 yıl üzerinde olup, %7,6'sı 2 yıl altında, %16,7'si 2-5 yıl, %20,1'i 5-10 yıl ve %16,2'si 10-15 yıllık deneyime sahipti. Tablo 1'de çalıştıkları yere göre meslek deneyimi ayrıntılı olarak verilmiştir. Dört yüz kırk iki hekimin 134'ünün (%30,32) aktif birim üyeliği mevcuttu ve 67'si (%15,16) birden fazla birime üyeydi. Birimlere göre dağılımı ise 52'si katarakt-refraktif cerrahi (%25,9), 40'ı kornea ve oküler yüzey (%19,9), 37'si glokom (%18,4) ve 72'si diğer birimler (%35,8) şeklindeydi.

Haftalık muayene ettikleri glokomlu hasta sayısı incelendiğinde, göz hekimlerinin %36,4'ü bir hafta içinde 9 ve altında, %43,9'u 10-25, %13'ü 26-50 ve %6,6'sı 50 üzerinde hasta gördüğünü bildirdi (Tablo 1). Çalıştığı kurumlara göre haftalık glokom hastası sayısı tüm kurumlarda benzer ve çoğunlukla 10-25 hasta şeklindeydi (Tablo 1).

OYH Görülme Sıklığı

OYH olan glokom hastası görülme sıklığı değerlendirildiğinde; göz hekimlerinin %45'i, hastaların en az %25'inde OYH tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Aktif birim üyelikleri olan hekimlerin çoğunluğu (%36,6) hastalarının %26-50'sinde ilaca bağlı yakınma ve OYH bulunduğunu ifade etmiştir (Tablo 2). Birim üyelerinin, hastaların %26'sından fazlasının oküler yüzeyle ilgili şikayetleri olduğunu bildirme olasılığı, birim üyesi olmayan katılımcılara göre daha yüksekti (Tablo 2).

En sık görülen semptomlar kızarıklık (%91,9) olup bunu sırasıyla batma/yabancı cisim hissi (%24,2) ve yanma (%18,3) takip etmekteydi. Hastalarda genellikle birden fazla yakınma mevcuttu. Hekimlerin çalıştığı kurumlar arasında yakınma sıralaması farklılık göstermiyordu ($p > 0,05$).

Muayene Yöntemleri

Hekimlerin %94'ünün glokom hastalarında oküler yüzeyi değerlendirdikleri ve yarıdan fazla hekimin (%59,6) her muayenede bu değerlendirmeyi yaptığı bildirildi. Oküler

Tablo 1. Hekimlerin demografik dağılımları ve haftalık muayene edilen glokom hasta sayısı

Kurumlar	Sayı (%)	Aktif birim üyeliği (%)	Mesleki deneyim†	Haftalık glokom hastası†
Üniversite hastanesi	125 (%28,3)	89 (%71,2)	>15 yıl (%33,6)	10-25 (%46,4) <10 (%28)
Eğitim araştırma hastanesi	114 (%25,6)	39 (%34,2)	5-10 yıl (%27,2)	10-25 (%40,4) <10 (%34,2)
Özel hastane	113 (%25,6)	63 (%55,8)	>15 yıl (%71,7)	<10 (%57,5) 10-25 (%33,6)
Devlet hastanesi	86 (%19,5)	11 (%12,8)	5-10 yıl (%39,5)	10-25 (%57) <10 (%20,9)
Muayenehane	22 (%5)	11 (%50)	>15 yıl (%100)	<10 (%40,9) 10-25 (%40,9)
İki yer	18 (%4,1)	12 (%66,7)	>15 yıl (%59,1)	<10 (%36,4) 10-25 (%36,4)
Toplam	442 (%100)	134 (%30,3)	>15 yıl (%39,4)	10-25 (%43,9) <10 (%36,4)

*Birden fazla birime kaydı olan üyeler mevcuttur. †Ortalama değerler mevcut olmayıp en sık aralıklar belirtilmiştir.

yüzey değerlendirilmesinde en önemli olduğu düşünülen testler sırasıyla oküler yüzey boyama testi %38,7, GKZ %21,9, meibomian bez muayenesi %17,5, OSDI skorlaması %17,5 ve Schirmer testi %5,2 idi.

En sık görülen oküler yüzey bulgusu konjonktival hiperemi olup (%75,6), bunu sırasıyla punktat epitelyopati (%55,7), kontakt dermatit (%34,6), blefarit/meibomian bez disfonksiyonu (%25,1) ve folliküler konjonktivit (%14,5) takip etmekteydi. Kurumlar arasında OYH bulgusu görülme oranlarında farklılık yoktu ($p=0,88$). Birden fazla bulgunun bir arada olduğu hastalarda en sık konjonktival hiperemi + punktat epitelyopati + kontakt dermatit birlikteliği mevcut idi.

Risk Faktörleri

Risk faktörleri sorgulandığında çalıştığı kurum fark etmeksizin hekimlerin %90'ı OYH gelişiminde en önemli sebebin ilacın benzalkonyum klorid (BAK) içermesi olduğunu belirtmiştir (Tablo 3). Diğer risk faktörleri sırasıyla eşlik eden oküler hastalık (%80), glokom ilaç sayısı (%79) ve kullanım süresi (%65) olarak bulunmuştur. Hekimlerin çalıştığı kurumlar arasında risk faktörleri arasında fark bulunmamıştır ($p=0,93$).

Tüm hekim yanıtları değerlendirildiğinde glokom ilaçlarına bağlı OYH gelişmesinden ilk sırada prostaglandin analogları (%56,4), ikinci sırada alfa-2 agonistleri (%43,6) sorumlu tutulmuştur. Glokom birimi aktif üyeleri ise alfa-2 agonistlerinin (%81,1) daha riskli olduğunu belirtmişlerdir.

Tedavi Yaklaşımları

Glokom ilacına bağlı OYH gelişen hastalarda ilk yaklaşım olarak ilaç değişikliği (%98,3) önerilmekte olup çoğunlukla farklı gruptan bir glokom ilacı (%38), koruyucu içermeyen bir

glokom ilacı (%33,7) veya BAK dışı koruyucu içeren bir ilaç (%20,4) tercih edilmekteydi. Düşük oranda ise selektif lazer trabeküloplasti (%1,1), MIGS (%0,2) ve trabekülektomi veya diğer cerrahilerin (%0,2) önerildiği görüldü.

OYH'ye yönelik semptomatik tedavide en sık (%84,6) suni gözyaşı tercih edilmekteydi. Ayrıca topikal steroid (%6,7), topikal antihistaminik (%4,9), topikal siklosporin (%2,4) ve topikal non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (%1,4) kullanıldığı da bildirilmiştir. Hekimlerin çalıştığı kurumlara göre uygulanan tedaviler arasında farklılık saptanmamıştır ($p=0,06$). Ancak topikal siklosporini özellikle üniversite kurumunda çalışan hekimlerin tercih ettiği görülmüştür.

Tartışma

Anket çalışması sonucunda çeşitli kliniklerde çalışan 442 göz hekiminin günlük pratiklerinde glokom hastalarında OYH semptom ve bulguları ile sıklıkla karşılaştıkları görüldü. Çoğu katılımcı, glokom hastalarında OYH görülme sıklığını %11-25 veya %26-50 olarak bildirmiştir. Hastaların semptomları içinde ilk sırada kızarıklık yer alırken, en sık muayene bulgusu ise konjonktival hiperemiydi. OYH için en önemli risk faktörü olarak ilacın BAK içermesi olduğu belirtilirken, ilaç sayısı ve kullanım süresi ikinci ve üçüncü sırada yer aldı. OYH'den sorumlu tutulan ilk iki ilaç sırasıyla prostaglandin analogları ve alfa-2 agonistleri idi. Hekimlerin OYH tedavisinde genellikle mevcut medikal tedavide değişiklik yapmayı tercih ettiği, semptomatik tedavide ise en sık suni gözyaşı kullandığı görüldü.

Glokom hastalarında uzun süreli çok sayıda BAK içeren glokom ilacı kullanımı OYH'ye yol açmakta veya yaşa bağlı mevcut kuru göz ve meibomian bez disfonksiyonunu

Tablo 2. Aktif birim üyeleri ile birim üyeliği olmayan hekimlerin glokom hastalarında OYH görme sıklıkları

OYH görülme sıklıkları (%)	Birim üyeleri (n)	Birim üyesi olmayanlar (n)	Toplam (n)
<10	20 (%14,9)	66 (%21,4)	86 (%19,6)
11-25	37 (%27,6)	118 (%38,3)	155 (%35,4)
26-50	49 (%36,6)	91 (%29,5)	140 (%32)
51-75	18 (%13,4)	24 (%7,8)	42 (%9,6)
>76	6 (%4,5)	9 (%2,9)	15 (%3,4)

OYH: Oküler yüzey hastalığı

Tablo 3. Glokomda oküler yüzey hastalığı için risk faktörleri

Risk faktörleri	Yaş (n)	Cinsiyet (n)	İlaç sayısı (n)	Kullanma süresi (n)	BAK (n)	Ek oküler hastalık (n)	Sistemik hastalık (n)
Kurum							
Üniversite hastanesi	32	72	106	82	110	94	46
Eğitim araştırma hastanesi	33	16	90	75	102	95	45
Devlet hastanesi	13	6	61	57	77	69	23
Özel hastane	28	12	76	61	93	78	43
Muayenehane	4	2	15	14	18	17	5
Toplam (%)	110 (%25)	43 (%9,7)	348 (%78,7)	289 (%65,4)	400 (%90,5)	353 (%79,9)	162 (%36,6)

BAK: Benzalkonyum klorid

artırmaktadır.^{6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16} BAK içeren göz damlalarının azaltılması ve daha düşük BAK içeren veya koruyucu içermeyen glokom ilaçlarına geçilmesi sonrası hastalarda kuru göz semptomlarının azaldığı ya da kaybolduğu bildirilmiştir.^{10,11,12,15,18,19,20,21} Dört bin yüz yedi glokomlu hastayı kapsayan epidemiyolojik bir çalışmada hastaların %57'sinde antiglokomatöz damla kullanımı sonrası en az bir OYH semptomu olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Hastalarda sıklıkla rahatsızlık hissi mevcutken, bunu yanma, batma, yabancı cisim hissi, kuru göz hissi, sulanma ve kaşıntı gibi OYH semptomları izlemiştir. Göz bulguları değerlendirildiğinde ise en sık (%38) konjonktival hiperemiye rastlanırken bunu konjonktival folliküller ve yüzeyel punktat keratit takip etmiştir.¹⁰ Aynı çalışmada koruyucu içeren damla kullanan hastalarda, koruyucusuz damla kullananlara kıyasla oküler semptom ve bulguların daha fazla olduğu, koruyucu içeren damla sayısının artışıyla OYH görülme insidansının arttığı, koruyucu içermeyen damlalara geçilmesiyle ya da koruyucu içeren ilaç sayısının azaltılmasıyla semptom ve bulguların anlamlı oranda azaldığı belirtilmiştir.¹⁰ Avrupa'da yapılan çok merkezli epidemiyolojik bir araştırmada, koruyucu madde içeren beta-blokör damla kullanan glokom hastalarında koruyucu içermeyen beta-blokör damla kullananlara göre OYH semptomlarının daha fazla olduğu rapor edilmiştir (damlatma esnasında ağrı, rahatsızlık sırasıyla %48 ve 19; yabancı cisim hissi %42 ve 15; batma, yanma %48 ve 20; kuru göz hissi %35 ve 16).¹⁹ Ruangvaravate ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında BAK içeren prostaglandin analogları kullanan hastalarda belirgin oküler yüzey değişikliklerinin olduğu, daha düşük BAK içeren veya BAK içermeyen tafluprost tedavisine geçildikten sonra GKZ'de anlamlı artış meydana geldiği ancak koruyucu içermeyen tafluprost grubunda daha sağlıklı gözyaşı kalitesinin olduğu görülmüştür. BAK içeren tafluprost ile oküler yüzeyde iyileşmenin olması, bu damladaki BAK konsantrasyonunun diğer prostaglandin analog içerikli damlalara göre daha az olması ile açıklanmıştır.¹⁵ Benzer bir çalışmada, en az 3 ay latanoprost içerikli damla kullanımı sonrası düşük doz BAK içerikli tafluprost tedavisine geçen hastaların şikayetlerinde ve klinik bulgularında azalma olduğu izlenmiştir.²⁰ Ramli ve ark.¹² çalışmalarında; BAK içerikli damla kullananlarda, purite içerikli ya da koruyucu içermeyen damla kullananlara kıyasla OSDI skorunda üç kata yakın artış ve GKZ'de belirgin düşüş olduğunu tespit etmişlerdir.

Glokom ilaçlarındaki koruyucularla ilgili yapılan bir derlemede farklı olarak, düşük BAK içerikli damla kullanan hastalarda OYH bulguları geliştiğine dair kanıtların olmadığı, bu nedenle pahalı olan koruyucusuz ilaçların sadece çoklu ilaç kullanan ya da OYH olan glokom hastalarında genellikle tercih edilmesi gerektiği belirtilmiştir.²²

Gözlemsel başka bir araştırmada glokom hastalarında kuru göz hastalığının, kullanılan ilaç sayısı ile ilişkili olduğu, tek damla kullananlarda %11 oranında şiddetli kuru göz görülürken, iki damla kullananlarda %39 oranında olduğu ve üç damla kullananlarda bu oranın %43'e çıktığı bildirilmiştir.¹⁴ Tayland'da glokom hastalarında OYH'nin değerlendirildiği bir çalışmada kullanılan ilaç sayısı ile kornea floresein ve Rose Bengal boyanması arasında anlamlı oranda pozitif ilişki olduğu

görülmüştür.¹⁸ Baudouin ve ark.'nın²³ yaptığı çalışmada, ileri evre glokomda ve yüksek GİB'de kullanılan günlük damla sayısının fazla olmasının OYH derecesini artırdığı bildirilmiştir. Anket çalışmamızda da benzer şekilde hekimler; fazla ilaç sayısı ve uzun kullanım süresinin, ilacın BAK içermesinden sonraki en sık OYH sebebi olduğunu belirtmişlerdir.

Stalmans ve ark.'nın¹⁶ yaptıkları çalışmada, tüm glokom hastalarına tedavileriyle ilişkili tolerans sorunu olup olmadığının sorgulanmasının gerektiği ve hastaların şikayetleri olmasa dahi tedavi değişikliği gerektirebilecek OYH bulgularının görülebileceği belirtilmiştir. Bu nedenle glokom hastalarının her kontrol muayenesinde oküler yüzey açısından değerlendirilmesi önerilmiştir. Anket çalışmamızda hekimlerin %94'ünün glokom hastalarında oküler yüzeyi değerlendirdikleri ve yarısından fazla hekimin (%59,6) her muayenede bu değerlendirmeyi yaptığı saptanmıştır.

Leung ve ark.'nın¹³ çalışmasında, glokom hastalarının %27'si ileri derecede olmak üzere toplam %59'unda kuru göz semptomları bulunduğu, hastaların %61'inde Schirmer test değerlerinin düştüğü, %78'inde GKZ'nin azaldığı ve %22'sinde oküler yüzeyin boyandığı görülmüştür. Anket çalışmamızda %38,7 oranında ve en sık olarak yüzey boyama testinin yapıldığı, GKZ'nin ise %21,9 oranında değerlendirildiği bildirilmiştir. Leung ve ark.'nın¹³ çalışması referans alınırca GKZ'nin glokom hastalarında öncelikli olarak değerlendirilmesi önerilebilir.

Anket sonuçlarımızda OYH'ye en sık neden olan ilaç grubu glokom birimi aktif üyeleri için ilk sırada alfa-2 agonisti olurken, diğer katılanlar için ilk sırada prostaglandin analogları oldu. Alfa-2 agonistlerin içerdiği koruyucu dışında etken maddenin alerjenik ve/veya proenflamatuvar özellikleriyle OYH'de rol aldığı düşünülmektedir.^{24,25} Literatürde ayrıca alfa-2 agonistlerinin, vernal konjonktivite benzer alerjik enflamasyon ve alerjik konjonktivite birlikte GİB yüksekliğine neden olduğu ile ilgili olgu sunumları bulunmaktadır.^{26,27} Prostaglandin analog kullanımında konjonktival hiperemi en sık karşılaşılan yan etki olmakla beraber OYH, kuru göz hastalığı, meibomian bez disfonksiyonu da görülebilmektedir. Prostaglandine bağlı konjonktival hipereminin BAK toksisitesiyle ilişkili olmadığı ve nitrik oksit aracılı vazodilatasyonun sonucu olduğu kabul edilmektedir.^{28,29} En yüksek BAK konsantrasyonuna sahip latanoprost içerikli damlaların, diğer prostaglandin analoglarına kıyasla daha az konjonktival hiperemi yapması da bu düşüncüyü destekler niteliktedir.³⁰

DEWS II raporunda OYH gelişen glokom hastalarının yönetiminde ilk adım olarak; tedaviye başlandıktan sonra geç gelişen yan etkiler ortaya çıktığında, birden çok ilaç ya da molekül kullanıldığında, eş zamanlı OYH mevcut olduğunda ya da tedavinin kesilemediği durumlarda öncelikli ilacın rolünün belirlenmesi önerilmiştir.³¹ BAK içeren ilaç kullanımında koruyucu içermeyen bir ilaca geçiş yapılabilir. BAK, doz bağımlı toksisiteye yol açtığından, birden çok BAK içeren damla kullanımında, ilaç sayısının azaltılmasıyla ya da fiks kombinasyon tedavilerinin uygulanmasıyla yan etki profili azaltılabilmektedir.^{19,32} Ek olarak; OYH'nin ciddi düzeyde olduğu ve yaşam kalitesini etkilediği durumlarda lazer trabeküloplasti ya da cerrahi, alternatif bir seçenektir.³³

Su ve ark.'nın³⁴ BAK içerikli latanoprost kullanan hastalarda OYH gelişimini takip ettikleri çalışmada, glokom ilacıyla beraber suni gözyaşı kullanan hastalarda, Schirmer test değerlerindeki düşüşün kullanmayanlara göre daha az olduğu görülmüştür. Bu nedenle sadece OYH saptanan hastalarda değil çoklu ilaç kullanımı olan ya da OYH gelişimi için risk faktörleri olan hastalarda glokom tedavisiyle birlikte suni gözyaşı kullanımının OYH gelişmemesi için iyi bir klinik uygulama olduğu düşünülebilir. Anket sonucumuza göre OYH'ye yönelik semptomatik tedavide hekimlerin en sık suni gözyaşlarını (%84,6) tercih ettikleri saptanmıştır.

Muzychuk ve ark.'nın³⁵ çalışmasında 36 glokom uzmanına yapılan ankette cevaplar likert skalasına göre 1'den 7'ye kesinlikle katılmıyorum veya kuvvetle katılıyorum olmak üzere puanlandı. Yaklaşık katılımcıların tümü OYH tedavisinin glokom hastalarında yaşam kalitesini belirgin olarak düzeltereği ve glokom tedavisinde hasta uyumuna bağlı olarak daha iyi glokom sonuçları alacakları konusunda hemfikir olmakla beraber sadece %22'si glokom pratiğinde OYH'nin yeterli bir şekilde tedavi edildiği görüşüne katılmışlardır. Katılımcıların %86,1'i glokom hastalarında rutin olarak oküler yüzeyi değerlendirdiklerini bildirmişlerdir. En sık uygulanan muayene yöntemleri konjonktiva (%91), kapak sağlığı (%88,6) ve kapak pozisyonunun (%80) değerlendirilmesi ve floresein ile oküler yüzeyin boyanmasıdır (%80). GKZ, OSDI ve Schirmer testi uygulanmasına katılan uzman yüzdesi sırasıyla %62,9, %5,7 ve %2,9 olarak saptanmıştır. Katılımcıların yaklaşık %75'i glokom hastalarını bazen, sık olarak ve her zaman OYH uzmanı ile konsülte ettiklerini belirtmişlerdir. Katılımcıların %83,3'ü glokom tedavisinde oküler yüzey sağlığının göz önünde bulundurulması ve %66,7'si kişiye özel tedavi uygulaması gerektiği görüşüne katılmışlardır. Tedavi yaklaşımları incelendiğinde %100'ü topikal glokom tedavisinin yeniden düzenlenmesi (fiks kombinasyon, prezervansız veya BAK dışı prezervan ilaç seçimi) gerektiği konusunda kendilerini bilgili hissederken, %60 civarı topikal immünomodülatuar, steroid, omega ve %31'i otolog serum konusunda bilgili olduklarını belirtmişlerdir. OYH yaklaşımında en çok uygulanan 3 tedavi yapay gözyaşı (%94,4), topikal glokom ilaçlarının optimizasyonu (%66,7) ve kapak hijyeni (%55,6) olarak bildirilmiştir. Katılımcıların %92'si önerilecek bir algoritmanın glokomda OYH tedavisini olumlu yönde değiştireceğini belirtmişlerdir.

OYH tedavisi ile hastaların kuru göz semptomları ve bulgularının yanında GİB'sinde de düşüş meydana geldiği görülmüştür.^{24,36} Bu durum, trabeküler ağda enflamasyonun azalması ya da hastalarda rahatsızlık hissini azaltması sonucu glokom tedavisine daha fazla uyum sağlamalarıyla açıklanmıştır.³⁶ Kuru göz semptomlarını hafifletmek için kullanılacak topikal antihistaminik, steroid gibi göz damlalarının da koruyucu içerdiği ve mevcut OYH semptomlarını artırabileceği unutulmamalıdır. Bu açıdan topikal siklosporin OYH tedavisinde iyi bir alternatiftir.³⁷ Saini ve ark.,³⁸ kronik glokom hastalarında 6 ay süreyle verilen topikal siklosporin tedavisiyle oküler yüzey boyanma skorunda azalma, Schirmer testi, kornea duyarlılık ve subbazzal sinir lifi tabakası dansitesinde anlamlı artış ve OSDI

skorunda azalma olduğunu göstermişlerdir. OYH, glokom hastalarının yaşam kalitesini düşürmekte, hastanın tedaviye uyumunu azaltmakta, glokomun ilerlemesine yol açabilmekte ve ayrıca ülke ekonomisi için kayba yol açmaktadır.^{39,40} Avustralya'da glokomlu hastaların %39'unun önemli derecede kuru göz hastalığına sahip olduğu ve bu durumun yılda 330,5 milyon Avustralya dolarlık bir ekonomik yük oluşturduğu hesaplanmıştır.³⁹

Sonuç

Kesitsel anket çalışmamızda göz hekimlerinin glokom hastalığına eşlik eden OYH konusunda farkındalıklarının yüksek olduğu ve OYH gelişiminde risk faktörleri olarak BAK, ilaç sayısı ve kullanım süresini sorumlu tuttıkları görülmüştür. Hekimlerin çoğu oküler yüzey muayenesini yaptıklarını belirtse de GKZ ve oküler yüzey boyanma gibi testlerin kullanımının az olduğu tespit edilmiştir. Tedavide farklı bir ilaç grubuna geçiş yapıldığı ve yapay gözyaşlarının da sıklıkla verildiği görülmüştür. Ülkemizde BAK içermeyen glokom ilacı sayısının son derece kısıtlı olmasından dolayı BAK içermeyen veya BAK dışı prezervan içeren ilaçların tercih edilme oranları son derece düşük bulunmuştur. OYH görülme oranlarının yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda ülkemizde koruyucu içermeyen glokom ilaçlarına çok ciddi şekilde ihtiyacın olduğu aşikardır. Glokom hastalarında OYH'nin saptanması ve kişiye özel tedavinin planlanması hasta konforu, ilaca uyum ve tedavinin etkinliğini artırmaktadır. Bu nedenle glokom hastalarında kronik ilaç kullanımına bağlı gelişen OYH'ye yaklaşım konusunda bir algoritma hazırlanması son derece önemlidir.

Teşekkür: Makalenin hazırlanma aşamasındaki katkılarından dolayı Dr. Onur Özalp'e ve istatistiksel değerlendirme aşamasındaki katkılarından dolayı Dr. Muzaffer Bilgin'e teşekkür ederiz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Anket çalışması olduğundan ve hastalar üzerinde yapılmadığından gerekmemiştir.

Hasta Onayı: Anket çalışmasıdır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.Y., B.B., N.Yü., H.A., R.A-Y., Ö.O., A.B., I.Y., Ö.E.K., M.O., Dizayn: N.Y., B.B., N.Y., H.A., R.A-Y., Ö.O., A.B., I.Y., Ö.E.K., M.O., Veri Toplama veya İşleme: N.Y., B.B., N.Yü., Analiz veya Yorumlama: N.Y., B.B., N.Yü., Literatür Arama: N.Y., B.B., Yazan: N.Y., B.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. Bull World Health Organ. 2004;82:887-888.

2. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1268-1279.
3. No authors listed. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and options Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:130-195.
4. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15:334-365.
5. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*. 2017;15:539-574.
6. Pérez-Bartolomé F, Martínez-de-la-Casa JM, Arriola-Villalobos P, Fernández-Pérez C, Polo V, García-Feijó J. Ocular Surface Disease in Patients under Topical Treatment for Glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:694-704.
7. Hollo G, Katsanos A, Boboridis KG, Irkeç M, Konstas AGP. Preservative-Free Prostaglandin Analogs and Prostaglandin/Timolol Fixed Combinations in the Treatment of Glaucoma: Efficacy, Safety and Potential Advantages. *Drugs*. 2018;78:39-64.
8. Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, Tomlinson A, Calonge M, Boboridis KG, Akova YA, Geerling G, Labretoulle M, Rolando M. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*. 2013;11:246-258.
9. Zhang X, Vadootker S, Munir WM, Saeedi O. Ocular Surface Disease and Glaucoma Medications: A Clinical Approach. *Eye Contact Lens*. 2019;45:11-18.
10. Pisella PJ, Pouliquen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:418-423.
11. Kumar S, Singh T, Ichhpujani P, Vohra S, Thakur S. Correlation of Ocular Surface Disease and Quality of Life in Indian Glaucoma Patients: BAC-preserved versus BAC-free Travoprost. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50:75-81.
12. Ramli N, Supramaniam G, Samsudin A, Juana A, Zahari M, Choo MM. Ocular Surface Disease in Glaucoma: Effect of Polypharmacy and Preservatives. *Optom Vis Sci*. 2015;92:222-226.
13. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17:350-355.
14. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:572-579.
15. Ruangvaravate N, Choojun K, Srikulsasitorn B, Chokboonpiem J, Asanamong D, Trakanwittayarak S. Ocular Surface Changes After Switching from Other Prostaglandins to Tafluprost and Preservative-Free Tafluprost in Glaucoma Patients. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3109-3119.
16. Stalmans I, Lemij H, Clarke J, Baudouin C, GOAL study group. Signs and Symptoms of Ocular Surface Disease: The Reasons for Patient Dissatisfaction with Glaucoma Treatments. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:3675-3680.
17. Saini M, Vanathi M, Dada T, Agarwal T, Dhiman R, Khokhar S. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. *Int J Ophthalmol*. 2017;10:931-938.
18. Ruangvaravate N, Prabhasawat P, Vachirasakchai V, Tantimala R. High Prevalence of Ocular Surface Disease Among Glaucoma Patients in Thailand. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34:387-394.
19. Jaenen N, Baudouin C, Pouliquen P, Manni G, Figueiredo A, Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:341-349.
20. Wong TT, Aung T, Ho CL. Ocular surface status in glaucoma and ocular hypertension patients with existing corneal disorders switched from latanoprost 0.005% to tafluprost 0.0015%: comparison of two prostaglandin analogues with different concentrations of benzalkonium chloride. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46:1028-1034.
21. de Jong C, Stolkwijk T, Kuppens E, de Keizer R, van Best J. Topical timolol with and without benzalkonium chloride: epithelial permeability and autofluorescence of the cornea in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;32:221-224.
22. Steven DW, Alagband P, Lim KS. Preservatives in glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:1497-1503.
23. Baudouin C, Renard JP, Nordmann JP, Denis P, Lachkar Y, Sellem E, Rouland JE, Jeanbat V, Bouée S. Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol*. 2012.
24. Dubrulle P, Labbé A, Brasnu E, Liang H, Hamard P, Meziani L, Baudouin C. Influence of Treating Ocular Surface Disease on Intraocular Pressure in Glaucoma Patients Intolerant to Their Topical Treatments: A Report of 10 Cases. *J Glaucoma*. 2018;27:1105-1111.
25. Schuman JS, Horwitz B, Choplin NT, David R, Albracht D, Chen K. A 1-year study of brimonidine twice daily in glaucoma and ocular hypertension. A controlled, randomized, multicenter clinical trial. Chronic Brimonidine Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:847-852.
26. Shah AA, Modi Y, Thomas B, Wellik SR, Galor A. Brimonidine allergy presenting as vernal-like keratoconjunctivitis. *J Glaucoma*. 2015;24:89-91.
27. Bozkurt B, Irkeç M. Allergic Conjunctivitis and Elevated Intraocular Pressure Associated with The Use of Brimonidine Tartrate 0.2%. *Glo-Kat*. 2006;1:67-69.
28. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:45-52.
29. Chen J, Dinh T, Woodward DE, Holland M, Yuan YD, Lin TH, Wheeler LA. Bimatoprost: mechanism of ocular surface hyperemia associated with topical therapy. *Cardiovasc Drug Rev*. 2005;23:231-246.
30. Guenoun JM, Baudouin C, Rat P, Pauly A, Warnet JM, Brignole-Baudouin E. In vitro study of inflammatory potential and toxicity profile of latanoprost, travoprost, and bimatoprost in conjunctiva-derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2444-2450.
31. Gomes JAP, Azar DT, Baudouin C, Efron N, Hirayama M, Horwath-Winter J, Kim T, Mehta JS, Messmer EM, Pepose JS, Sangwan VS, Weiner AL, Wilson SE, Wolffsohn JS. TFOS DEWS II iatrogenic report. *Ocul Surf*. 2017;15:511-538.
32. Goldberg I, Graham SL, Crowston JG, d'Mellow G; Australian and New Zealand Glaucoma Interest Group. Clinical audit examining the impact of benzalkonium chloride-free anti-glaucoma medications on patients with symptoms of ocular surface disease. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43:214-220.
33. Banitt M, Jung H. Ocular surface disease in the glaucoma patient. *Int Ophthalmol Clin*. 2018;58:23-33.
34. Su CC, Lee YC, Lee PRC. Assessment of ocular surface disease in glaucoma patients with benzalkonium chloride-preserved latanoprost eye drops: a short-term longitudinal study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259:1243-1251.
35. Muzychuk A, Racine L, Robert MC, Birt C, Penner V, Harasymowycz P, Crichton A, Ford B, Gooi P, Harissi-Dagher M. Management of Ocular Surface Disease in Glaucoma: A Survey of Canadian Glaucoma Specialists. *J Glaucoma*. 2020;29:1162-1172.
36. Mylla Boso AL, Gasperi E, Fernandes L, Costa VP, Alves M. Impact of Ocular Surface Disease Treatment in Patients with Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:103-111.
37. Boboridis KG, Konstas AGP. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1027-1039.
38. Saini M, Dhiman R, Dada T, Tandon R, Vanathi M. Topical cyclosporine to control ocular surface disease in patients with chronic glaucoma after long-term usage of topical ocular hypotensive medications. *Eye (Lond)*. 2015;29:808-814.
39. Chan CC, Crowston JG, Tan R, Marin M, Charles S. Burden of Ocular Surface Disease in Patients With Glaucoma From Australia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2013;2:79-87.
40. Pezzullo L, Streetfield J, Simkiss P, Shickle D. The economic impact of sight loss and blindness in the UK adult population. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:63.