Alfa Blokör Tedavisi ve Gevşek İris Sendromu

Alpha Blocker Treatment and Intra-operative Floppy Iris Syndrome

Dr. Mehmet Emin Özyalvaçlı¹, Dr. Ümit Doğan², Dr. Adnan Gücük¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Öz

İlerleyen yaşta alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en sık nedenini benign prostat hiperplazisi (BPH) oluşturmaktadır. Üroloji kılavuzlarının da önerdiği alfa blokör tedavisi BPH'ye bağlı AÜSS'nin temel tedavi modalitesini oluşturmaktadır. Alfa-1 reseptörün alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D olmak üzere üç çeşit alt tipi bulunmaktadır. Alfa blokörlerin %98'i prostat stromal elemanları ile ilişkilidir ve özellikle prostattaki alfa-1 reseptörlerinin yaklaşık %70'i alfa-1A reseptörleridir. Bu reseptörler prostat, mesane boynu ve üretral düz kasların kasılmasından sorumludur. Baş dönmesi, yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, senkop, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyon alfa blokör tedavisinin yan etkilerindendir. İntra-operatif gevşek iris sendromu (GIS) ise ilk olarak selektif alfa-1A reseptör blokörü olan tamsulosin kullanan hastaların katarakt cerrahisi sırasında geliştiği belirtilen ve kalıcı görme kaybına yol açabilen bir sendromdur. GIS'in her ne kadar başlangıçta tamsulosin ile ilişkili olduğu belirtilmişse de son yıllarda yapılan çalışmalarda diğer alfa blokörlerin de GIS'e neden olduğu saptanmıştır. GIS'in patofizyolojisi net olarak ortaya konulabilmiş değildir. Özellikle alfa blokör kullanımından saatler sonra bile ortaya çıkabilen bu sendrom alfa blokör kesilmesinden yıllar sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bu yazıda, alfa blokör kullanımına bağlı gelişen ve halen etiyolojisi net olarak ortaya konulamayan gevşek iris sendromu ve bu sendromun gelişmesini minimize etmek için yapılması gerekenler literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

Ahahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, alfa blokör, gevşek iris sendromu

Summary

Benign prostate hyperplasia (BPH) in the leading cause of lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly ages. Alpha blocker treatment which is advised by urology guidelines is the main treatment of LUTS related to BPH. Alpha-1 receptor has three different subtypes including alpha-1A, alpha-1B and alpha-1D. About 98% of alpha blockers are related with prostate stromal elements and 70% of the alpha receptors are alpha-1A receptors. These receptors are responsible for contraction of prostate, bladder and urethral smooth muscles. Dizziness, fatigue, orthostatic hypotension, syncope, nasal congestion, and retrograde ejaculation are the common adverse effects of alpha blockers. Intra-operative floppy iris syndrome (IFIS), which may cause irreversible blindness, was firstly defined in patients treated with tamsulosin (an alpha-1A receptor blocker) during cataract surgery. Afterwards, it has also been shown that other alpha blockers may also cause IFIS. Pathophysiology of IFIS has not been clearly defined. This clinical picture may occur within hours after alpha blocker treatment or it may develop many years after cessation of the treatment. This paper reviews the literature and presents alpha blocker related IFIS and preventive measurements to minimise the development of IFIS.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, alpha blocker, intra-operative floppy iris syndrome

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) histolojik olarak prostat transizyonel zondaki düz kas ve epitelyal hücrelerin proliferasyonu anlamına gelmektedir (1,2). Kesin etiyolojisi bilinmemektedir ve ilerleyen yaşlardaki alt üriner sistem semptomlarının (AÜSS) en önemli nedenini oluşturmaktadır. BPH'ya bağlı AÜSS nedenlerinden biri de dinamik komponenttir (hiperplazik dokuya bağlı prostat düz kas tonusunda ve direncinde artışı). Dinamik komponentte çoğunlukla adrenerjik reseptörler aracılık eder. Alfa blokörlerin %98'i prostat stromal elemanları ile ilişkilidir ve bundan dolayı prostat düz kas tonusu üzerine çok büyük etkiye sahiptir (3). BPH tedavisinde alfa blokör kullanmanın mantığı da buna dayanmaktadır. Avrupa

Üroloji Derneği'nin kılavuzunda da orta veya şiddetli AÜSS olan hastalarda alfa blokör kullanımı önerilmektedir.

BPH tedavisinde kullanılan alfa blokörler, alfa-1 adrenerjik reseptörleri inhibe ederek etki gösterirler. Alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D olmak üzere üç çeşit alfa-1 alt tipi reseptör bulunmaktadır. Prostattaki alfa-1 reseptörlerinin yaklaşık %70'i alfa 1-A reseptörleridir ve prostat, mesane boynu ve üretral düz kasların kasılmasından sorumludur (4). Alfa-1B daha çok vasküler yapılarda bulunur. Alfa-1D reseptörler ise çoğunlukla nazal pasaj, mesane ve spinal kordda bulunur. BPH'nın medikal tedavisinde güncel olarak kullanılan alfa-1 blokörler terazosin, doksazosin, alfuzosin, tamsulosin ve silodosindir. Bunların içerisinde tamsulosin üroselektiftir ve alfa-1A ve alfa-

1D reseptörlerine selektif olarak bağlanır (5,6). Güncel bir alfa bloker olan silodosin de alfa-1A reseptör için selektif moleküldür ve alfa-1A reseptörlere alfa-1B ve alfa-1D reseptörlere oranla sırasıyla 160 ve 50 kat daha selektiftir (7). Son yıllarda üzerinde çok çalışılan alfa-1D selektif molekül olan naftopidilin de BPH'ya bağlı AÜSS'de diğer moleküllere benzer iyileştirmeler oluşturduğu saptanmıştır (8).

Alfa blokörlerin başlıca yan etkileri; baş dönmesi, yorgunluk, ortostatik hipotansiyon, senkop, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyon olmakla birlikte özellikle son 10 yıldır bilinen intraoperatif Gevşek iris sendromudur (GIS). Bu sendrom, 2005 yılında Chang ve Campbell'in (9) ilk olarak ortaya koymasıyla anlaşılmıştır.

Intraoperatif Gevşek Iris Sendromu

Chang ve Campbell (9), sistemik tamsulosin kullanımı ile katarakt fakoemülsifikasyonu sırasında GIS gelişmesi arasında güçlü bir ilişki olduğunu ilk kez 2005 yılında tanımlamışlardır. GIS'in karakterize triadi; 1) Intraoperatif sıvı akımına rağmen şişen gevşek bir iris, 2) Her insizyon yerinden prolabe olmaya meyilli iris, 3) Progresif intraoperatif pupiller konstrüksiyondur. Gerek oftalmoloji gerekse genel tıp literatüründe GIS'in katarakt cerrahisi süresi uzaması, iris atrofisi, iris prolapsusu, iridodiyaliz, hifema, lens ön ve arka kapsülü yırtılması, zonüler ayrılma, vitreus içine lens düşmesi, intraoküler lens dislokasyonu, vitreus kaybı, vitreus hemorajisi, ameliyat sonrası göz içi basınç yüksekliği, psödotakik korneal ödem, korneal yara yeri sızdırması, kistoid maküla ödemi, retina dekolmanı, diplopi ve fotofobi gibi komplikasyonlar ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur (4,10,11,12,13,14,15). Vollmann ve ark.'nın (12) katarakt cerrahisi sırasında GIS mevcut olanlar ile olmayanları karşılaştırdıkları bir çalışmada, GIS mevcut olanlarda komplikasyon oranı %18,1 iken GIS olmayanlarda %7,3 olarak bulunmuştur. Alfa blokörlerin BPH'ya bağlı AÜSS'de yaygın kullanımı ve katarakt cerrahisinin en sık yapılan cerrahiler arasında olması nedeniyle GIS oftalmoloji sahası için önemli bir klinik durum olarak kabul edilmektedir.

Patofizyoloji

Prostat bezinde olduğu gibi alfa 1 adrenerjik reseptörler ki özellikle alfa-1A reseptörler iris dilatör kasında da yaygın olarak var olup, dilatasyon ve iris tonusundan sorumludur (5,16,17). Bu reseptörler fenilefrine yüksek affinite gösterirler. Moleküler olarak G-proteinine bağlı bir membran reseptörünün sinyali ile hücre içi siklik AMP miktarını artırarak protein kinazları aktif hale getirirler. Alfa-1A reseptör blokajı dilatör kasın gevşemesine ve kötü pupil dilatasyonuna yol açmaktadır (18,19,20). Güncel bilgiler GIS oluşumunda temel olarak iris dilatör kasının alfa-1A reseptörlerinin farmakolojik blokajının ve devam eden inhibisyonun oluşturduğu dilatör kas atrofisini öne çıkarmaktadır (16,18,19,21). GIS oluşumunda bir başka hipotez de Panagis ve ark.'nın (17) 2010 yılındaki histopatolojik çalışmasından yola çıkılarak vaskülopati üzerine kurulmasıdır. Temelde iris üzerindeki damarların alfa-1A reseptör ekspresyonu göstermesi ve iris dilatör kasında kalınlık ve yapısal olarak histolojik değişikliğin saptanmaması üzerine muhtemel bir vasküler disfonksiyonun varlığından bahsedilmiştir. Bu durum iris damarlarının dilatasyon sırasında sarmal olabile

kabiliyetlerinde azalma, buna bağlı kötü dilatasyon ve iris gevşekliği oluşumu şeklinde izah edilmeye çalışılmıştır. Ayrıca GIS gelişim mekanizmasının olası diğer önemli bir faktörü de alfa blokörlerin iris dilatör kaslarındaki alfa-1A reseptörlerine yüksek afinitesinin yanı sıra melanin pigment granüllerine de yüksek afinitesinin olmasına yöneliktir. Selektif alfa-1A reseptör blokörü olan tamsulosin ve silodosin gibi ilaçların iristeki melanin pigmentlerine bağlanıp burada birikerek alfa-1A reseptörleri ile etkileşip dilatör kas atrofisine katkıda bulunduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (18,22,23,24).

Atrofiyi in vivo doğrulayan iki çalışma mevcut olup birinde hastaların optik koherens tomografisinde yalnız iris kalınlığında azalma, diğerinde iris kalınlığında azalmaya ek olarak dilatör kas kalınlığında azalma gösterilmiştir (16,25). Aktas ve ark.'nın (24) tamsulosin ve alfuzosin kullanan hastalar ile kontrol grubunu ultrasonik biyomikroskopi ile karşılaştırdıkları çalışmalarında ise tamsulosinde daha fazla olmakla birlikte alfa blokör kullanan hastalarda iris dilatör kas kalınlıklarında anlamlı azalma saptanmıştır. Yine aynı çalışmada olguların pupilla sfinkter kas kalınlıkları arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir (26). İlginçtir ki oluşum mekanizması tam olarak netliğe kavuşmamış bu sendrom alfa blokör kesildikten yıllar sonra bile rapor edilmiştir (27,28). Tüm alfa blokörlerin reseptörler ile reversible etkileşimi göz önüne alındığında ilaç kesildikten yıllar sonra da GIS gelişim riskini açıklamak oldukça güçtür. Dolayısıyla bu fenomenin patofizyolojisini daha iyi anlayabilmek için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Prevalans ve Etiyoloji

BPH 50 yaş üzerindeki erkeklerin yarısını ve 85 yaş üzeri erkeklerin ise %90'ını etkileyen bir hastalıktır. Katarakt ise 65-74 yaş arasındaki popülasyonun %20'sinde, 75 yaş üstü popülasyonda ise %50'nin üzerinde görülür. Ve 40 yaşından sonra her dekatta ikiye katlanır (29). Dolayısıyla yaş artışıyla erkek hastalarda katarakt gelişimi ve alfa bloker kullanma birlikteliğinde artış saptanır.

GIS'in katarakt cerrahisi uygulanan hastalardaki prevalansı, çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber %1-2, tamsulosin kullanan hastalardaki prevalansı ise %38,9-90 arasındadır (9,13,30). Yapılan ilk çalışmalarda GIS sadece tamsulosin ile ilişkili bulunmuş, diğer alfa blokörler ile ilişki kurulamamıştır (9). Fakat zamanla diğer alfa blokörlerin de bu sendroma yol açabileceği saptanmıştır (27). Yine de yapılan birçok çalışmada ve 2011 yılındaki meta-analizde GIS'in insidansı ve şiddeti diğer alfa blokörlere oranla tamsulosin kullanan hastalarda daha yüksek saptanmıştır (13,31,32,33,34,35,36,37,38). GIS'nin alfa blokörler içerisinde en sık tamsulosin kullanımı ile ilişkilendirilmesi, bu ilacın gerçekten GIS için daha yüksek risk oluşturmamasından mı, yoksa reçete edilme oranı diğer alfa blokerlerden yüksek olduğu için mi sorusunu ortaya çıkarmaktadır. Bunun nedeni olarak yapılan bu çalışmalar irdelendiğinde ya tamsulosin grubu kohort büyüklüğünün daha fazla olması ya da kohortun genel olarak küçük olması ve bazı çalışmalarda tedavi sürelerinin çok farklı olması düşünülebilir. Ayrıca bölgesel ilaç reçeteleme farklılıkları, cerrahların GIS bulgularını tanıma ve algılama farklılıkları ve daha da önemlisi tamsulosinin diğer alfa blokörlere oranla selektif alfa-1A reseptör blokörü olması bu bağlamda değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalarda GIS'in sadece tamsulosin ile değil diğer alfa blokörler ile de görülebileceği saptanmıştır ve insidans

değerleri tamsulosin için %30-88 (9,13,14,25,31,32,33,34,35, 36,38,39,40,41,42,43,44), alfuzosin için %15-70 (32,35) ve doksazosin için %2-45 (13,31,34,36) olarak verilmiştir. Avrupa Üroloji kılavuzunda da yer alan Chatziralli ve Sergeantani'sin (37) meta-analizinde GİS gelişimi Odds Ratio (OR) değeri tamsulosin için 393,1, alfuzosin için 9,7, doksazosin için 6,4 ve terazosin için 5,5 olarak belirtilmiştir. Buna göre değerlendirildiğinde tamsulosinin OR değeri diğer alfa blokörlerden yaklaşık olarak 40 kat daha fazladır. Yine güncel prospektif bir çalışmada ise şiddetli GİS gelişimi, alfa blokör almayanlarda %4,4 iken alfuzosin kullananlarda %16,3 ve tamsulosin kullananlarda ise %34,3 olarak saptanmıştır (35). Ülkemizden Takmaz ve Can (38) çalışmasında katarakt hastalarında GİS insidansının %1,6, tamsulosin kullananlarda %77,8, Altıaylık Ozer ve ark. (45) ise GİS insidansının %1,6, tamsulosin kullananlarda ise %80 olduğunu bildirmişlerdir (38). Bu sendrom terazosin ve prazosin kullanımında da rapor edilmiştir fakat bu çalışmalarda kohort çok küçük olduğu için insidansa yönelik bir sonuca varılamamıştır (27,31,44,46). Literatürde alfa-1A ve alfa-1D reseptör blokörü olan naftopidil ile yapılan çalışmada GİS gelişme insidansı bu ilaçta %19 olarak saptanmıştır (33). Selektif alfa-1A reseptör blokörü olan silodosin ile ilgili olarak İpekçi ve ark.'nın (47) 2015 yılına ait tek olguluk sunumunda silodosin kullananına bağlı GİS gelişimi bildirilmiştir. Silodosin ile ilgili verilerin olmaması bu ilacın GİS oluşturma potansiyelinin düşük olmasından ziyade yeni bir ilaç olması ve daha az kişinin kullanıyor olması olarak düşünülebilir. Dolayısıyla hem naftopidil hem de silodosin ile ilgili GİS insidansını belirlemek açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bir diğer dikkate değer husus da tamsulosin kullanan kadınların da GİS gelişimi için risk altında olduğudur. Nitekim kadınlarda da üriner retansiyon, arteriyel hipertansiyon, distal üreter taş tedavisi gibi farklı endikasyonlarla alfa blokörler kullanılmaktadır.

GİS'in tamsulosin tedavisine başladıktan ne kadar süre sonra ortaya çıkacağı hakkında mutabakat olmasa da literatürde birkaç haftada ve hatta 2 gün içinde ortaya çıktığını bildiren yayınlar mevcuttur (20,27,39). Ayrıca patofizyoloji kısmında da bahsedildiği üzere katarakt cerrahisinden önce alfa blokörlerin kesilmesi GİS gelişmesini engellememektedir (20,39,48). Chang ve ark. (39) prospektif tamsulosin çalışmalarında; cerrahi öncesinde tamsulosini kesilenlerle kesilmeyenleri karşılaştırıldığında, GİS şiddeti açısından herhangi bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise katarakt cerrahisinden 1 yıl önce tamsulosin tedavisi kesilen hastalarda da GİS saptanmıştır. Burada önemli olan bir husus da her alfa blokör tedavisi kullanan hastada GİS gelişmemesidir. Bu da bu sendromun preoperatif tahminini önemli kılmaktadır. Buna yönelik Altan Yaycıoğlu ve ark.'nın (49,50) pupil çaplarının değerlendirildiği çalışmasında olduğu gibi alfa bloker tedavisi alan hastalarda GİS gelişimini ve/veya şiddetini preoperatif öngörmeye yönelik diğer çalışmalarda da tatmin edici sonuçlar alınamamıştır (25).

Ayrıca bu bilgilerle beraber GİS'in farkındalığına da değinmek gerekir. 2014 yılındaki bir çalışmada San Francisco'daki doktorların BPH tedavisine yaklaşımları ve bu bağlamda ilaç ilişkili GİS farkındalığı değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanların %97'si başlangıç tedavisi olarak alfa-1 blokör tedavisini seçmiştir. Bu alfa blokörler %89'u tamsulosin, %74'ü terazosin, %51'i doksazosin ve %4,6'sı alfuzosin olarak reçete edilmiştir. Semptomatik BPH

ve kataraktı bulunan hastalarda katılımcıların %42,8'i BPH tedavi seçenekleri açısından herhangi bir farklılık uygulamamıştır. Bu çalışmanın sonunda katılımcıların sadece %35,2'sinin alfa-1 blokör ilacın katarakt cerrahisi komplikasyonuna neden olduğunun bilincinde olduğu saptanmıştır (51). Güncel çalışmalar göstermiştir ki göz hekiminin hastanın alfa blokör kullanımından haberdar olduğu durumda GİS gelişmesine bağlı katarakt cerrahi komplikasyonu normalden daha yüksek değildir (35,39,44). Dolayısıyla ürologlar olarak bizlerin alfa blokör tedavisi başlarken en azından riskli gruptaki hastaları bilgilendirmesi veya göz hekimine konsulte etmesi önem arz etmektedir. Ayrıca göz hekimlerinin de katarakt cerrahisi öncesi iyi bir ilaç öyküsü alması komplikasyon riskini minimize edecektir.

Sonuç olarak; BPH özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde gittikçe artan oranda görülür. Katarakt prevalansı 40 yaşından sonra her dekatta ikiye katlanmaktadır (52). Dolayısıyla toplumda yaş arttıkça kataraktı olan BPH'lı hasta sayısı da artacaktır. Kılavuzlar BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde alfa blokör tedavisini birinci basamak tedavi olarak önermektedir. GİS son yıllarda tanımlanmış bir sendrom olmakla birlikte başta tamsulosin olmak üzere tüm alfa blokörler ile birlikteliği gösterilmiştir. Dolayısıyla BPH'ya bağlı AÜSS tedavisine başlamadan önce biz ürologların daha bilinçli ve dikkatli olması gerekmektedir. Tedaviye başlamadan önce riskli gruptaki hastalara bu ilaçların katarakt cerrahisini zorlaştırdığı açıklanmalı ve gereğinde hastanın göz hekimini uyarması istenmelidir (53). Ayrıca 2014 yılında Amerikan Katarakt ve Refraktif Cerrahi Derneği ve Amerikan Oftalmoloji Akademisi kataraktlı hastalara BPH'ya yönelik başlangıç tedavisi olarak selektif alfa bloker yerine non selektif alfa blokör başlanmasını tavsiye etmiştir (54). Avrupa Üroloji Derneği kılavuzunda GİS gelişimi OR değerinin tamsulosin için diğer alfa blokörlere göre 40 kat fazla belirtildiği göz önüne alınırsa bu tavsiye dikkate değerdir. Yakın zamanda katarakt cerrahisi planlanan hastalara alfa blokör tedavi başlanmamış fakat başlanması planlanıyorsa cerrahiye öncelik verilmesi daha uygun olabilir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Ümit Doğan Dizayn: Adnan Gücük, Veri Toplama veya İşleme: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Analiz veya Yorumlama: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Ümit Doğan, Adnan Gücük Literatür Arama: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Ümit Doğan, Yazan: Mehmet Emin Özyalvaçlı, Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Intrinsic and extrinsic factors controlling benign prostatic growth. Prostate 1997;31:131-138.
2. Aufferberg GB, Helfand BT, McVary KT. Established medical therapy for benign prostatic hyperplasia. Urol Clin North Am 2009;36:443-459.
3. Kobayashi S, Tang R, Shapiro E, et al. Characterization and localization of prostatic alpha 1 adrenoceptors using radioligand receptor binding on slide-mounted tissue section. J Urol 1993;150:2002-2006.
4. Chang DF, Braga-Mele R, Mamalis N, et al. ASCRS White Paper: clinical review of intraoperative floppy-iris syndrome. J Cataract Refract Surg 2008;34:2153-2162.

5. Schwinn DA, Afshari NA. alpha(1)-Adrenergic receptor antagonists and the iris: new mechanistic insights into floppy iris syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006;51:501-512.
6. Thiagarajan M. alpha-Adrenoceptor antagonists in the treatment of benign prostate hyperplasia. *Pharmacology* 2002;65:119-128.
7. Rossi M, Roumeguere T. Silodosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drug Des Devel Ther* 2010;4:291-297.
8. Castiglione F, Benigni F, Briganti A, et al. Naftopidil for the treatment of benign prostate hyperplasia: a systematic review. *Curr Med Res Opin* 2014;30:719-732.
9. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:664-673.
10. Gonzalez Martin-Moro J, Munoz Negrete F, Lozano Escobar I, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2013;88:64-76.
11. Hsiao CH, Ho CH, Liao CH, et al. Wound dehiscence as a cataract surgery-associated postoperative complication in patients previously treated with alpha-1 blocker tamsulosin—a population-based study in Taiwan. *Am J Ophthalmol* 2014;158:1215-1220.
12. Vollman DE, Gonzalez-Gonzalez LA, Chomsky A, et al. Intraoperative floppy iris and prevalence of intraoperative complications: results from ophthalmic surgery outcomes database. *Am J Ophthalmol* 2014;157:1130-1135.
13. Chadha V, Borooah S, Tey A, et al. Floppy iris behaviour during cataract surgery: associations and variations. *Br J Ophthalmol* 2007;91:40-42.
14. Cheung CM, Awan MA, Sandramouli S. Prevalence and clinical findings of tamsulosin-associated intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1336-1339.
15. Grzybowski A, Krzyzanowska-Berkowska P. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS): what complication rates can we expect? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:845-846.
16. Santaella RM, Destafeno JJ, Stinnett SS, et al. The effect of alpha1-adrenergic receptor antagonist tamsulosin (Flomax) on iris dilator smooth muscle anatomy. *Ophthalmology* 2010;117:1743-1749.
17. Panagis L, Basile M, Friedman AH, et al. Intraoperative floppy iris syndrome: report of a case and histopathologic analysis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1437-1441.
18. Palea S, Chang DF, Rekik M, et al. Comparative effect of alfuzosin and tamsulosin on the contractile response of isolated rabbit prostatic and iris dilator smooth muscles: possible model for intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:489-496.
19. Zhong H, Minneman KP. Alpha1-adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 1999;375:261-276.
20. Suzuki F, Taniguchi T, Nakamura S, et al. Distribution of alpha-1 adrenoceptor subtypes in RNA and protein in rabbit eyes. *Br J Pharmacol* 2002;135:600-608.
21. Shannon R, Chaudhry M. Effect of alpha1-adrenergic receptors in cardiac pathophysiology. *Am Heart J* 2006;152:842-850.
22. Goseki T, Ishikawa H, Ogasawara S, et al. Effects of tamsulosin and silodosin on isolated albino and pigmented rabbit iris dilators: possible mechanism of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1643-1649.
23. Salazar-Bookaman MM, Wainer I, Patil PN. Relevance of drug-melanin interactions to ocular pharmacology and toxicology. *J Ocul Pharmacol* 1994;10:217-239.
24. Aktas Z, Yuksel N, Ceylan G, et al. The effects of tamsulosin and alfuzosin on iris morphology: an ultrasound biomicroscopic comparison. *Cutan Ocul Toxicol* 2015;34:38-41.
25. Parssinen O, Leppanen E, Keski-Rahkonen P, et al. Influence of tamsulosin on the iris and its implications for cataract surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3766-3771.
26. Prata TS, Palmiero PM, Angelilli A, et al. Iris morphologic changes related to alpha(1)-adrenergic receptor antagonists implications for intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116:877-881.
27. Nguyen DQ, Sebastian RT, Kyle G. Surgeon's experiences of the intraoperative floppy iris syndrome in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2007;21:443-444.
28. Osher RH. Association between IFIS and Flomax. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:547.
29. Brian G, Taylor H. Cataract blindness--challenges for the 21st century. *Bull World Health Organ* 2001;79:249-256.
30. Amin K, Fong K, Horgan SE. Incidence of intra-operative floppy iris syndrome in a U.K. district general hospital and implications for future workload. *Surgeon* 2008;6:207-209.
31. Issa SA, Hadid OH, Baylis O, et al. Alpha antagonists and intraoperative floppy iris syndrome: A spectrum. *Clin Ophthalmol* 2008;2:735-741.
32. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha1-adrenoreceptors: comparison of tamsulosin and alfuzosin. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1227-1234.
33. Oshika T, Ohashi Y, Inamura M, et al. Incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients on either systemic or topical alpha(1)-adrenoceptor antagonist. *Am J Ophthalmol* 2007;143:150-151.
34. Haridas A, Syrimi M, Al-Ahmar B, et al. Intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) in patients receiving tamsulosin or doxazosin-a UK-based comparison of incidence and complication rates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1541-1545.
35. Chang DF, Campbell JR, Colin J, et al. Prospective masked comparison of intraoperative floppy iris syndrome severity with tamsulosin versus alfuzosin. *Ophthalmology* 2014;121:829-834.
36. Herd MK. Intraoperative floppy-iris syndrome with doxazosin. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:562.
37. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2011;118:730-735.
38. Takmaz T, Can I. Clinical features, complications, and incidence of intraoperative floppy iris syndrome in patients taking tamsulosin. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:909-913.
39. Chang DF, Osher RH, Wang L, et al. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin (Flomax). *Ophthalmology* 2007;114:957-964.
40. Keklikci U, Isen K, Unlu K, et al. Incidence, clinical findings and management of intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *Acta Ophthalmol* 2009;87:306-309.
41. Neff KD, Sandoval HP, Fernandez de Castro LE, et al. Factors associated with intraoperative floppy iris syndrome. *Ophthalmology* 2009;116:658-663.
42. Chen AA, Kelly JP, Bhandari A, et al. Pharmacologic prophylaxis and risk factors for intraoperative floppy-iris syndrome in phacoemulsification performed by resident physicians. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:898-905.
43. Storr-Paulsen A, Jorgensen JS, Norregaard JC, et al. Corneal endothelial cell changes after cataract surgery in patients on systemic sympathetic alpha-1a antagonist medication (tamsulosin). *Acta Ophthalmol* 2014;92:359-363.
44. Casuccio A, Cillino G, Pavone C, et al. Pharmacologic pupil dilation as a predictive test for the risk for intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:1447-1454.

45. Altıaylık Ozer P, Altıparmak UE, Unlu N, et al. Intraoperative floppy-iris syndrome: comparison of tamsulosin and drugs other than alpha antagonists. *Curr Eye Res* 2013;38:480-486.
46. Venkatesh R, Veena K, Gupta S, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with terazosin. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:395-396.
47. Ipekci T, Akin Y, Hoscan B, et al. Intraoperative floppy iris syndrome associated with silodosin. *Acta Ophthalmol* 2015;93:306.
48. Shah N, Tendulkar M, Brown R. Should we anticipate intraoperative floppy iris syndrome (IFIS) even with very short history of tamsulosin? *Eye (Lond)* 2009;23:740.
49. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Gul U, et al. The effects of two systemic alpha1-adrenergic blockers on pupil diameter: a prospective randomized single-blind study. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2007;375:199-203.
50. Altan-Yaycioglu R, Yaycioglu O, Tufan H, et al. The effects of systemic alpha-1 adrenergic antagonists on pupil diameter in rats. *Curr Eye Res* 2007;32:217-221.
51. Doss EL, Potter MB, Chang DE. Awareness of intraoperative floppy-iris syndrome among primary care physicians. *J Cataract Refract Surg* 2014;40:679-680.
52. Pong JC, Tang WW, Lai JS. Toxic endothelial cell destruction syndrome after intraocular lens repositioning with intracameral epinephrine. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1990-1991.
53. Yaycioglu O, Altan-Yaycioglu R. Intraoperative floppy iris syndrome: facts for the urologist. *Urology* 2010;76:272-276.
54. The Ophthalmic News & Education. Network. Clinical statement on IRIS. 2014. Available from: <http://one.aao.org/clinical-statement/intraoperative-floppyiris-syndrome-ifis-associate-2> [Last accessed 4 June 2014].