

Primer Açık Açılı Glokom Hastalarının Tedavisinde Latanoprost, Travoprost ve Bimatoprostun Karşılaştırılması

A COMPARISON OF LATANOPROST, TRAVOPROST, AND BIMATOPROST IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA

Dr. Emine MALKOÇ ŞEN,^a Dr. Tülay TUNA,^a Dr. Ferhan URAL,^a Dr. Gültekin KÖKLÜ,^a Dr. Esin FIRAT^a

^a1. Göz Kliniği, SB. Ankara Ulucanlar Göz Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç : Primer açık açılı glokom (PAAG) hastalarının tedavisinde monoterapi olarak başlanan latanoprost, travoprost ve bimatoprostun etkinliği ve yan etkilerini karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler : Nisan 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında SB. Ankara Ulucanlar Göz Hastanesi 1. Göz Kliniği Glokom Birimi'ne başvuran, yeni tanı konmuş PAAG olan 90 hastanın 174 gözü çalışmaya alındı. Latanoprost %0.005 (1. grup), travoprost %0.004 (2. grup) ve bimatoprost %0.03 (3. grup) randomize olarak başlandı. Hastalar 1. hafta, 2. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay, 9. aylarda kontrole çağırıldı. Hiperemi açısından hastalar tek doktor tarafından skorlandı. Gözde ağrı, yanma-batma, kızarıklık, kaşıntı, yabancı cisim hissi, görmede bulanıklık olup olmadığı sorgulandı. Oneway ANOVA, χ^2 test, paired t testi, Wilcoxon işaret testi, Mann-Whitney U testi istatistik analizinde kullanıldı. Primer etkinlik için saat 08.00'deki göz içi basıncı (GİB) ölçümü ile başlangıç ve son kontrol muayenesi arasındaki GİB farkı temel alındı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular : PAAG'ü olan 84 hasta (%93.3) ve psödoeksfoliasyonu olan 6 (%6.6) hasta randomize olarak 3 gruba bölündü. Takip süresi 1. grupta ortalama 17.1 ± 2.49 (4-36) hafta, 2. grupta 14.1 ± 3.42 (4-32) hafta, 3. grupta 13.3 ± 3.12 (4-30) hafta idi. Tedavi öncesi GİB; 1. grupta 23.80 ± 4.89 , 2. grupta 24.23 ± 5.78 , 3. grupta 24.05 ± 3.86 idi. Tedavi sonrası GİB; 1. grupta 16.32 ± 2.49 , 2. grupta 16.00 ± 3.42 , 3. grupta 15.75 ± 3.12 idi. Tüm gruplarda en sık görülen yan etki hiperemi idi. 1. grupta %15.5, 2. grupta %42.1, 3. grupta %50 oranında gözlemlendi.

Sonuç : Tedavi öncesi GİB (saat 08.00) 3 grup arasında benzerdi. Tedavi sonrası GİB her 3 grupta belirgin azalma gösterdi ($p < 0.005$). Yan etkiler tedavi sonrası en sık 3. grupta, en az 1. grupta gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, latanoprost, travoprost, bimatoprost, etkinlik, yan etki

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15:12-17

Geliş Tarihi/Received: 08.07.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 04.01.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Emine MALKOÇ ŞEN
SB. Ankara Ulucanlar Göz Hastanesi,
1.Göz Kliniği, ANKARA
eminesentr@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Abstract

Objective: To compare the efficacy and adverse effects of latanoprost, travoprost, and bimatoprost as monotherapy in primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and Methods: Between April 2004 and April 2005, 174 eyes of 90 patients who were newly diagnosed as POAG were enrolled in the study, at Glaucoma Department in our clinic. Patients were randomized to take latanoprost 0.005% (1st group), travoprost 0.004% (2nd group), and bimatoprost 0.03% (3rd group) and they were called back on the 1. week, 2. weeks, the 1. month, 3. month, 6. month, 9. months for control. All the patients were scored by means of hyperemia with one physician and questioned for pain, ocular pruritis and burning, hyperemia, foreign body sensation, blurred vision. For statistical analysis oneway ANOVA, χ^2 , paired t test, wilcoxon test and Mann-Withney U test were used. For primary effect, intraocular pressure (IOP) was measured at 8:00 AM and the difference between the beginning and the end of the treatment were taken. $p < 0.05$ was accepted as stastically significant.

Results: Of all patients, 84 (93.3%) had POAG and 6 (6.6%) had pseudoexfoliation, and they were randomized in three groups. Mean follow up in 1. group was 17.1 ± 2.49 weeks (4-36), in 2. group was 14.1 ± 3.42 (4-32) weeks, and in 3. group 13.3 ± 3.12 (4-30) weeks. Pretreatment IOPs in first, 2., and 3. groups were 23.80 ± 4.89 , 24.23 ± 5.78 , and 24.05 ± 3.86 respectively. Posttreatment results were 16.32 ± 2.49 , 16.00 ± 3.42 , and 15.75 ± 3.12 . The primary side effect of all groups was hyperemia, which was seen 15.5% in first group, 42.1% in 2. group and %50 in 3. group.

Conclusions: Pretreatment IOPs at 08.00 AM were similar in all groups. Posttreatment IOPs were decreased significantly ($p < 0.005$). Adverse effects were mostly seen in 3. group, where they were least in 1. group.

Key Words: Primary open-angle glaucoma, latanoprost, travoprost, bimatoprost, efficacy, adverse effects

Açık açılı glokom ve oküler hipertansiyon tedavisinde, prostoglandin analogları en etkili olan oküler hipotansif ilaçlardır.¹ Son zamanlarda monoterapide tercih edilen ilk basamak ilaç haline gelmişlerdir.^{2,3} Prostoglandin

analoglarının göz içi basıncı (EİB)'ni azaltmadaki etkileri, büyük oranda aközün üveaskleral dışı akımını arttırmak yoluyla olmaktadır.^{3,4}

Bu çalışma; ticari olarak mevcut olan üç prostoglandin analogunun (latanoprost %0.005, travoprost %0.004, bimatoprost %0.03) etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştırmak amacıyla yapılmış prospektif, randomize bir çalışmadır.

Gereç ve Yöntemler

Nisan 2004-Nisan 2005 tarihleri arasında kliniğimize başvuran yeni glokom tanısı almış 90 hastanın 174 gözü çalışmaya alındı. Daha önceden cerrahi veya ilaç tedavisi uygulanmamış olan primer açık açılı glokom (PAAG) ve psödoeksfolyatif glokomlu hastalara randomize olarak üç prostoglandin analogu (PgA)'ndan biri başlandı. Latanoprost %0.005 başlanan hastalar 1. grup, travoprost %0.004 başlananlar 2. grup, bimatoprost %0.03 başlananlar 3. grup olarak sınıflandırıldı. Hastanemiz etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışmanın içeriği ve ilaçların yan etkileri konusunda bilgilendirildi.

Hastalar 1. ve 2. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. aylarda kontrole çağrıldı. Başlangıçta ve her kontrolde Snellen eşeli ile görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, fundus muayenesi, Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB takibi yapıldı. Hastanın ilk muayenesinde gonioskopik muayene, Humphrey 30-2 görme alanı ve santral kornea kalınlığı ölçümleri yapıldı. Açık kapanması glokomu, üveit, keratit hikayesi olan ve herhangi bir topikal veya sistemik nonsteroid antiinflatuar ya da steroid kullanan hastalar

çalışmaya dahil edilmedi. Kontrollerde EİB ölçümünden önce konjunktival hiperemi tek doktor (DrEMŞ) tarafından derecelendirildi (0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli). Hastalar kirpik büyümesi, iriste renk değişikliği, ön üveit açısından her kontrolde değerlendirildi. Ayrıca hastalara gözde ağrı, yanma-batma, kızarıklık, kaşıntı, yabancı cisim hissi, görmeye bulanıklık olup olmadığı kontrollerde soruldu.

Oneway Anova, χ^2 testi, paired t testi, Wilcoxon işaret testi, Mann-Whitney U testi istatistik analizinde kullanıldı. Primer etkinlik için, maksimum ilaç etki zamanı olan saat 08.00'deki GİB ölçümü ile başlangıçta ve son kontrol muayenesi arasındaki GİB farkı temel alındı.

Bulgular

Hastaların 41(%45.55)'i bayan, 49(54.44)'u erkek idi. Yaşları 39-85(ortalama 56.62 ± 14.40) arasında idi (Tablo 1). 3 grup arasında cinsiyet açısından fark yoktu ($p= 0.06$, χ^2 testi).

Doksan hasta randomize olarak 3 gruba bölündü. Ancak travoprost başlanan grupta 3, bimatoprost grubunda 4 hastanın kızarıklık, ağrı, yanma, batma şikayetleri nedeniyle 1. hafta kontrollerinde ilacı bıraktıkları tespit edildi. Bu hastalar çalışmadan çıkarıldı. Tanı esnasında 6 hasta psödoeksfolyatif glokom (%6.6), 84 hasta (%93.3) PAAG idi. 1. grupta yaş ortalaması 54.87 ± 10.70 , 2. grupta 57.45 ± 17.71 , 3. grupta 56.50 ± 10.38 idi (Tablo 1). Gruplar arasında yaş ortalaması açısından fark saptanmadı ($p= 0.775$, Oneway ANOVA (varyans analizi).

Tablo 1. Hasta grupları ve hastaların özellikleri.

	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost
Kadın	13 (%43.3)	16 (%53.3)	12 (%40)
Erkek	17 (%56.6)	14 (%46.6)	18 (%60)
Yaş	54.87 ± 10.70 (44-85)	57.45 ± 17.71 (41-75)	56.60 ± 10.38 (39-71)
PAAG*	28 (%93.3)	27 (%90)	29 (%96.6)
PSX GL**	2 (%6.6)	3 (%10)	1 (%3.3)
Toplam	30	30	30

* PAAG : Primer Açık Açılı Glokom,

**PSX GL : Psödoeksfolyatif Glokom.

Tablo 2. Her bir ilaç grubunun tedavi öncesi ve sonrası GİB yaptıkları değişimlere göre dağılımları.

Grup	Tedavi öncesi basınç Ortalama ± SD	Tedavi sonrası basınç Ortalama ± SD	P
Latanoprost	23.80 ± 4.89	16.32 ± 2.49	0.00*
Travoprost	24.23 ± 5.78	16.00 ± 3.42	0.00*
Bimatoprost	24.05 ± 3.86	15.75 ± 3.12	0.00**

* Paired t testi (bağımlı gruplarda t testi),

** Wilcoxon işaret testi.

Latanoprost (1. grup) grubunda 1, travoprost (2. grup) grubunda 3, bimatoprost (3. grup) grubunda 2 hasta ilacı glokomu olan tek gözüne kullanıldı. Diğer hastaların her iki gözü de çalışmaya alındı. 1. grupta takip süresi ortalama 17.1 ± 2.49 (4-36) hafta, 2. grupta 14.1 ± 3.42 (4-32) hafta, 3. grupta 13.3 ± 3.12 (4-30) hafta idi.

Tedaviye başlamadan önceki başlangıç saat 8:00 ortalama GİB seviyeleri 3 grup arasında benzerdi. 1. grupta 23.80 ± 4.89 mmHg, 2. grupta 24.23 ± 5.78 mmHg, 3. grupta 24.05 ± 3.86 mmHg idi. Tedavi sonrası son kontroldeki GİB’de her 3 grupta da belirgin azalma görüldü (p< 0.05). Tedavi sonrası GİB ortalaması 1. grupta 16.32 ± 2.49 mmHg, 2. grupta 16.00 ± 3.42 mmHg, 3. grupta 15.75 ± 3.12 mmHg idi. Tedavi öncesi ve sonrası GİB ortalaması Tablo 2’de gösterilmiştir. Her 3 ilacın da GİB’de belirgin azalma sağladığı tespit edildi (p< 0.05, bağımlı gruplarda t testi, Wilcoxon işaret testi).

Başlangıç ve tedavi sonrası GİB farkı 1. grupta 7.48 ± 4.59 mmHg, 2. grupta 8.23 ± 5.56 mmHg, 3. grupta 8.30 ± 4.39 mmHg idi. Başlangıç ve tedavi sonrası basınç farkı karşılaştırılması Tablo 3’te gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05, Mann-Whitney U testi).

En sık görülen yan etki hiperemi idi. Hiperemi genellikle ilk uygulamadan sonra ortaya çıkıyordu ve 1. grupta daha az görüldü. Tek doktor tarafından hiperemi derecelendirildi (0-yok, 1-hafif, 2-orta, 3-şiddetli). Tedavi sonrası hipereminin 1. grup hastalarda %15.5, 2. grupta %42.1, 3. grupta %50 oranında gözlemlendi bulundu ($\chi^2= 14.909$, p< 0.05) (Tablo 4). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gözde ağrı, yanma, batma, yabancı cisim hissi, kızarıklık, kaşıntı,

Tablo 3. Başlangıç ve tedavi sonrası basınçlar arasında farkın (başlangıç-tedavi sonrası) karşılaştırılması.

	Bazal-Tedavi sonrası basınç farkı	P *
Travoprost	8.23 ± 5.56	0.49
Bimatoprost	8.30 ± 4.39	
Travoprost	8.23 ± 5.56	0.27
Latanoprost	7.48 ± 4.59	
Latanoprost	7.48 ± 4.59	0.10
Bimatoprost	8.30 ± 4.39	

* Mann-Whitney U.

Tablo 4. Tedavi sonrası hiperemi açısından PgA’nın karşılaştırılması.

Grup	Tedavi Sonrası Hiperemi			
	Sayı	%	Sayı	%
Latanoprost	49	84.5	9	15.5
Travoprost	33	57.9	24	42.1
Bimatoprost	28	50.0	29	50.0

 $\chi^2= 14.909$ p= 0.000.

kirpik uzaması, görmede bulanıklık diğer yan etkilerdi. Diğer 2 grupta kıyaslandığında 1. grupta daha az yan etki gözlemlendi. Tablo 5’te hastaların yakınmalarına göre yan etkiler açısından özetlenmektedir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p> 0.05, χ^2 testi).

2. grupta 3, 3. grupta ise 4 hasta kızarıklık ve ağrı nedeniyle ilaca devam edemedi. Diğer hastalarda tedaviye uyumda sorun yaşanmadı. Hiperemi 2. ve 3. grupta 2’şer hastada orta seviyede sabit kaldı. İris pigment değişiklikleri ve ön üveit hiçbir hastada izlenmedi. Hiçbir hastamızda sistemik yan etki gözlenmedi.

Tablo 5. PgA'nın yan etkileri açısından karşılaştırılması.

Yan etki	Latanoprost	Travoprost	Bimatoprost	P*
	Olgu sayısı (%)	Olgu sayısı (%)	Olgu sayısı (%)	
Ağrı	1 (%3.3)	2 (%6.6)	3 (%10.0)	0.585
Yanma-Batma	2 (%6.6)	3 (%10.0)	5 (%16.6)	0.455
Kaşıntı	-	1 (%3.3)	2 (%6.6)	0.355
Kirpik Büyümesi	2 (%6.6)	-	-	0.129
Görme Bulanıklığı	-	1(%3.3)	1 (%3.3)	0.600

* χ^2 testi.

Tartışma

Bu çalışma üç PgA'nın GiB düşürücü etkinliğini ve yan etkilerini kıyaslamak amacıyla yapılmıştır. İlaçların etkinliği saat 8:00'deki GiB'ne göre değerlendirilmiştir. Diüurnal basınca göre basınç zirvelerinin arttığı tahmini zaman ve maksimum GiB azalma zamanı olarak saat 8:00 alınmıştır.⁵⁻¹¹ Çalışmamızda 3 ilacın hipotansif etkileri daha önceki çalışmalardakine benzer bulunmuştur.^{7,12-14} Tablo 6'da bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamızla karşılaştırılmaktadır. Ancak çalışmamızda ilaçların diüurnal değişiklikler üzerine etkisi değerlendirilmeye alınmamıştır.

Daha önce Dubiner ve ark.nın çalışmalarında, bimatoprost ve latanoprost arasında GiB düşürme açısından fark bulunmamıştır.⁷ 30. günde ortalama GiB azaltıcı etki 2 grup arasında benzer (bimatoprost grubunda-7.0, latanoprost grubunda-5.5) bulunmuştur. Bu çalışmada bimatoprost grubunda başlangıç GiB 24.3 mmHg, latanoprostta 22.9 mmHg idi.⁷ Eisenberg ve ark. bimatoprost grubunda daha fazla GiB düşürücü etkinin başlan-

gıç GiB'in bimatoprost grubunda daha yüksek olması ile açıklanabileceğini düşünmüşlerdir.¹⁵ Başlangıç GiB ve topikal glokom tedavisi ile GiB arasında direkt bir ilişki olduğundan düzeltilmiş karşılaştırmalar gerektiği düşünülmektedir.^{15,16} Netland ve ark.nın çalışmasında; ortalama GiB düzeyinin istatistiksel olarak benzer olduğu ancak travoprost ile saat 16:00'da daha anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir.¹² Dubiner ve ark. latanoprost ve travoprostu kıyasladıkları çalışmalarında, travoprostun 84 saat boyunca GiB düşürücü etkisinin devam ettiğini göstermişlerdir.¹⁷ Noecker ve ark. bimatoprost ve latanoprostu karşılaştırdıkları çalışmalarında başlangıç GiB azalmasında bimatoprost lehine saat 8:00'de 1.2 mmHg, saat 12:00'de 2.2 mmHg, saat 16:00'da 1.2 mmHg bulmuşlardır.¹³ Parrish ve ark.nın çalışmasında ise başlangıç GiB benzer bulunmuş, ancak tedavi öncesi ve sonrası GiB değişikliği travoprostta daha az (latanoprost ile -8.6 ± 0.3 , bimatoprost ile -8.7 ± 0.3 , travoprost ile -8.0 ± 0.3 mmHg) gözlenmiştir.¹⁴

Tablo 6. Daha önceki çalışmalarda PgA'nın GiB üzerindeki etkilerinin özeti.

	İlaç	Tedavi Süresi	Başlangıç GiB	GiB Değişikliği
Netland ¹²	Latanoprost	12 ay	25.7	-6.2 ile -8.1
	Travoprost	12 ay	25.5	-6.6 ile -8.1
DuBiner ⁷	Latanoprost	30 gün	22.9	-5.5
	Bimatoprost	30 gün	24.3	-7.0
Parrish ¹⁴	Latanoprost	3 ay	25.7	-8.6 \pm 0.3
	Bimatoprost	3 ay	25.7	-8.7 \pm 0.3
	Travoprost	3 ay	25.5	-8.0 \pm 0.3
Çalışmamız	Latanoprost	17.1 hafta (ort)	23.80 \pm 4.89	7.48 \pm 4.59
	Bimatoprost	13.3 hafta	24.05 \pm 3.86	8.30 \pm 4.39
	Travoprost	14.1 hafta	24.23 \pm 5.78	8.23 \pm 5.56

Bizim çalışmamızda da GİB düşürücü etki her 3 ilaçta da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$), bağımlı gruplarda t testi, Wilcoxon işaret testi) (Tablo 2). Gruplar arası karşılaştırma da ise anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 3).

Yan etki açısından bakıldığında diğer çalışmalardakine benzer şekilde hiperemi en fazla bimatoprost grubunda izlendi.^{8,12-14} Latanoprost ile tedavi olanlarda görülen hiperemi belirgin olarak daha azdı. Kurnaz ve ark. aynı hastanın bir gözüne travoprost, diğerine latanoprost kullanarak yaptıkları çalışmalarında latanoprost grubunda daha az hiperemi bulmuşlar, ancak 2 grup arasında anlamlı fark olmadığını söylemişlerdir.¹⁸ Parrish ve ark. oküler hipereminin yoğunluğunun bimatoprost ve travoprost gruplarında latanoprost grubuna göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca üç PgA arasında hastalar tarafından tedavinin bırakılması açısından fark bulunmadığını ama bunun araştırmanın kısa süreli olması nedeniyle hastalarca uzun süreli kabul edilebilirliğini yansıtmadığını söylemişlerdir.¹⁴ Çalışmamızda ise tedavinin bırakılması 3. grupta en fazla görülmüştür. 1. grupta ilaca uyumsuzluk izlenmemiştir. Bunun nedeninin kızarıklık, yanma, batma gibi hastanın yakınmalarının 1. grupta daha az görüldüğü için olabileceğini düşünmekteyiz. Glokom gibi ömür boyu ilaç kullanılması gereken kronik hastalıklarda ilacın düzenli ve devamlı kullanımı şüphesiz çok önemlidir. Bu nedenle ilacın etkinliği denildiğinde yalnızca GİB düşürücü etkisi değil hastanın ilaca uyumu da dikkate alınmalıdır. Ancak hasta uyumunu değerlendirmek için takip süresi ve hasta sayısını arttırarak karşılaştırmalı çalışmalar gerekmektedir. Stewart ve ark. sağlıklı bireylerde yaptıkları bağımsız bir çalışmada bu üç PgA ile kısa süreli korneal ve konjunktival boyanmayı değerlendirmişlerdir. Benzalkonyum konsantrasyonunun (latanoprost'ta %0.02, bimatoprostta %0.005, travoprostta %0.15) potansiyel korneal yan etkiler ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Korneal boyanmayı flöresein ile değerlendirmişlerdir. Damla damlatılmayan göz ile damlatılan gözü 1. saat ve 24. saatte kıyaslamışlardır. Benzer oküler yüzey epitel boyanma karakteristiklerini 3 grupta da bulmuşlardır.

Latanoprostun, bimatoprost veya travoprostta göre anlamlı olarak daha kısa süreli hiperemiye yol açtığını göstermişlerdir.¹⁹ Çalışmamızda, hiperemi ve irritasyon nedeniyle ilacı bırakan hasta sayısı bimatoprost grubunda yüksek idi. (travoprost grubunda 3, bimatoprost grubunda 4 hasta ilacı bıraktı). Latanoprost grubunda ilacı bırakan hasta yoktu. Noecker ve ark.nın çalışmasında konjunktival hiperemi ve kirpik büyümesi, bimatoprost grubunda belirgin olarak sık izlenmekte ancak yan etkilerden dolayı ilacı bırakan hasta sayısı latanoprost ve bimatoprost grubu arasında benzer bulunmuştur. Konjunktival hiperemi her iki ilaçla hafif derecede bulunmuştur. İris renk değişikliğini ise bimatoprost kullanan bir hastada gözlemişlerdir.¹³ Bizim çalışmalarımızda iris renk değişikliği izlenmedi. Ancak diğer çalışmalara bakıldığında bimatoprost, latanoprost ve travoprost arasında benzer sıklıkta iris renk değişikliği izlenmiştir.¹⁵

Sonuç olarak, bu üç PgA da monoterapide ilk basamak olarak kullanılan etkili GİB düşürücü ilaçlardır. Latanoprost kullanan hastalarda yan etki daha az gözlenmektedir. Ancak ilaçların etkinliğini kıyaslamak açısından hasta sayısını ve takip süresini arttırmak gerekmektedir.

Teşekkür

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Uzman Doktor Sn. Beyhan Cengiz Özyurt'a teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Alexander CL, Miller SJ, Aber SR. Prostaglandin analog treatment of glaucoma and ocular hypertension. *Ann Pharmacother* 2002;36:504-11.
2. Alm A, Stjemschantz J, for the Scandinavian Latanoprost Study Group. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning: A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995;102:1743-52.
3. Camras CB, for the United States Latanoprost Study Group. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: A six-month, masked, multicenter trial in the United States. *Ophthalmology* 1996;103:138-47.
4. Orgül S, Flammer J. *Pharmacotherapy on Glaucoma* 2000; 171.
5. Brandt JD, VanDerburgh AM, Chen K, Whitcup SM. Comparison of once or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated intraocular pressure: A 3-month clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108:1023-31.

6. Sherwood M, Brandt J. Bimatoprost Study Group. Six-month comparison of bimatoprost once-daily and twice-daily with timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 4):5361-8.
7. DuBiner H, Cooke D, Dirks M, Stewart WC, VanDenburgh AM, Felix C. Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: A 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 4):S353-60.
8. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Chen K, VanDenburgh AM, for the Bimatoprost Study Group 3. Three-Month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 2001;18:110-21.
9. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, et al. Comparison of topical travoprost eye drops given once daily and timolol 0.5% given twice daily in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma* 2001;10:414-22.
10. Wildsoet C, Eyeson-Annan M, Brown B, Swann PG, Fletcher T. Investigation of parameters influencing intraocular pressure increases during seep. *Ophthalmic Physiol Opt* 1993;13:357-65.
11. Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure: In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, eds. *The glaucomas. Basic sciences*. 2nd ed. St. Louis: CV Mosby-Year Book, 1996:429-45.
12. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmology* 2001;132:472-84.
13. Noecker RS, Dirks MS, Choplin ND, et al. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:55-63.
14. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP, for the xlt study group. A Comparison of latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost in Patients With Elevated Intraocular Pressure: A 12-week, randomized, Masked-evaluator Multicenter Study. *Am J Ophthalmol* 2003;135:688-703.
15. Eisenberg DL, Toris CB, Camras CB. Bimatoprost and travoprost: A review of recent studies of two new glaucoma drugs. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):S105-15.
16. Hedman K, Alm A. A pooled-data analysis of three randomized, double-masked, six-month, clinical studies comparing the intraocular pressure-reducing effect of latanoprost and timolol. *Eur J Ophthalmol* 2000;10:95-104.
17. Dubiner HB, Sircy MD, Landry T, et al. Comparison of the Diurnal Ocular Hypotensive Efficacy of Travoprost and Latanoprost Over a 44-Hour Period in Patients with Elevated Intraocular Pressure. *Clinical Therapeutics* 2004;26:84-91.
18. Kurnaz E, Kubaloğlu A, Evliyaoğlu E, ve ark. Primer Açık Açılı Glökom ve Oküler Hipertansiyonda Travoprost ve Latanoprostun Karşılaştırmalı Prospektif Klinik Çalışması. *T Oft Gaz* 2004;34:418-23.
19. Stewart WC, Stewart JA, Jenkins JN, Jackson AL. Corneal punctate staining with latanoprost, bimatoprost, and travoprost in healthy subjects. *Journal of Glaucoma* 2003;12:6:475-9.