

Travoprost, Latanoprost ve Bimatoprostun Göziçi Basıncı ve Görme Alanı Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması: Ön Çalışma

COMPARISON OF THE EFFECTS OF TRAVOPROST, LATANOPROST, AND BIMATOPROST ON INTRAOCULAR PRESSURE LEVELS AND VISUAL FIELDS: PRELIMINARY STUDY

Dr. Selma AKYOL,^a Dr. Özlem GÜRBÜZ KÖZ,^a
Dr. Alper YARANGÜMELİ,^a Dr. Atilla Halil ELHAN,^b Dr. Gülcan KURAL^a

^a1. Göz Kliniği, ^bBiyostatistik BD, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bBiyostatistik BD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Amaç: Üç farklı prostaglandin analogunun göziçi basınçları (GİB), gün içi basınç dalgalanmaları ve görme alanı parametreleri üzerindeki etkileri ile oküler yan etkiler açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Primer açık açılı glokomlu ardışık 30 olgu, 10'ar hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı ve 6 aylık bir çalışma dahilinde 1., 2. ve 3. gruplara, sırasıyla travoprost, latanoprost ve bimatoprost tedavisi başlandı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki ortalama GİB, gün içi GİB dalgalanmaları ve Humphrey görme alanı indekslerindeki değişiklikler açısından gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Grupların her birinde çalışma süresi boyunca GİB değerlerinde anlamlı düzeyde düşme sağlandığı, 3 (p= 0.006) ve 6. (p= 0.009) ayda Grup 3'deki ortalama GİB değerlerinin diğer iki gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. Grup 3'de 1 ve 6. aylarda (p= 0.015, p= 0.015), Grup 2'de ise 6. ayda (p= 0.027) gün içi GİB değişimlerinin anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği izlendi. Altıncı ayda 2. grupta ortalama sapmada (OS) anlamlı düzelme (p= 0.037), düzeltilmiş patern standart sapmada anlamlılık sınırına yakın düzelme (p= 0.074); 3. grupta ise OS'da anlamlı düzelme (p= 0.012) saptandı. İlaç grupları arasında yan etkiler açısından, hiperemi skorlarının bimatoprost grubunda anlamlı derecede yüksek olması haricinde (p= 0.032) farklılık izlenmedi.

Sonuç: Üç prostaglandin analogunun sınırlı sayıda bir hasta grubuyla 6 aylık tedavi süresi sonrasındaki karşılaştırması; ilaçların GİB kontrolü açısından bimatoprost ≥ latanoprost > travoprost, görme alanındaki düzelme açısından latanoprost ≥ bimatoprost > travoprost şeklinde sıralanabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostaglandin analogları, göziçi basıncı, gün içi basınç dalgalanmaları

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2006, 15:18-24

Abstract

Objective: To compare three prostaglandin analogs in terms of intraocular pressure (IOP) control, changes in IOP variations and in visual fields, and ocular side effects.

Material and Methods: Thirty consecutive patients with primary open angle glaucoma were divided into three groups each consisting of 10 patients. Travoprost, latanoprost, and bimatoprost were prescribed in Group1, 2, and 3, respectively, for a 6-month study period. Pre- and post-treatment mean IOP levels, diurnal IOP variations, and Humphrey visual field test global indices were compared.

Results: Significant IOP decreases were found in all three groups during the study period, while IOP levels were significantly lower in Group3 at the 3rd (p= 0.006) and 6th (p= 0.009) months. Significant decreases in IOP variations were verified in Group3 at the 1st (p= 0.015) and 6th (p= 0.015) months, and in Group2 at month 6 (p= 0.027). A significant improvement in mean deviation (MD) (p= 0.037) and an apparent improvement in corrected pattern standard deviation scores (p=0.074) were found in Group2, and a significant improvement in MD (p= 0.012) was noted in Group3 at month 6. No significant difference was found in terms of side effects except for a higher score of hyperaemia (p= 0.032) in the bimatoprost group.

Conclusion: Our results with the three prostaglandin analogs in a limited number of patients after a 6-month study period might suggest a sequence as bimatoprost ≥ latanoprost > travoprost in terms of IOP control, and as latanoprost ≥ bimatoprost > travoprost in terms of visual field improvement.

Key Words: Prostaglandin analogs, intraocular pressure, diurnal variations in IOP

Geliş Tarihi/Received: 30.09.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 02.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özlem GÜRBÜZ KÖZ
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Göz Kliniği, ANKARA

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Karakteristik görme alanı kaybı ve optik disk hasarı ile seyreden, bir optik nöropati olarak tanımlanan glokomun etyopatogenezinde, vasküler ve mekanik faktörler

rol oynamakta, yüksek göziçi basıncı en önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir.¹ Glokomun tedavisinde kullanılan medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin tamamı yakını göziçi basıncını (GİB) düşürerek optik disk ve görme alanındaki hasarı durdurmayı hedeflemektedir.²

Günümüzde glokom tedavisinde monoterapi veya kombine ilaç olarak prostaglandinler, yaygın olarak tercih edilmektedir.³⁻⁷

Çalışmamızda primer açık açılı glokomlu (PAAG) olgularda, prostaglandin analogu latanoprost %0.005 (Xalatan), travoprost %0.004 (Travatan) ile bir prostamid olan bimatoprost'un %0.03 (Lumigan) göziçi basınçları, gün içi basınç dalgalanmaları ve görme alanı parametreleri üzerine etkileri ile oküler yan etki profillerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Nisan 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, I.Göz Kliniği, glokom biriminde ilk defa tanı konulan ve takibe alınan primer açık açılı glokomlu ardışık 30 olgu çalışmaya alındı. Çalışma Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak planlandı. Etik kurul onayının alınmasını takiben olgular çalışma ile ilgili olarak bilgilendirildi.

PAAG tanısı, gün içi GİB ölçümlerinde en az bir kez GİB > 22 mmHg olarak saptanmış olgularda karakteristik optik disk bulguları ve görme alanında glokomatöz defektlerin saptanması ile konuldu. Olguların tedavi öncesinde, GİB değerlerinin daha yüksek seyrettiği gözleri çalışmaya dahil edildi.

Olgular 10'ar hastadan oluşan 3 gruba ayrıldı ve prostaglandin analogu (latanoprost %0.005, travoprost %0.004) veya prostamid (bimatoprost %0.03 tedavisi (1x1, st. 22⁰⁰) başlanarak göziçi basınçları, gün içi GİB dalgalanmaları ve görme alanı global indekslerindeki değişiklikler ile ilaç kullanımına bağlı yan etkiler kaydedildi.

Tedavi öncesinde, olguların Snellen eşeli ile görme keskinlikleri saptandı, biyomikroskop ile ön-arka segment ve açı muayeneleri yapıldı. Saat 8

ve 16 arasında 2'şer saat arayla Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçülerek gün içi basınç dalgalanmaları kaydedildi. En yüksek ve en düşük değerlerin ortalamaları, ortalama GİB, bu değerler arasındaki fark ise gün içi GİB dalgalanması olarak hesaplandı.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri; oftalmik ilaç kullanımı, GİB >36 mmHg, ileri dönem glokomatöz hasar, geçirilmiş bir oküler cerrahi veya inflamasyon, retinal hastalık, sistemik hastalık (kardiyovasküler, diyabet, hipertansiyon) varlığı olarak belirlendi. Hamile ve emziren kadınlar çalışmaya alınmadılar.

Bilgisayarlı görme alan muayenesi, Humphrey görme analizörü (Humphrey Instruments Inc, San Leandro, Ca, USA) ile santral 24-2 full-threshold testi kullanılarak yapıldı. Görme alanı global indekslerinden ortalama sapma (OS), düzeltilmiş patern standart sapma (DPSS) ve glokom yarı alan testleri (GYT) değerlendirildi.

Tüm muayeneler ve görme alan testleri tedavinin 1, 3 ve 6. aylarında tekrarlandı.

İlaç kullanımına bağlı oluşan hiperemi 0-3 arasında (yok, hafif, orta, ciddi) skorlandı.^{8,9}

Hipertrikoz, iris hiperpigmentasyonu ve ilaç kullanıma bağlı olduğu düşünülen diğer istenmeyen etkiler kaydedildi.

Çalışmamızda üç farklı ilacın ortalama ve gün içi GİB değişiklikleri ve görme alanı global indeksleri üzerindeki etkileri ile oküler tolerabiliteleri istatistiksel olarak değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra, ki-kare testi, Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi, Kruskal Wallis ve tek yönlü varyans analizleri kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p< 0.05 olarak alındı. İki-yönlü Wilcoxon testi kullanılarak, tedavi öncesi ile sonrası göziçi basınçları arasında ± 2.5 standart sapma varlığında 3 mmHg düzeyinde bir farkı belirlemekte 10 hasta ile 0.05 önemlilik düzeyinde %88'lik bir güce sahip olduğu ayrıca 10'ar olgudan oluşan üç grup arasındaki farklılıkların belirlenmesi açısından da elde edilen verilerin ortalamaları ve standart sapmaları

Tablo 1. Her üç ilaç grubunun tedavi öncesi ve sonrası döneme ait göziçi basınç değerleri.

	Göziçi Basıncı (mmHg) (ort ± SD)						
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası					
		1.Ay	p*	3.Ay	p*	6.Ay	p*
Travoprost	21.7 ± 3.2	16.2 ± 3.3	0.013	15.8 ± 2.0	0.005	16.2 ± 2.0	0.005
Latanoprost	22.1 ± 1.3	16.3 ± 3.0	0.005	15.5 ± 2.0	0.005	16.1 ± 2.5	0.007
Bimatoprost	21.1 ± 1.8	14.7 ± 2.8	0.005	13.2 ± 1.5	0.005	13.6 ± 1.2	0.005
p**	0.273	0.188		0.006		0.009	

(*)Wilcoxon testi (Tedavi öncesi ve sonrası GİB değerleri arasındaki fark)

(**) Kruskal-Wallis testi

Tablo 2. Her üç ilaç grubunun tedavi öncesi ve sonrası döneme ait gün içi GİB'deki değişimler.

	Gün İçi Göziçi Basıncıdaki Değişim (mmHg) (ort ± SD)						
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası					
		1.Ay	p*	3.Ay	p*	6.Ay	p*
Travoprost	6.1 ± 3.1	4.3 ± 1.6	0.235	3.9 ± 1.8	0.183	3.4 ± 2.6	0.091
Latanoprost	5.0 ± 2.4	3.7 ± 2.0	0.149	2.8 ± 2.3	0.065	2.3 ± 2.2	0.027
Bimatoprost	5.0 ± 2.1	2.4 ± 0.8	0.015	3.1 ± 1.4	0.074	2.4 ± 2.2	0.015
p**	0.654	0.026		0.191		0.422	

(*)Wilcoxon testi (Tedavi öncesi ve sonrası gün içi GİB değişimleri arasındaki farklılık)

(**) Kruskal-Wallis test

ile %80'lik bir güce sahip olduğu teyit edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya alınan ve üç ayrı grupta incelenen PAAG'lu 30 olgunun (15E, 15K) yaş ortalaması 54.7±13.2 (30-75) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları açısından fark izlenmedi (p> 0.05).

Çalışma dahilinde, GİB'nin diğer göze göre yüksek seyrettiği 13 sağ, 17 sol göz incelendi. Tedavi öncesi ve sonrasındaki 1., 3., ve 6. aylara ait GİB değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar tedavi öncesi GİB'leri açısından farklılık göstermedi (p= 0.273). Üç ilaçla da tedavi sonrası 1., 3. ve 6. aylarda GİB değerlerinde anlamlı düzeyde bir düşüş sağlandığı izlendi (p< 0.05). Gruplar her bir zaman diliminde elde edilen GİB değerleri açısından karşılaştırıldığında tedavi sonrası 1. ayda farklılık göstermediler (p= 0.188). 3 ve 6. ayda ise

aradaki farkın bimatoprost grubu lehine anlamlı olduğu saptandı (p= 0.006, p= 0.009).

Tedavi öncesi ve sonrasındaki 1., 3., ve 6. aylara ait gün içi GİB'deki değişimler (en yüksek GİB-en düşük GİB) Tablo 2'de gösterilmiştir. Gruplar tedavi öncesinde gün içi basınç dalgalanmaları açısından farklılık göstermedi (p= 0.654). Her 3 grup kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 1., 3., ve 6. aylarda elde edilen gün içi GİB değişimleri açısından karşılaştırıldığında bimatoprost grubunda 1. ve 6. aylarda (p= 0.015, p= 0.015), latanoprost grubunda ise 6. ayda (p= 0.027) değerlerin anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği izlendi.

Tedavi öncesi ve sonrasında görme alanı global indeksleri değerlendirildi. Glokom yarı alan testi (GYT) sonuçlarındaki değişimler; düzelleme, aynı kalma ve bozulma şeklinde gruplandırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunamadı (p= 0.092) (Tablo 3). Her grup için OS ve DPSS sayısal değerlerinde zaman içindeki değişimler araştırıldı-

Tablo 3. Glokom yarı alan testi sonuçlarındaki değişim.

Glokom Yarı Alan Testi Sonuçlarındaki Değişim			
	Travoprost	Latanoprost	Bimatoprost
Düzelme	6	8	4
Aynı	0	0	3
Bozulma	4	2	3

p:0.092 ki-kare testi,
N:hasta sayısı.

Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası 6. ayda grupların ortalama sapma değerlerindeki değişim.

	Ortalama Sapma Değerleri (ort ± SD)			
	Travoprost	Latanoprost	Bimatoprost	p**
Tedavi Öncesi	-6.04 ± 3.21	-5.28 ± 5.93	-5.48 ± 5.29	0.532
6 Ay	-7.41 ± 7.76	-3.95 ± 3.85	-3.72 ± 3.64	0.420
p*	0.859	0.037	0.012	

(*) Wilcoxon testi.

(**) Kruskal-Wallis testi

Tablo 5. Tedavi öncesi ve sonrası 6. ayda grupların düzeltilmiş patern standart sapma değerlerindeki değişim.

	Düzeltilmiş Patern Standart Sapma Değerleri (ort ± SD)			
	Travoprost	Latanoprost	Bimatoprost	p**
Tedavi Öncesi	3.79 ± 2.42	3.23 ± 2.44	3.19 ± 1.98	0.806
6 Ay	4.14 ± 3.39	2.50 ± 2.03	2.78 ± 1.83	0.527
p*	0.610	0.074	0.237	

(*) Wilcoxon testi

(**) Kruskal-Wallis testi

ğında; 6.ayda latanoprost grubunda OS'da anlamlı düzelme (p= 0.037), DPSS'da anlamlılık sınırına yakın düzelme (p= 0.074); bimatoprost grubunda ise OS'da anlamlı düzelme (p= 0.012) saptandı (Tablo 4, 5).

İlaç grupları yan etkiler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında hiperemi skorları dışında anlamlı farklılık gözlenmedi (p> 0.05). Hiperemi skorlarının bimatoprost grubunda, diğer iki gruba

göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p= 0.032).

İris hiperpigmentasyonu, travoprost ve bimatoprost grubunda birer olguda gözlemlendi. Bu açıdan gruplar arasında farklılık saptanmadı (p= 0.585).

Hipertrikoz, travoprost ve bimatoprost grubunda 4, latanoprost grubunda 3 olguda izlendi. Gruplar bu açıdan farklılık göstermediler (p> 0.05).

Tartışma

İnflamasyon ve hemostazla ilgili birçok biyolojik olayda rol alan prostaglandinler (PG), hücre membran fosfolipidlerinin fosfolipaz ve siklooksijenaz enzimi (COX-1, COX-2) ile metabolize olması sonucu sentezlenen 20 karbonlu doymamış yağ asidi zincirleridir.¹⁰

Trabeküler dokuyu da içeren dışa akım yollarında ve ön segment doku kültürlerinde üretildikleri, aköz dışa akımının regülasyonunda rolleri olduğu gösterilmiştir.¹¹ İnflamasyon sırasında farklı oküler dokulardan salındıkları, düşük dozlarda kullanılan topikal ekzojen PG'lerin ise inflamasyon yaratmaksızın GİB'ni düşürdüğü bildirilmiştir.^{12,13}

PG'lerin; siliyer kaslarda FP reseptörlerine bağlanarak, önce fosfolipaz C daha sonra matriks metalloproteinazları (MMP) aktive ettikleri böylece ekstrasellüler matriksin yıkımını artırarak aközün uveoskleral yoldan dışa akımını kolaylaştırdıkları yaygın kabul görmüştür.¹⁴

MMP aracılı GİB düşüşü günler içinde gerçekleşmektedir. Tedavinin erken dönemlerinde sağlanan GİB düşüşü, fosfolipaz C aktivasyonunu takiben siliyer kaslarda kalsiyum metabolizmasına ait değişiklikler sonucu gelişen relaksasyonla açıklanmaya çalışılmıştır.³

Prostamidler de (bimatoprost) membran fosfolipidlerinden COX-2 enziminin rol aldığı bir grup metabolik olayla sentezlenen amid formunda yağ asitleridir. In vitro çalışmalarda, bimatoprostun hidroliz ile oldukça potent bir FP

reseptör agonisti olan asit formuna dönüşebildiği bildirilmiştir.¹⁵

Glokomun medikal tedavisinde öncelikle etyopatogeneze en önemli risk faktörü olarak kabul edilen GİB'ni düşürmek amaçlanmaktadır. Ancak bu aşamada GİB'nin sirkadiyan bir ritmi olduğu dikkate alınmalıdır.¹⁶ Geceleri söz konusu olabilecek GİB artışı, özellikle nokturnal hipotansiyonu olan olgularda optik sinirde hipoperfüzyon yaratarak glokomatöz hasarı artırabilir.¹⁷ PG analoglarının, uveaskleral dışa akımı artırarak GİB'ni düşürmesi ve uveaskleral dışa akım regülasyonunda bilinen bir sirkadiyan ritim olmaması nedeniyle 24 saat boyunca GİB kontrolünü sağlayabilmeleri kullanımlarını avantajlı hale getirmektedir.^{10,14}

Glokomlu olgularda, GİB'daki diurnal dalgalanmaların amplitüdü normal bireylere göre daha geniştir.^{18,19} Asrani ve ark.ları,¹⁸ diurnal GİB fluktuasyonlarının progresyon için bir risk oluşturduğunu saptamışlardır. Medikal tedavinin bir amacı da bu dalgalanmaları baskılayabilmek ve daha düz bir basınç eğrisi oluşturabilmektir.

Literatürde glokomlu olgularda; latanoprost, travoprost ve bimatoprostla, GİB değerleri ve diurnal fluktuasyon aralığında anlamlı düşmeler sağlandığı bildirilmiş ancak karşılaştırmalı çalışmalarda ilaçların bu parametreler üzerine etkinlikleri açısından farklı sonuçlar rapor edilmiştir.^{1,5,20-23}

Bizim olgularımızda her üç grup kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası 1, 3 ve 6. aylarda elde edilen gün içi GİB değişimleri açısından karşılaştırıldığında bimatoprost grubunda 1 ve 6. aylarda, latanoprost grubunda ise 6.ayda değerlerin anlamlı düzeyde düşüş gösterdiği izlenmiş, GİB kontrolü açısından ilaçların bimatoprost \geq latanoprost $>$ travoprost şeklinde sıralanabileceği düşünülmüştür.

GİB ile görme alanı progresyonu arasındaki ilişki AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) çalışmasında belirtilmiştir. Düşük GİB'nin ve diurnal varyasyonların kontrolünün, görme alanında glokomatöz kaybın önlenmesi açısından önemli olduğu bildirilmiştir.^{18,24} Bizim

olgularımızda tedavi öncesi ve sonrasında yarı alan test sonuçlarındaki değişimler açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak her grup için OS ve DPSS sayısal değerlerinde zaman içindeki değişim araştırıldığında, tedavi sonrası 6. ayda latanoprost grubunda OS'da anlamlı düzelme, DPSS'da anlamlılık sınırına yakın düzelme, bimatoprost grubunda ise OS'da anlamlı düzelme saptanmıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, 6 aylık tedavi sonrasında görme alanı parametrelerindeki değişimler açısından üç ilacın latanoprost \geq bimatoprost $>$ travoprost şeklinde sıralanabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar ilaçların GİB ve gün içi GİB dalgalanmalarının kontrolündeki etkinlik düzeyleri ile ilişkili görünmektedir.

PG analogları, oküler hipotansif etkilerini FP reseptörlerine bağlanarak gösterirken, istenmeyen etkilerinden farklı afinitelerde bağlandıkları EP reseptörleri sorumlu tutulmuştur.²⁵ PG analogları ile birlikte konjonktival hiperemi, kaşıntı, hipertrikoz, iris hiperpigmentasyonu, kistoid makuler ödem, herpes simpleks aktivasyonu ve ön üveit gelişimi bildirilmiştir.^{5-7,23,26-28}

PG analoglarının topikal kullanımı ile ilgili olarak gelişen en sık yan etki konjonktival hiperemi olup, mekanizmasında PGF_{2 α} 'nın konjonktival damarlarda nitrik oksit sentetaz enziminin aktivasyonu ile oluşturduğu dilatasyon sorumlu tutulmuştur.²⁹ Travoprost ile %32-50, latanoprost ile %14-30, bimatoprost ile %31-40 oranlarında geliştiği bildirilmiş⁴⁻⁷ bizim olgularımızda ise hiperemi skorlarının bimatoprost grubunda diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir.

PG analogları ile oluşan iris hiperpigmentasyonunda iris melanositlerindeki FP reseptörlerinin önemi ve genetik yatkınlık vurgulanmıştır. Iris hiperpigmentasyonu iris melanositlerindeki melanoenezisin uyarılması ile açıklanmakla birlikte, artmış sellülarite, dendrifikasyon, melanin oluşumu, melanosit migrasyonu olası mekanizmalar olarak tartışılmıştır.³⁰ Literatürde, iris pigmentasyonunda artış travoprost ile %3.1-5 latanoprost ile %5-23, bimatoprost ile %0-1.1 oranlarında bildirilmiş,

bizim çalışmamızda gruplar arasında bu açıdan farklılık görülmemiştir.^{5,6}

PG analogları ile kirpiklerde ve perioküler killarda hipertrikoz bildirilmiştir.²⁷ PG'ler ile büyüme ve farklılaşma paternlerini değiştiren bir stimulus oluşmaktadır. Burada morfojenler, büyüme faktörleri, gen ürünleri ile adezyon moleküllerinin rolü tartışılmıştır.³¹ Hipertrikoz, travoprost ile %55-76, latanoprost ile %4-26, bimatoprost ile %12-36 oranlarında bildirilmiş, çalışmamızda gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.^{5,6}

Üç prostaglandin analogunun sınırlı sayıda bir hasta grubuyla 6 aylık tedavi süresi sonrasındaki karşılaştırması; ilaçların GİB kontrolü açısından bimatoprost \geq latanoprost $>$ travoprost, görme alanındaki düzelme açısından latanoprost \geq bimatoprost $>$ travoprost şeklinde sıralanabileceğini düşündürmektedir. Oküler tolerabilite açısından bimatoprost kullanımının daha sınırlayıcı olabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Shiose Y. Intraocular pressure: New perspectives. *Surv Ophthalmol* 1990;34:413-35.
- Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998;126:487-97.
- Sjoquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):6-12.
- Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM. Bimatoprost Study Group. Comparison of once- or twice-daily bimatoprost with twice-daily timolol in patients with elevated IOP: A 3-month clinical trial. *Ophthalmology* 2001;108:1023-31.
- Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, et al. Travoprost Study Group. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2001;132:472-84.
- 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):105-15.
- Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. 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.
- Alm A, Stjernschantz J. 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.
- Camras CB. 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.
- Lütjen-Drecol E. Normal morphology of the uveoscleral outflow pathways. In: Alm A, Weinreb RN, eds. *Uveoscleral outflow. Biology and clinical aspects*. 1st ed. Barcelona: Mosby-Wolfe; 1988. p.7-67.
- Weinreb RN, Mitchell MD, Polansky JR. Prostaglandin production by human trabecular cells: in vitro inhibition by dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983;24:1541-5.
- Kulkarni PS. The role of endogenous eicosanoids in rabbit-intraocular inflammation. *J Ocul Pharmacol* 1991;7: 227-41.
- Kersterter JR, Brubaker RF, Wilson SE, Kullerstrand LJ. Prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol* 1988;105:30-4.
- Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):53-64.
- Resul B, Stjernschantz J, Selen G, Bito L. Structure-activity relationships and receptor profiles of some ocular hypotensive prostanoids. *Surv Ophthalmol* 1997;41(Suppl 2):47-52.
- Zeimer RC. Circadian variations in intraocular pressure. In: Ritch R, Shields MB, Krupin T, editors. *The Glaucoma Glaucoma therapy*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1996. p.429-46.
- Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology* 1995;102:61-9.
- Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9:134-42.
- Drance SM. The significance of the diurnal tension variations in normal and glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 1960;64:494-501.
- Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM. Bimatoprost/Latanoprost Study Group. 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.

21. Larsson LI. Intraocular pressure over 24 hours after single-dose administration of latanoprost 0.005% in healthy volunteers. A randomized, double-masked, placebo controlled, cross-over single center study. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79:567-71.
22. Dubiner HB, Sircy MD, Landry T, Bergamini MV, Silver LH, Darell Turner F, et al. Comparison of the diurnal ocular hypotensive efficacy of travoprost and latanoprost over a 44-hour period in patients with elevated intraocular pressure. *Clin Ther* 2004;26:84-91.
23. Özdemir N, Özcan AA, Bilgiç E. Bimatoprost, Latanoprost ve Travoprost' un primer açık açılı glokom olgularında erken dönem yan etkileri ve göz içi basıncı üzerine etkinliği. *T Oft Gaz* 2004;34:376-9.
24. The AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol* 2000;130:429-40.
25. Schlotzer-Schrehardt U, Zenkel M, Nusing RM. Expression and localization of FP and EP prostanoid receptor subtypes in human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1475-87.
26. Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: A case report. *Ocul Immunol Inflamm* 2003;11:67-71.
27. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997;124:544-7.
28. Sarıcaoğlu MS, Karakurt A, Şengün A, Hasıripi H, Karabulut E. Primer açık açılı glokom olgularında Latanoprost, Travoprost ve Bimatoprost' un yan etki profillerinin karşılaştırılması. *MN Oftalmoloji* 2005;12:113-7.
29. Astin M, Stjernschantz J, Selen G. Role of nitric oxide in PGF2 alpha-induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res* 1994;59:401-7.
30. Stjernschantz± JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wisstrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002;47 (Suppl 1):162-75.
31. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002;47(Suppl 1):185-202.