

Glokomda Akılcı İlaç Kullanımı: Yan Etkiler ve Toksisite

Rational Drug Use in Glaucoma: Side Effects and Toxicity

Ufuk ELGİN

Geliş Tarihi - Received: 05.08.2015

Kabul Tarihi - Accepted: 15.08.2015

Glo-Kat Özel Sayı 2016;11:155-161

Yazışma Adresi/Correspondence Adress:

M.D. Associate Professor, Ufuk ELGİN
Ulucanlar Eye Training and Research Hospital,
Ankara/TURKEY

Phone: +90 532 432 09 69

E-Mail: ufukelgin@superonline.com

ÖZ

Göz içi basıncı (GİB) yüksekliği, progresif tipte multifaktöryel bir optik nöropati olan glokom için en büyük risk faktörüdür. Tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemleriyle GİB'nın düşürülerek hedef GİB değerine ulaşmak, hastalığın tedavisinde altın standarttır. Hedef GİB değerlerine ulaşmada kullanılan ilacın etkinliği dışında, hastanın tedaviye uyumu da çok önemli bir faktördür. Tedaviye uyumu etkileyen pek çok faktör içerisinde belki de en önemlisi, kullanılan ilaçların yan etkileridir. Glokom ilaçlarının da sistemik ve oküler pek çok yan etkisi bulunmaktadır. Oküler yan etkiler daha sık görülmekte olup, daha ziyade ilaç içerisindeki prezervan maddelerin yol açtığı oküler yüzey bozukluklarıdır. Bu derlemenin amacı, glokom tıbbi tedavisinde kullanılan ilaçların koruyucu ve etken maddelerinin yol açtığı oküler ve sistemik yan etkileri özetlemek, bu yan etkilerin korunma ve tedavi yöntemleri hakkında okuyucuya bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Glokom, göz içi basıncı, yan etki, koruyucu madde, etken madde, oküler yüzey.

ABSTRACT

High intraocular pressure (IOP) is the most important risk factor for glaucoma which is a progressive multifactorial optic neuropathy. To achieve the aim of reaching target IOP by decreasing IOP with medical and surgical anti-glaucoma therapy is the golden standard for the treatment of glaucoma. For reaching the target IOP, the compliance to treatment is very important in addition to the efficacy of anti-glaucoma medications. Probably the most important factor for compliance to treatment is the side effects of the drops. Anti-glaucoma medications have many systemic and ocular side effects. Ocular side effects are more frequent and are mostly ocular surface disorders caused by the preservation material. The aim of this review is to summarize the systemic and ocular side effects of preservative material and active ingredient of the agents in medical anti-glaucoma treatment and to inform the readers about the prophylaxis and the treatment of these side effects.

Key Words: Glaucoma, intraocular pressure, side effect, preservative material, active ingredient, ocular surface.

GİRİŞ

Glokom multifaktöryel nörodejeneratif bir hastalık olup önemli körlük nedenleri içerisinde yer almaktadır. Kronik ve ilerleyici bir biçimde retinal ganglion hücre (RGC) ve aksonlarının kaybı ile karakterize olan glokomda, ciddi görme alanı ve görme keskinliği kayıpları gelişebilmektedir.¹⁻⁴ Göz içi basıncı (GİB) hastalık için en önemli risk faktörü olup, glokom progresyonunun durduğu hedef GİB değerlerine ulaşabilmek, tedavinin ana unsuru olarak kabul edilmektedir.⁵⁻⁶

Hedef GİB değerlerine ulaşmada ilacın etkinliği kadar, hastanın tedaviye uyumu da çok önemlidir. Tedaviye uyumda, hastaya ve ilaca ait pek çok faktör rol oynamaktadır. Hastanın yaşı, cinsiyeti, sosyoekonomik durumu, diğer hastalıkların varlığı, ilacın dozu ve kullanım kolaylığı bu faktörler içerisinde sayılabilir.⁷⁻⁸ Bu faktörlerde belki de en önemlisi, ilaçların yan etkilerinin bulunmasıdır. Glokom tıbbi tedavisinde kullanılan ilaçların pek çok sistemik ve oküler yan etkileri bulunmaktadır.⁹⁻¹¹ Oküler yan etkiler daha baskın olup, oküler yan etkilerden de en sık oküler yüzey bozukluklarına rastlanmaktadır.¹²⁻¹⁴

Bu derlemede, glokom tıbbi tedavisinde kullanılan ilaçların koruyucu ve etken maddelerinin yol açtığı oküler ve sistemik yan etkileri özetlemek, bu yan etkilerin korunma ve tedavi yöntemleri hakkında okuyucuya bilgi vermek amaçlanmıştır. Öncelikle tüm ilaçların yol açtığı ortak sorun olan oküler yüzey bozukluğundan, ardından da her bir ilaca özgü yan etkilerden bahsedilecektir.

Glokom ve Oküler Yüzey

Oküler yüzey, gözün en dış kısımlarını oluşturan ve pek çok elemandan oluşan bir fonksiyonel birimdir.¹⁵⁻¹⁶ Bu elemanlar sırasıyla gözyaşı filmi, kornea epiteli, limbus epiteli, konjonktiva epiteli, konjonktiva goblet hücreleri, kapakların mukoid epidermoid bileşkesi, meibomian bezler ve lakrimal bezlerdir.¹⁵⁻¹⁶ Bu elemanlardan herhangi birindeki bir problem, oküler yüzey ve gözyaşı disfonksiyonu olarak adlandırılır.¹⁷

Glokom hastalığı ve oküler yüzey bozukluğu arasında oldukça güçlü bir ilişkinin varlığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, glokom hastalarında ortalama %40 (%20-59) oranında oküler yüzey bozukluğu olduğu ve bu oranın, glokomun süresi, kullanılan ilaç miktarı ve süresi, hastanın yaşı, cinsiyeti ve sistemik durumu, çevresel faktörler ve kullanılan ilaçlardaki prezervan maddelerin içeriği ve miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹⁸⁻¹⁹

Glokomda oküler yüzey bozukluğu, inflamatuvar, toksik ve alerjik reaksiyonlarla gelişmektedir.¹⁸⁻¹⁹ Bu reaksiyonların en önemli sebebi kullanılan prezervan maddeler, daha az olarak ta ilacın etken maddeleridir.¹⁸⁻¹⁹ Benzalkonyum klorür (BAK) tüm oftalmik ilaçlarda olduğu gibi glokom ilaçlarında da en sık kullanılan prezervan maddedir.²⁰ Bir kuartern amin bileşiği olan BAK, katyonik, yüzey etkili antiseptik ve dezenfektan olup, güçlü antimikrobial etkinliğe sahiptir.²⁰ Hücre membran proteinlerine etki ederek, membrandaki iyonik dengeyi bozar ve hücrenin ölümüne sebep olur. Ancak dokularda birikerek uzun süre toksisite gösterir, normal hücrelere de zarar verir.¹⁹⁻²²

A. BAK İçeren Glokom İlaçları Uzun Süre Kullanılırsa Oküler Yüzey Nasıl Etkilenir:

Kornea, konjonktiva ve limbus epitel hücrelerinde sitotoksik etki gösterir. Düşük dozda apoptozis, yüksek dozda ise nekroza sebep olarak hücrenin normal mitotik aktivitesini bozar.¹⁹⁻²² Ayrıca epitel hücrelerinde, tüm inflamatuvar markerların ekspresyonu artırır ve keratinizasyon ve skuamoz metaplazi gibi hücre morfolojisi değişimlere sebep olur.¹⁹⁻²² Goblet hücre sayısında azalma, substansia propriada inflamatuvar ve fibroblastik hücrelerde artış, diğer konjonktival yan etkileridir.¹⁹⁻²² Kapak kenarı ortalama epitel hücre yoğunluğunda ve meibomian bez sayısında azalma, BAK'ın diğer yan etkileridir. Agnifili ve ark. in vivo konfokal mikroskopi ile yaptıkları çalışmada, glokom hastalarında meibomian bezlerde sayıca azalma, bezlerin ortalama asiner yoğunluk ve alanında, ayrıca sekresyon reflektivitesinde azalma göstermişlerdir.²³ Tüm bu değişimlerin neticesinde gözyaşı filminde de ciddi patolojiler ortaya çıkmaktadır.

Goblet hücre ve epitel hücre kaybı sonucunda gelişen mukus eksikliğine bağlı, gözyaşı filmi stabilitesi bozulur.²⁴⁻²⁵ Ayrıca meibomian hücre kaybı nedeniyle gözyaşı lipid tabaka harabiyeti ve ona bağlı buharlaşma ve ozmolorite artışı gözlenir.²⁴⁻²⁵

B. Diğer Prezervan Maddelerin Farkı: BAK ile kıyaslandığında, polikvad, purite ve sofZia'nın, hücreler üzerinde daha az toksisite gösterdiği bilinmektedir.²⁶ Ammar ve ark. in vitro oküler epitel hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmada, polikvad ve sofZia'nın, BAK'a oranla daha az sitotoksik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır.²⁶ Purite bir sodyum perborat bileşiği olup güçlü bir antimikrobial etkiye sahiptir. Ancak yapısı gereği hızla yıkılarak su ve iyonlarına ayrıldığından, toksik etkisi azdır.²⁷ SofZia borat, sorbitol ve çinko içeren iyonik bir tampon olup, hücrelerde oksidatif hasar yapar. Ancak insan hücrelerinde katalaz ve sitokrom oksidaz gibi antioksidan enzimler bulunduğundan, insan hücrelerinde toksisitesi çok daha azdır.²⁸ Aihara ve ark. yaptıkları klinik çalışmada, BAK içeren latanoprost tedavisinden sofZia içeren

travoprost tedavisine geçildiğinde, keratokonjonktival epitel-yopotide gerileme göstermişlerdir.²⁸ Polikvad ise yine bir Kuarterner amonyum bileşiği olmasına rağmen, BAK'tan farklı olarak hidrofobik bölgesi ve deterjan özelliği bulunmamaktadır. Bundan dolayı hücre içine penetrasyon yapamamakta ve çok daha az toksik etki göstermektedir.²⁹ Tablo'da prezervan madde ve/veya BAK içermeyen glokom ilaçları özetlenmiştir.

C. Oküler Yüzey Bozukluğu Klinik Bulgular: Kapak ve kirpikli kenarda eritem, ödem, deskuamasyon, blefarit ve meibomianit tablosu; konjonktivada hiperemi, kemoziz, sekresyon, follikül ve papilla oluşumu ve boya alan sahalar; korneada epitel defekti, epitelyopati, periferik infiltratlar, boya alan sahalar, korneal incelleme ve filaman oluşumu şeklindedir.

D. İlaça Bağlı Oküler Yüzey Bozukluğu Tedavisi: Tedavide öncelikle sebep olan ilacın kesilmesi ve tedaviye olan uyumun sorgulanması gereklidir. Hastanın mevcut semptomlarına yönelik suni gözyaşı preparatları (BAK içermeyen hatta prezervan içermeyen ilaçlar) lubrikanlar, mukolitik

Tablo: Hiperozmotik ajanların doz ve dağılım özellikleri.^{42,43,50}

İlaç adı	Üretici firma	Prezervan madde	Ülkemizde
Timolol maleat (Timoptic XE)	Merck	BDD	Var
Travoprost (Travatan):	Alcon	Polikvad	Var
Tafluprost (Safutan):	Merck	Yok	Var
Brimonidine (Alphagan P):	Allergan	Purite	Var
Timolol maleate-travoprost (Duotrav):	Alcon	Polikvad	Var
Timolol maleate (Timabak) Özel şişe ABAK sistem	Thea	Yok	Yok
Timolol maleate-dorzolamide (Cosopt):	Merck	Yok	Yok
Travoprost (Travatan Z):	Alcon	sofZia	Yok
Timolol maleate (Ocudose):	Merck	Yok	Yok
Dorzolamide (Trusopt):	Merck	Yok	Yok
Bimatoprost (Lumigan)	Allergan	Yok	Yok
Latanoprost (Monopost)	Thea	Yok	Yok
Timolol maleat+bimatoprost (Ganfort)	Allergan	Yok	Yok
BDD; Benzododeciniun Bromid.			

ajanlar, topikal steroid, topikal siklosporin ve oral tetrasiklin kullanılabilir. Glokoma yönelik ise ilacın değiştirilmeli (BAK içermeyen hatta prezervan içermeyen ilaçlar) ve gereken durumlarda lazer ve cerrahi tedavi uygulanmalıdır.

Glokom İlaçlarının Oküler Yüzey Bozukluğu Dışındaki Oküler ve Sistemik Yan Etkileri

Parasempatometikler: En eski glokom ilaçları olup, asetil kolin reseptör uyarımı ile etkilerini gösterirler. Kolinerjik etki ile siliyer cisim longitudinal kaslarda kontraksiyon artışı ile trabeküler porların açılmasına, ayrıca iris sirküler kaslarda kontraksiyon artışı ile miyozise sebep olurlar. Yol açtıkları her iki etki ile trabeküler dışı akımda artış ve GİB'da düşmeye sebep olurlar.³⁰ Günümüzde yan etkileri nedeniyle az tercih edilseler de özellikle akut glokom krizinde tedavi edici özellikleri bulunmaktadır.

A. Oküler Yan Etkiler: Kan aköz bariyerini bozarlar ve bundan dolayı üveit ve neovasküler glokomda kontraendikedirler. Miyozis ve akomodasyon artışı etkisi ile akomodasyon spazmı, fakomorfik glokom pupil boğu ve malign glokoma sebep olabilirler. Ayrıca miyopi indüksiyonu, retinal yırtık ve retina dekolmanı gibi oküler yan etkilere sahiptirler.

B. Sistemik Yan Etkiler: Çoğu otonom sinir sistemi kolinerjik aktivasyon sonucunda gelişir. Tüm vücut sekresyonlarında artış sonucunda aşırı terleme gelişir ve tükürük üretimi artar. Kardiyovasküler sistemde relaksasyon sonucunda bradikardi ve hipotansiyon, gastrointestinal sistemde düz kas uyarımı sonucunda karın ağrısı, bulantı, kusma ve diare gelişir. Solunum sisteminde düz kas uyarımı sonucunda ise bronşiyel kontraksiyon, bronkospazm ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) benzeri tablo meydana gelir.¹¹

Sempatometikler: 1978'ten bu yana kullanılan glokom ilaçları olup, adrenerjik reseptör blokajı ile etkilerini gösterirler. Pigmentsiz siliyer epitel hücrelerin zarındaki postsinaptik β -adrenerjik reseptörlerini bloke ederek, humor aköz (HA) salınımı azaltırlar.³¹ Timolol maleat non-selektif olup hem β 1 hem de β 2 adrenerjik reseptör blokajı yaparken 31, betaksolol

selektiftir ve sadece β 1 reseptörlerini bloke eder.³² Karteolol'ün ise intrinsik semptomimetik aktivitesi mevcuttur. Hem non-selektif blokaj hem de parsiyel agonistik etki gösterir.³³

A. Oküler Yan Etkiler: Oküler yüzey bozukluklarına ilaveten korneal hipoestezi ve buna bağlı nörotrofik epitel defekti ve ülser gibi problemlere yol açabilirler.¹¹

B. Sistemik Yan Etkiler: Çoğu otonom sinir sistemi adrenerjik aktivasyon sonucunda gelişir. Kalpte β 1 adrenerjik reseptör, akciğerlerde ise β 2 adrenerjik reseptörler bulunmaktadır. Kalpte β 1 reseptör blokajı ile bradikardi, aritmi, kalp yetmezliği ve ayrıca sistemik hipotansiyon gelişebilir. Karteolol intrinsik semptomimetik etkisi nedeniyle, kardiyovasküler yan etkiler açısından avantajlıdır. Solunum sisteminde β 2 reseptör blokajı ile KOA benzeri tablo gelişirken, β 1selektifler bu yan etkiler açısından avantajlıdır. Ayrıca kan lipid düzeyine olumsuz etki (HDL düşer, LDL artar), Raynaud fenomeni benzeri periferik dolaşım bozukluğu, depresyon, halsizlik gibi santral sinir sistemi depresyonu bulguları ve erkeklerde ereksiyon problemlerine sebep olabilir.^{11,34}

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri: Oral karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) 1955, topikal KAİ ise 1989 yılında glokom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Karbonik anhidraz II enzimi HA üretiminde anahtar görevi görmektedir ve enzimin inhibisyonu ile HA salınımı azalmaktadır.³⁵ Oral ve intravenöz formda asetazolamid topikal formda ise dorzolamid hidroklorid %2 ve brinzolamid %1 bulunmaktadır.

A. Oküler Yan Etkiler: Oküler yüzey bozukluklarına ilaveten korneal endotel fonksiyon bozukluğu gözlenebilir.^{11,36} KA II kornea endotelinde de bulunmaktadır ve endotel fonksiyonları için önemlidir. İlacın kullanımı ile korneal ödem gelişebilir.^{11,36} Ayrıca sülf grubu diğer ilaçlar gibi siliyer efüzyonuna ve bunun sonucunda miyopi indüksiyonu ve akut açı kapanması gibi tablolara neden olabilir.^{11,37}

B. Sistemik Yan Etkiler: Tüm sülf grubu ilaçlarda olduğu gibi bu ilaçlar, renal yetmezlikte dikkat kullanılmalıdır. Asidoz, sıvı elektrolit dengesizliği ve renal taşlara sebep olabilir.

Hematolojik sistem yan etkileri olarak aplastik anemi ve pansitopeni, gastrointestinal sistem yan etkileri olarak iştahsızlık, karın ağrısı ayrıca ağızda acı tat hissi, kas-iskelet sistem yan etkileri olarak potasyum kaybına bağlı gelişen parestezi, ayrıca santral sinir sistemi depresyonu (Depresyon, halsizlik vs) ve alerjik reaksiyonlar (Aşırı duyarlılık reaksiyonu, Stewen Johnson benzeri tablo) gelişebilir.^{11,38}

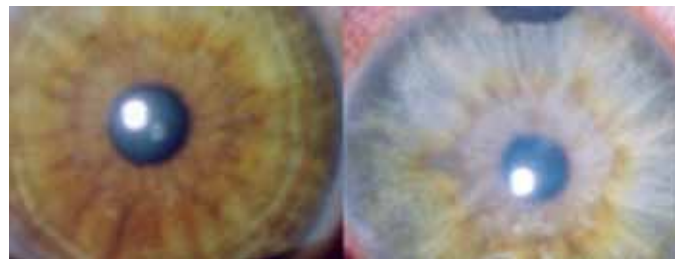
Alfa Adrenerjik Agonistler (Alfa Mimetikler): Non-selektif alfa mimetikler (apraklonidin) 1988'de, selektif alfa mimetikler ise (brimonidin) 1995'te glokom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Non-selektifler hem α -1 hem de α -2 adrenerjik reseptör uyarımı yaparken, selektif olanlar sadece α -2 adrenerjik reseptör uyarırlar.³⁹ Günümüzde yan etkileri nedeniyle non-selektifler kullanılmamaktadır. Presinaptik alfa reseptör uyarımı negatif feedback etkisi yaparak, HA salınımını azaltırlar.³⁹ Ayrıca anti-apoptotik özellikleri nedeniyle nöron koruyucu etkileri mevcuttur.⁴⁰

A. Oküler Yan Etkiler: Oküler yüzey bozukluklarına ilaveten kısmi α -1 agonist etki sonucunda midriyazis ve kapak retraksiyonu gözlenebilir.¹¹

B. Sistemik Yan Etkiler: Presinaptik alfa reseptör uyarımı sonucunda negatif feedback etkisi yaptıklarından dolayı, kardiyovasküler sistem yan etkileri olarak hipotansiyon, bradikardi ve aritmiye neden olurlar.^{11,41} Ancak bazen kısmi α -1 agonist etki ile hipertansiyon ve taşikardi de gözlenebilir.^{11,41} Solunum depresyonu yaptığından dolayı özellikle 5 yaş altı (tercihan 8 yaş) çocukta asla önerilmez. Ayrıca santral sinir sistemi depresyonu (depresyon, halsizlik vs), alerjik reaksiyonlar (aşırı duyarlılık reaksiyonu, Stewen Johnson benzeri tablo) ve ağızda kuruluk hissine sebep olabilir.^{11,41}

Prostaglandin (PG) Türevleri: Günümüzde uzun etki süreleri ve GİB düşürmedeki etkinlikleri nedeniyle, pek çok glokom hastasında ilk tedavi seçeneğidir. Uveaskleral yolda kollajen yıkımı ve yeniden yapılanma sonucunda, ekstrasellüler matrikste hücreler arası aralıkların genişlemesine neden olarak, uveaskleral dışa akımı arttırırlar. Genelde çok iyi tolere edilen ilaçların yan etkileri de azdır.

A. Oküler Yan Etkiler: Oküler yan etkiler sistemik yan etkilerden daha fazladır. Herpes virüs aktivasyonuna sebep olabilen PG'lerin, Herpes enfeksiyonları varlığı ve öyküsünde kullanımları kontraendikedir.^{11,42} Bu ilaçlar iris renginde koyulaşmaya neden olarak özellikle ela gözlerde kozmetik problemlere sebep olabilmektedirler (Resim 1).^{11,42} Ayrıca PG'lerin inflamasyon artışı özellikleri nedeniyle üveitte ve kistoid makula ödemi riski olan olgularda rölatif kontraendikedir.⁴³ Bir diğer oküler yan etkisi de kirpiklerde uzama ve hipertrikoz, perioküler hiperpigmentasyon ve kıllanma gibi kozmetik problemlerdir (Resim 2).⁴⁴ Ayrıca PG ilişkili Orbitopati sonucunda hafif enoftalmusa yol açarak, özellikle tek taraflı kullanımda problem teşkil edebilmektedir.⁴⁵ Bir diğer oküler yan etkisi de zonül laksitesini arttırıcı etkileri olup, açılı kapanması glokomuna neden olabilirler.⁴⁶



Resim 1: Sol gözü glokom teşhisi hemen sonrasında trabekülektomi geçiren, sağ gözüne ise latanoprost tedavisi uygulanan hastanın, her iki gözü arasındaki iris renk farkı (Dr. Ufuk Elgin'in hasta arşivinden).



Resim 2: Sol gözüne tek taraflı travoprost tedavisi alan hastada, tek taraflı kirpik uzaması ve hipertrikoz. (Dr. Ufuk Elgin'in hasta arşivinden).

B. Sistemik Yan Etkiler: PG türevi ilaçların sistemik yan etkileri oldukça azdır. Çok nadiren grip benzeri ve astım benzeri tablolara sebep olabilir. Ayrıca gebelikte erken doğum ve düşük riskine yol açabilmektedir.^{11,42}

SONUÇ

Glokom tıbbi tedavisinde, kullanılan ilacın etkinliği yanında hasta uyumu da çok önemlidir. Hasta uyumunu etkileyen faktörler içerisinde en önemlileri ilacın temin ve kullanım kolaylığı, hastanın konforu ve kullanılan ilacın düşük yan etki profilidir.

Glokom ilaçlarının yan etkileri içerisinde en önemlileri, oküler yüzey bozukluklarıdır. Bu yan etkiyi en aza indirmek için, BAK hatta prezervan madde içermeyen ilaçların kullanılması gerekmektedir. Ayrıca hasta uyumunu arttırmak ve ilaç yan etkilerini azaltmak için, birden fazla ilaç yerine fiks kombinasyonların kullanılması uygun olmaktadır. Glokom tedavi planında, hedef GİB değerlerine ulaşmak dışında, olası yan etkileri de dikkate alarak ilaç seçiminde bulunmak ve hastalarımızı ilaç yan etkileri konusunda bilgilendirmek bizlere düşen önemli bir görevdir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Cedrone C, Mancino R, Cerulli A, et al. Epidemiology of primary glaucoma: prevalence, incidence, and blinding effects. *Prog Brain Res.* 2008;173:3-14.
2. Cook C. Glaucoma in Africa: size of the problem and possible solutions. *J Glaucoma.* 2009;18:124-8.
3. Sultan MB, Mansberger SL, Lee PP. Understanding the importance of IOP variables in glaucoma: a systematic review. *Surv Ophthalmol.* 2009;54:643-62.
4. Liu M, Duggan J, Salt TE, et al. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp Eye Res.* 2011;92:244-50.
5. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T. New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2014;59:615-26.
6. Bucolo C, Salomone S, Drago F, et al. Pharmacological management of ocular hypertension: current approaches and future prospective. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:50-5.
7. Barker GT, Cook PF, Schmiede SJ, et al. Psychometric properties of the Glaucoma Treatment Compliance Assessment Tool in a multicenter trial. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:1092-99.
8. McVeigh KA, Vakros G. The eye drop chart: a pilot study for improving administration of and compliance with topical treatments in glaucoma patients. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:813-9.
9. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18:134-9.
10. Slota C, Sayner R, Vitko M, et al. Glaucoma patient expression of medication problems and nonadherence. *Optom Vis Sci.* 2015;92:537-43.
11. Detry-Morel M. Side effects of glaucoma medications. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 2006;299:27-40.
12. Actis AG, Rolle T. Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. *Open Ophthalmol J.* 2014;8:67-72.
13. Anwar Z, Wellik SR, Galor A. Glaucoma therapy and ocular surface disease: current literature and recommendations. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:136-43.
14. Batra R, Tailor R, Mohamed S. Ocular surface disease exacerbated glaucoma: optimizing the ocular surface improves intraocular pressure control. *J Glaucoma.* 2014;23:56-60.
15. Ramos T, Scott D, Ahmad S. an update on ocular surface epithelial stem cells: Cornea and conjunctiva. *Stem Cells Int.* 2015;2015:601731. doi: 10.1155/2015/601731.
16. Leong YY, Tong L. Barrier function in the ocular surface: from conventional paradigms to new opportunities. *Ocul Surf.* 2015;13:103-9.
17. Colligris B, Crooke A, Huete-Toral F, Pintor J. An update on dry eye disease molecular treatment: advances in drug pipelines. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1371-90.
18. Stewart WC, Stewart JA, Nelson LA. Ocular surface disease in patients with ocular hypertension and glaucoma. *Curr Eye Res.* 2011;36:391-8.
19. Yıldırım N. Glokom ve oküler yüzey. *Glo-Kat* 2014;9:159-66.
20. Noecker R, Miller KV. Benzalkonium chloride in glaucoma medications. *Ocul Surf.* 2011;9:159-62.
21. Ramli N, Supramaniam G, Samsudin A, et al. Ocular surface disease in glaucoma: Effect of polypharmacy and preservatives. *Optom Vis Sci.* 2015 Feb 27.
22. Goldberg I, Graham SL, Crowston JG, et al. 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 Experiment Ophthalmol.* 2015;43:214-20.
23. Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C, et al. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:343-9.
24. Monaco G, Cacioppo V, Consonni D, et al. Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21:243-50.
25. Halkiadakis I, Kontadakis GA, Tsiakou D, et al. Effect of Glaucoma Medication in Tear Film Osmolarity of Patients Without Symptoms of Ocular Discomfort. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015;31:330-4.

26. Ammar DA, Noecker RJ, Kahook MY. Effects of benzalkonium chloride-preserved, polyquad-preserved, and sofZia-preserved topical glaucoma medications on human ocular epithelial cells. *Adv Ther.* 2010;27:837-45.
27. Dong JQ, Babusis DM, Welty DF, et al. Effects of the preservative purite on the bioavailability of brimonidine in the aqueous humor of rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2004;20:285-92.
28. Aihara M, Oshima H, Araie M; EXTraKT study group. Effects of SofZia-preserved travoprost and benzalkonium chloride-preserved latanoprost on the ocular surface, a multicentre randomized single-masked study. *Acta Ophthalmol.* 2013;91:7-14.
29. Sezgin Akçay Bİ, Güney E, Bozkurt TK, et al. Effects of polyquaternium- and benzalkonium-chloride-preserved travoprost on ocular surfaces: an impression cytology study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2014;30:548-53.
30. Overby DR, Bertrand J, Schicht M, et al. The structure of the trabecular meshwork, its connections to the ciliary muscle, and the effect of pilocarpine on outflow facility in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3727-36.
31. Rolle T, Curto D, Alovisi C, et al. Timogel® vs timolol 0.5% ophthalmic solution: efficacy, safety, and acceptance. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22:28-33.
32. Bushee JL, Dunne CE, Argikar UA. An in vitro approach to investigate ocular metabolism of a topical, selective β 1-adrenergic blocking agent, betaxolol. *Xenobiotica.* 2015;45:396-405.
33. Kawai M, Nagaoka T, Takahashi A, et al. Effects of topical carteolol on retinal arterial blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56:458-63.
34. Oberbeck R, Kobbe P. Beta-adrenergic antagonists: indications and potential immunomodulatory side effects in the critically ill. *Curr Med Chem.* 2009;16:1082-90.
35. Carta F, Supuran CT, Scozzafava A. Sulfonamides and their isosters as carbonic anhydrase inhibitors. *Future Med Chem.* 2014;6:1149-65.
36. Wirtitsch MG, Findl O, Heinzl H, et al. Effect of dorzolamide hydrochloride on central corneal thickness in humans with cornea guttata. *Arch Ophthalmol.* 2007;125:1345-50.
37. Kwon SJ, Park DH, Shin JP. Bilateral transient myopia, angle-closure glaucoma, and choroidal detachment induced by methazolamide. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:515-7.
38. Nesher R, Ticho U. Switching from systemic to the topical carbonic anhydrase inhibitor dorzolamide: effect on the quality of life of glaucoma patients with drug-related side effects. *Isr Med Assoc J.* 2003;5:260-3.
39. Arthur S, Cantor LB. Update on the role of alpha-agonists in glaucoma management. *Exp Eye Res.* 2011;93:271-83.
40. Guo X, Namekata K, Kimura A, et al. Brimonidine suppresses loss of retinal neurons and visual function in a murine model of optic neuritis. *Neurosci Lett.* 2015 ;592:27-31.
41. Fudemberg SJ, Batiste C, Katz LJ. Efficacy, safety, and current applications of brimonidine. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:795-9.
42. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of prostaglandin analogs. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:219.
43. Horsley MB, Chen TC. The use of prostaglandin analogs in the uveitic patient. *Semin Ophthalmol.* 2011;26:285-9.
44. Giannico AT, Lima L, Russ HH, et al. Eyelash growth induced by topical prostaglandin analogues, bimatoprost, tafluprost, travoprost, and latanoprost in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013;29:817-20.
45. Nakakura S, Yamamoto M, Terao E, et al. Prostaglandin-associated periorbitopathy in latanoprost users. *Clin Ophthalmol.* 2014;9:51-6
46. Yalvac IS, Tamcelik N, Duman S. Acute angle-closure glaucoma associated with latanoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:530-1.