

Oküler Hipotansif Lipidler

Ocular Hypotensive Lipids

Zeynep ÖZBEK,¹ Gül ARIKAN,² Aylin YAMAN,² İsmet DURAK³

ÖZ

Glokomun güncel tedavisinde oküler hipotansif lipidler adı verilen yapıca prostaglandinlere çok benzeyen yeni bir ilaç grubunun kullanımı yaygınlaşmaktadır. Oküler hipotansif lipidler prostaglandin analogları ve prostamidleri içermektedir. Prostaglandin analogu anti-glokomatöz ilaçlar yapısal olarak prostaglandin F2 α türevleridir. Uveoskleral dışa-akımı artırarak %50'lere varan göziçi basıncı düşüşlerine neden olabilmektedirler. Bugün glokom tedavisinde kullanılmakta olan üç adet prostaglandin türevi ilaç latanoprost, unoprostone ve travoprost olup; tek prostamid yapıdaki ilaç bimatoprosttur. Farmakolojik yapı ve etki mekanizması benzer olan bu ilaçlar grup özelliği olarak da benzer lokal yan etkilere yol açmaktadır. Konjunktival hiperemi, kapak cildi ve iris rengi değişimi ve kirpik sayısı ve uzunluğunda artma sık bildirilmiştir. Kistoid maküler ödem ve herpes aktivasyonu bazı özellikli hastalarda gözlenen ciddi yan etkilere yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Glokom, prostaglandin analogları, oküler hipotansif lipidler.

ABSTRACT

A new group of drugs very similar to prostaglandins in structure, namely ocular hypotensive lipids have recently gained popularity in the current medical treatment of glaucoma. Ocular hypotensive lipids include prostaglandin analogues and prostamides. Prostaglandin analogues are derivatives of prostaglandin F2 α . They increase uveoscleral outflow and can decrease the intraocular pressure up to 50%. The prostaglandin analogues used in current glaucoma therapy are latanoprost, unoprostone and travoprost. The only prostamide is bimatoprost. These drugs not only have similar structure and mechanism of action but also cause similar side effects. They provide similar decreases in the intraocular pressure except for unoprostone. Conjunctival hyperemia, periocular skin color changes, increase in the number and length of lashes are frequently reported. Cystoid macular edema and activation of herpetic keratitis are some serious side effects encountered in selected patients.

Key Words: Glaucoma, prostaglandin analogues, ocular hypotensive lipids.

Glo-Kat 2006;1:145-152

Geliş Tarihi : 19/12/2005

Kabul Tarihi : 28/04/2006

Received : December 19, 2005

Accepted: April 28, 2006

- 1- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Yard. Doç. Dr.
- 2- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Uzm. Dr..
- 3- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., İzmir, Prof. Dr.

- 1- M.D. Associate Professor, Dokuz Eylül University School of Medicine 'Department of Ophthalmology Izmir / TURKEY
ÖZBEK Z., Zeynep_ozbek@hotmail.com
- 2- M.D. Dokuz Eylül University School of Medicine 'Department of Ophthalmology Izmir / TURKEY
ARIKAN G., gulozden@hotmail.com
YAMAN A., aylinyaman@gmail.com
- 3- M.D. Professor, Dokuz Eylül University School of Medicine 'Department of Ophthalmology Izmir / TURKEY
DURAK İ., ismet.durak@deu.edu.tr

Correspondence: M.D. Associate Professor, Zeynep ÖZBEK
Dokuz Eylül University School of Medicine 'Department of Ophthalmology
Izmir / TURKEY

GİRİŞ

Güncel glokom tedavisinde oldukça çok tartışılmakta olan bir ilaç grubunu oluşturan oküler hipotansif lipidler prostaglandin analogları ve prostamidleri içermektedir. Prostaglandin analogları yapıca vücutta bulunan prostaglandinlere benzer ilaçlardır.

Prostaglandinler hücre membran fosfolipidlerinden fosfolipaz A2 enzimi yoluyla ortaya çıkarılan araşidonik asitten siklo-oksijenaz-1 enzimi ile sentezlenirler. Lokal etkili hormon (otakoid) yapıdaki bu maddeler vücutta ateş, ağrı, düz kas kasılması gibi bir takım inflamatuvar olaylarda rol oynamaktadır.¹ Sentez yolunda ara madde prostaglandin H₂ olup; prostaglandin D₂, E₁, E₂, F_{2α}, I₂ bu ara üründen sentezlenmektedir Her prostaglandin değişik reseptörler üzerinden (DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP ve TP gibi) etki göstermektedir.² Oküler farmakolojide daha çok adı geçen reseptörler EP ve FP'dir. FP reseptörü göz içi basıncı (GİB) düşürücü etkiden, EP ise yan etkilerden sorumludur. Oküler prostaglandin reseptörleri siliyer kasın longitudinal kısmında, iris sfinkteri ve melanositlerinde, stroma fibroblastlarında, iç ve dış retinada, optik sinirde, kornea ve lens epitelinde bulunmaktadır.²⁻³

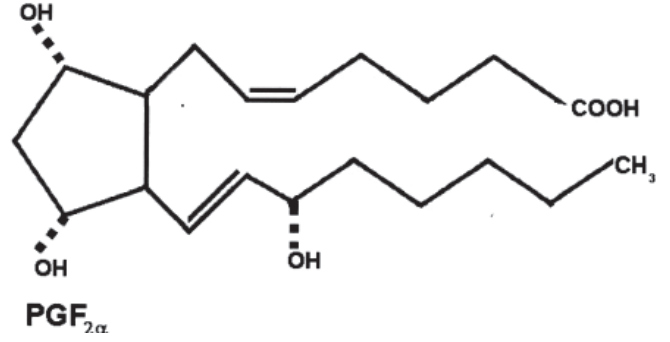
Tablo-1 de bilinen prostaglandin tipleri ve reseptörleri verilmiştir.

Oftalmolojide prostaglandinlerin geçmişine bakıldığında, ilk kez 1957 yılında irisin hasarlanmasıyla ortaya çıkan bir maddenin miozise yol açtığı gözlemlenmiştir.⁴ Daha sonra Anggard ve Samuelson bu maddenin prostaglandin içerdiğini ortaya koymuştur.⁵ Starr 1971'de, prostaglandinlerin intrakameral uygulanması sonrası GİB'nin yükseldiğini, bunu takiben bir düşüşün gözlemlendiğini rapor etmiştir.⁶ 1981'de Camras ve Bitó'nun tek doz topikal prostaglandin F_{2α} ile GİB'nde 20 saate kadar uzayan 4.7±0.9 mmHg düşüş elde edilebildiğini göstermesiyle bu maddelerin glokom araştırmalarında yoğun kullanımı başlamıştır.⁷⁻⁸

Bugün glokom tedavisinde yerini alan tüm prostaglandin analogları yapısal olarak prostaglandin F_{2α} türevleri olup bazı yan zincir farkları mevcuttur. Prostaglandin E ve D₂'de de GİB düşürücü etki gözlenmiş

Tablo 1: Bilinen prostaglandin türevleri ve reseptörleri.

Prostaglandin tipi	Reseptör tipi
H ₂	TP
D ₂	DP
E ₁ , E ₂	EP _{1,2,3,4}
F _{2α}	FP
I ₂	IP



Grafik 1: Prostaglandin F_{2α}'nın moleküler yapısı.

ancak oküler irritasyon daha fazla olmuştur.³ Prostaglandin türevi antiglokomatöz ilaçlar genellikle FP reseptörü üzerinden etki etmektedir. Uveoskleral dışa-akımda artışa yol açarak %50'lere varan GİB düşüşlerine neden olabilmektedirler. Uveoskleral dışa-akım aközün siliyer kas lifleri arasından önce suprasiliyer ve suprakoroidal aralığa oradan da sklerayı geçerek episkleral venlere geçişi ile olmaktadır.³ Bu ilaçların temelde aköz yapımı, trabeküler dışa-akım ve episkleral venöz basınç üzerine etkilerinin olmadığı kabul edilmektedir.³ Bugün glokom tedavisinde kullanılmakta olan üç adet prostaglandin türevi ve bir prostamid mevcuttur:

Prostaglandin analogları:

1. Latanoprost
2. Unoproston
3. Travoprost

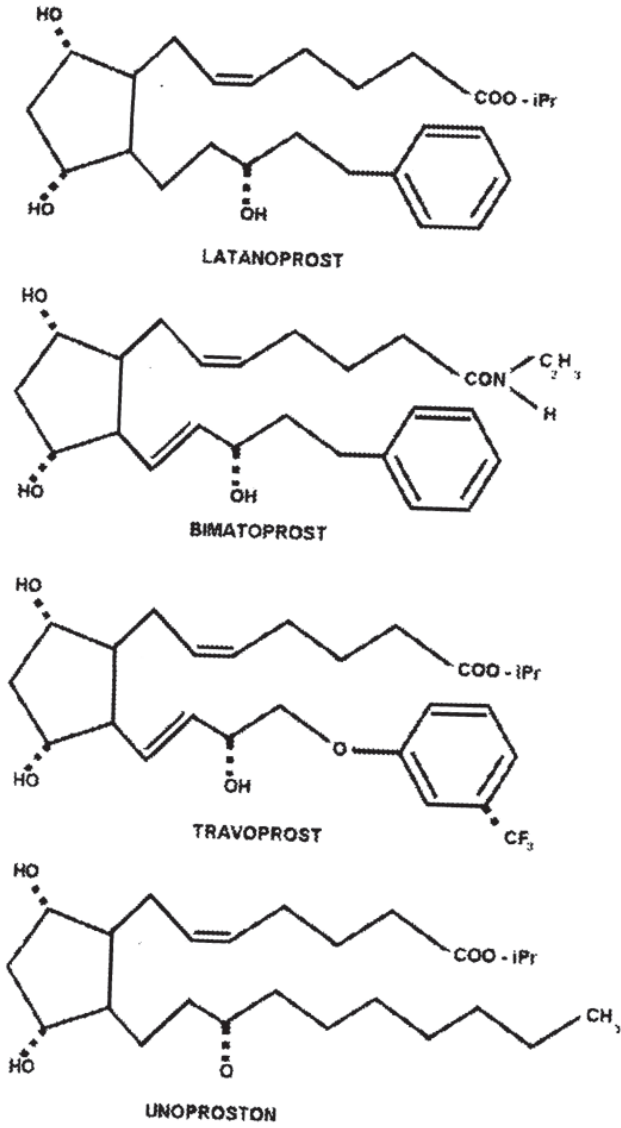
Prostamid:

1. Bimatoprost

Prostaglandin F_{2α} molekülü birinci karbonunda bir karboksil grubu, 17. karbonunda bir fenil halkası içeren 20 karbonlu bir yapıdır (Grafik 1).² Bu molekül ana yapı kabul edilerek türetilen diğer prostaglandin türevi antiglokomatöz ilaçların yapıları da Grafik 2'de verilmiştir.

LATANOPROST

Yukarıda belirtilen prostaglandin türevi antiglokomatöz ilaçlardan ilk kullanıma giren latanoprosttur. Latanoprost selektif FP reseptör agonisti olan lipofilik bir 'prodrug'dur (ön-ilaç).⁹ Topikal uygulamayı takiben korneaya hızla penetre olur ve orada hidrolize uğrar. Latanoprostun aktif hali latanoprost asididir. Bu madde FP reseptörüne bağlanarak G-protein üzerinden inositol fosfat yoluyla protein C kinazı aktive eder. Hücre içi Ca düzeyini artırır. Bu hücre içi metabolik değişiklikler sonucunda matriks metalloproteinaz denen bir grup enzim sentezi olur.⁹ Matriks metalloproteinaz-1, 2, 3 ve 9 alt gruplarındaki artış sonucunda kollajen I, II, III, IV, IX, XI ve fibronektin yıkımı olmaktadır. Laminin ve hyaluronan azalmakta ve sonuçta ekstraselüler matriks yapısı değişerek porozitesi artmaktadır (Grafik 3). Böylece siliyer kas, iris kökü ve sklera ekstraselüler matriksinde geçirgenlik artışı olduğu ultrastrüktürel çalışmalarda da gösterilmiştir.³



Grafik 2: Oküler hipotansif lipidlerin molekül yapısı.

Latanoprost asidinin aközdeki yarı ömrü 2-3 saattir. PİK değeri olan 15-30 ng/ml'ye iki saatte ulaşır. Aközdeki bu değerler yaklaşık plazma düzeyinin bin katıdır. Sistemik PİK konsantrasyonu 53 pg/ml'dir. Bu düzeye de 15 dakikada ulaşır. Sistemik yarılanma ömrü 17 dakika kadardır. Metabolizması genellikle beta oksidasyon yoluyla olur. %66 oranında idrarla, %15 oranında da fecesle atılır.⁹

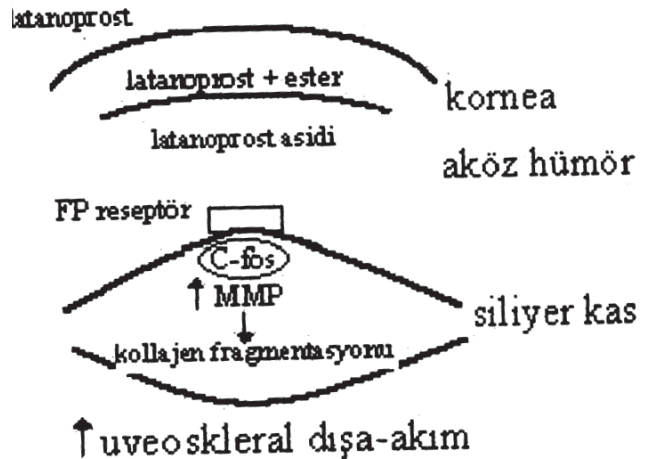
Latanoprost 2-8 derece sıcaklıkta saklanmalı ve ışıktan korunmalıdır. Şişe açıldıktan sonra oda sıcaklığında saklanabilir ve 4 hafta içinde tüketilmelidir.¹⁰ İlk çalışmalarda latanoprost %0.006'lık konsantrasyonda 2x1 kullanılmıştır. Toris ve ark. Normotansif Glokom (NTG) ve Oküler Hipertansiyon'lu (OHT) olgularda yaptıkları bir çalışmada bu konsantrasyon ve 2x1 doz ile ortalama 5.5±0.6 mmHg'lık düşüşler elde etmiştir.¹¹ Daha sonraki çalışmalarda %0.005'lik konsantrasyon ve 1x1 doz ile eşdeğer etki gözlenmesi üzerine, yan etki ihtimalini azaltmak ve hasta uyumunu artırmak amacıyla ilacın bu şekilde kullanımı önerilmiştir. Alm ve arkadaşları, Primer

Açık Açılı Glokom (PAAG) ve Oküler Hipertansiyonda bu doz ile GİB'nda %27.8-33 düşüş elde etmiştir.¹² Hedman ve ark.nın Faz III çalışmalarının sonuçlarını verdikleri raporda 6 aylık latanoprost tedavisi ile ortalama diürenal GİB'da yaklaşık 7.7 mmHg (%31) düşüş bildirilmiştir.¹³

Bir çok çalışmada latanoprostun etkinliği uzun yıllar glokom tedavisinde altın standart kabul edilen timolol ile kıyaslanmıştır. Orzalesi ve Larsson'un çalışmalarında sirkadiyen GİB ölçümlerindeki düşüşün latanoprostla timolole göre ortalama 1.2 mmHg daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{14,15} Özellikle gece GİB kontrolünün daha iyi olduğu belirtilmiştir.^{14,15} Hedman'in çalışmasında ise latanoprostla hedef GİB düzeylerine ulaşma oranı daha yüksek bulunmuştur. Timololde gözlenen uzun dönemdeki etki kaybının (long term drift) bu ilaçla gözlenmediği ortaya konmuştur.¹⁶

Yine Hedman grubu PAAG ve OHT tanısı almış 1389 hastalık çalışmalarında timolol ile yaklaşık 6.4 mmHg düşüş elde ederken latanoprostla 7.9 mmHg'ya varan düşüşler gözlemişlerdir.¹³ Altmış yaş altındaki hastalarda bu düşüşlerin daha fazla olabildiğini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada Asya ve Meksika kökenli hasta grubunda diürenal düşüşün diğer hastalara oranla daha belirgin olduğu belirtilmiştir. PAAG'ü olan olgularda OHT'ü olanlara kıyasla yaklaşık 0.6 mmHg daha fazla GİB düşüşü gözlenmiştir.¹³

Latanoprostun diğer topikal antiglokomatöz ilaçlarla kombinasyondaki etkinliğini irdeleyen çalışmalara baktığında; timolole eklendiğinde %13-37 oranında GİB düşüşü bildirmiştir.^{12,16,17} Dipivefrinle kombinasyonda Widengard %15-28 aditif etki rapor etmiştir.¹⁸ Önceleri pilokarpin ve latanoprostun etki mekanizmalarındaki çakışma nedeniyle iki ilacın kombinasyonunun teorik olarak yanlış ve etkisiz olacağı tartışılmıştır. Ancak Fristrom ve Nilsson'un çalışmasında %2 pilokarpin+latanoprostla yalnızca pilokarpine göre %7-14 daha düşük GİB düzeyleri elde edilmiştir.¹⁹ Hoyng ve arkadaşlarının çalışmalarında karbonik anhidraz inhibitörleri ile latanoprost birlikte kullanıldığında % 15-24.1 bir ilave düşüş elde edilmiştir.²⁰ İlginç olarak timolol+dorzolamid kombi-



Grafik 3: Latanoprostun etki mekanizması.

nasyonuna ilaveten latanoprostla yine %16 düzeylerine varan bir GİB düşüşü bildirilmiştir.²¹ Latanoprost monoterapisini bilinen kombinasyon tedavileri ile karşılaştıran bir çok çalışma da yapılmıştır. Timolol ve dorzolamide eşdeğer etkinlik ve daha az yan etki rapor edilmiştir.²¹ Nordmann ve ark. ise timolol ve pilokarpine eşdeğer etkinlik ve daha az yan etki bildirmiştir.²² Yine Bucci ve ark. latanoprost monoterapisinin tek başına timolole pilokarpin eklenmesi kadar etkin olduğunu rapor etmişlerdir.²³ Stevart ve ark. kombinasyon tedavisinde latanoprostun timolole aditif etkisinin brimonidin ve dorzolamidden üstün olduğunu öne sürmüştür.²⁴ Timolole dorzolamid ilavesiyle %40, brimonidin ilavesiyle %58 ek düşüş elde edilirken timolol+latanoprostla %70'lere varan düşüşler elde edilmiştir.²⁵ Patelska'nın çalışmasında maksimum medikal tedavi almakta olan ileri glokomlu hastalara latanoprost eklenmiş; bu grubun %44'ünde önceki GİB düzeylerinden %20 ilave düşüş kaydedilmiştir.²⁵

Latanoprostun oküler dolaşıma etkisi hakkında farklı görüşler mevcuttur. Üç-dört haftalık kullanım sonrası normal gözde ve normotansif glokomlu gözlerde pulsatil oküler kan akımını arttırdığı yönünde çalışmalar olduğu gibi; PAAG ve OHT'da üç aylık tedavi sonrası renkli Doppler görüntüleme ile retrobulber kan akımında belirgin değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur.²⁶⁻²⁹

Farklı glokom tiplerinde etkinliği değerlendiren çalışmalara bakıldığında, NTG'da latanoprostla GİB'nde %21-30 düşüş elde edilirken steroid glokomunda düşüş %28 civarında olmuştur.²⁵⁻²⁷ Pigmenter glokom (PG) ve kronik kapalı açılı glokom'da (KAG) da %34'e %23 gibi bir oranla timolole üstünlük elde edilmiştir.^{30,31} KAG'un kombinasyon tedavisinde bir yılda %36'ya varan düşüş sağlanmıştır.^{31,32}

İlginç olarak latanoprostun pediatrik yaş grubunda gözlenen etkinliği erişkindeki kadar iyi değildir. Çocuk yaş grubu, latanoprostla elde edilen GİB düşüşüne göre iki gruba ayrılmaktadır.³³ İlaça iyi cevap veren grup (responder) daha çok juvenil glokomlu olgular olup yaş ortalaması 11.1 civarındadır. Bu hastalarda %15 ve üstünde GİB farkları sağlanmıştır.³³ Daha küçük yaşlardaki olgularda başarı daha da az olmakta bu nedenle bu grup cevapsız (non-responder) olarak nitelenmektedir. Erişkinde %50'lere varan düşüşlerin yanında çocukta bu değerlerin %15'lerde kalması çocukta glokom gelişme mekanizmasının ve uveoskleral yol yapısının farklı olması ihtimaline bağlanmıştır.³³ Yang ve Altuna, Sturge Weber sendromlu olgularla iki farklı çalışma yayınlamıştır.^{34,35} Yang ve ark. en az iki antiglokomatöz ilaç kullanmakta olan 6 olgunun tedavisine latanoprost eklendiğinde bir ay içinde ancak 2 juvenil olguda ortalama 8.8 mmHg'lık bir düşüş gözlemiştir. Cevapsız olan 4 olgu ise konjenital olgulardır.³⁴ Altuna ve ark. ise 18 gözde 6 aylık sonuçları değerlendirmiştir. Başlangıç değerden %20 GİB düşüşünü anlamlı cevap kabul etmiş ve ancak üç olguda basan elde etmişlerdir.³⁵

Prostaglandin türevi ilaçlar GİB'nı düşürmede oldukça etkin olmalarına karşın tüm ilaçlar gibi lokal ve sistemik birtakım yan etkilere sahiptir.³⁶ Bu yan etkiler genellikle bir 'grup özelliği' olup hemen hepsinde benzerdir. Sistemik yan etkiler nispeten daha hafiftir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma gibi genel şikayetlerin yanı sıra nadir olarak nazal konjesyon ve çocuklarda aşın terleme bildirilmiştir. Oküler hipotansif lipidlerin en çok tartışılmakta olan yan etkileri lokal yan etkileridir. Yine grup özelliği olarak içerdikleri maddeye göre değişen oranlarda konjunktival hiperemi, iriste renk değişimi ve kirpiklerin renk, kalınlık ve sayısında artışa yol açtıkları iyi bilinmektedir. Hipereminin daha çok EP reseptör afinitesi ile doğru orantılı olduğu ancak inflamatuvar bir reaksiyondan çok vazodilatasyona bağlı olduğu öne sürülmüştür. Konjunktival hiperemi latanoprost ile %14.2-47.1 arası değişen oranlarda rapor edilmiştir.³⁶ Parrish ve ark. çalışmasında tedavinin ilk haftalarında %47 olan bu oranın zamanla azaldığı yaklaşık 12. hafta civarında %16'lara düştüğü ortaya konmuştur.³⁷ Latanoprostun patentli formülündeki 13 ve 14. karbon atomları arasındaki çift bağın doyurulmuş olmasının oküler hiperemiyi diğer oküler hipotansif lipidlere kıyasla belirgin olarak azalttığı savunulmaktadır.¹⁰

Yine prostaglandin analogu antiglokomatöz ajanların bir sınıf etkisi kabul edilen iriste pigment artışını Stjernschantz ve arkadaşları detaylı olarak araştırmıştır.³⁸ Daha çok sarı-kahve, yeşil-kahve gibi karışık renkli irislerde gözlenen bu durumun iris melanositlerinde çoğalma nedeniyle değil; melanogenezin uyarılmasına bağlı geliştiği belirtilmiştir. Daha çok iris periferindeki açık renkli kısımda koyulaşma olmakta, pupil çevresi kolareti, benek ve lekeler bu süreçten etkilenmemektedir. Bu pigmentasyon artışının iris dokusunda bir inflamasyona ikincil olmadığı düşüncesi, bir üveit tablosu oluşmaması ve açıda makrofaj birikimi olmaması ile desteklenmektedir. Latanoprost kullanmış ve kullanmamış gözlerde iridektomi spesimenleri mikroskopik olarak incelenmiş ve iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir.^{38,39} Latanoprost kullanımında %10.9-22.9 oranında bildirilen iris pigmentasyonunda tedavinin kesilmesi ile belirgin bir gerileme olmamaktadır.³⁹

Diğer lokal yan etkiler arasında cilt pigmentasyonu, perioküler ciltte koyulaşma da bildirilmiştir.³⁶

Glokom ve katarakt birlikteliği olan hastalarda gelecekte olası katarakt cerrahisi durumunda ve katarakt cerrahisi sonrası glokom tedavisi gereken olgularda oküler hipotansif lipidlerin yaygın kullanıma girmesine engel olan antite bazı olgularda bildirilen kistoid maküler ödem gelişimidir.³⁶ Schumer ve ark. topikal kullanımı takiben latanoprostun arka segmente ulaşan konsantrasyonunun çok düşük olduğunu savunmasına rağmen, Wand ve Watanabe'nin yayınlarında latanoprost kullanımı ile ilişkili KMÖ görülme oranı yüksek riskli afak ve psödo-fak hastalarda %5 olarak rapor edilmiştir.^{36-40,41} Miyake grubunun çalışmasında psödo-fak gözlerde erken postope-

ratif dönemde latanoprost ile kan-aköz bariyer yıkımı ve anjiyografik KMÖ gösterilmiştir.⁴²⁻⁴³ KMÖ oluşumunun topikal non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlarla önlenildiği belirtilmiştir. Son dönemde ise KMÖ'de oküler hipotansif lipidlerin etken maddelerinden çok, damlanın içinde prezervan olarak bulunan benzalkonyum klorür suçlanmaktadır.⁴³ Latanoprost kullanımına ikincil koroidal efüzyon da bildirilmiştir.^{44,45} Başarısız trabekülektomi cerrahisi sonrası latanoprost tedavisi başlanan bir olguda 12. günde yaygın koroid efüzyonu gelişmiş ve ilacın kesilmesi, topikal sikloplejik ve steroid tedavisi başlanması ile tablo düzelmiştir.⁴⁴ Bir başka yayında ise juvenil başlangıçlı bir Sturge Weber sendromu olgusuna latanoprost tedavisi başladıktan 4 gün sonra 360 derece silyokoroidal efüzyon geliştiği gözlenmiş, tedavi kesildikten sonra gerilemiştir.⁴⁵

Bir başka tartışılan konu ise latanoprost kullanımı sonrası oküler herpes enfeksiyonlarında aktivasyon konusudur.³⁶ Literatüre bakıldığında Wand ve ark. nın yayınladığı 3 adet olgu mevcuttur.⁴⁶ Bunlardan biri oküler herpes öyküsü olan ve latanoprost başlanmasıyla nüks geliştiren fakat ilaç kesilince nüksü gerileyen bir olgudur.

Diğeri aynı şekilde geçirilmiş herpes öyküsü olan, latanoprost kullanımı ile nüks gelişen ve ilaç kesilmeden antiviral ajanlara cevap vermeyen bir olgudur. Üçüncü olgu ise, latanoprostla bağlı herpes enfeksiyonu düşünülen, ilaç kesilince enfeksiyonda gerileme olan bir olgudur. Bu hasta antiviral medikasyon+latanoprostla dengede iken antiviralin kesilmesiyle tekrar nüks geliştirmiştir.

Latanoprostun yaklaşık on yıllık klinik sonuçlarının izlenmesi ve etkinliğinin ortaya konması ile zor olgularda kullanılmak üzere latanoprost+timolol tek ilaç bünyesinde bir sabit kombinasyon olarak piyasaya sunulmuştur.⁴⁷ Önümüzdeki günlerde ülkemizde de kullanıma girecek olan bu ilaç %0.005 latanoprost ve %0.5 timolol içermektedir ve 1x1 sabah kullanımı önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda iki ilacın ayrı ayrı kombine edilmesiyle %15 GİB düşüşleri gözlenirken sabit kombinasyon ile bu oranın %25'e çıktığı belirtilmiştir.⁴⁷⁻⁵² Diürenal basınçta da timolole göre 1.9, latanoprostla göre 1.2 mm Hg ilave düşüşler elde edilmiştir. İlacın tek başına timolol+dorzolamid sabit kombinasyonu ile eşdeğer ve daha üstün etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir. Üç aylık tedavide latanoprost+timolol sabit kombinasyonu ile timolol+dorzolamid sabit kombinasyonuna göre ortalama 1 mm Hg fazla düşüş ve daha az yan etki gözlenmiştir. İlacın yan etkileri arasında kirpik değişiklikleri %37, iris renk değişikliği %15, iritasyon %5.5, ve hiperemi %1.6 oranında bildirilmiştir.⁴⁷⁻⁵²

UNOPROSTON

Latanoprosttan kısa süre sonra kullanıma giren dozozanoid yapıda bir oküler hipotansif lipiddir. İlaç 2x1 dozda kullanılmaktadır. Oküler hipotansif etkisi diğerlerine oranla zayıftır. Melamed'in 2002 yılındaki çalış-

masında yaklaşık 3.3-4 mmHg (%15-20) civarında bir düşüş sağladığından bahsedilmiştir.⁵³ Koroid ve optik sinir kan akımında artışa neden olduğu bildirilmiştir.⁵⁴ Fujimori ve arkadaşlarının çalışmasında NTG'da %11 düşüş elde edildiği ve bunun timololden farklı olmadığı (4.1-6.3 mmHg düşüş) öne sürülmüştür.⁵⁵ Hommer ve ark. ise timolol tedavisinden unoprostonu geçildiği takdirde timolole göre 2.7 mmHg daha fazla GİB düşüşü olduğunu bildirmiştir.⁵⁶ PAAG ve OHT'de latanoprost ve unoprostonu karşılaştıran üç çalışmada ise latanoprost ortalama 1.5-2 kat daha fazla GİB düşüşü (6.9-3.4 mmHg) sağlamıştır.⁵⁷⁻⁵⁹ Tamada grubunun çalışmasında da unoprostonun latanoprostla geçişte %16.6 ilave GİB düşüşü gözlenmiştir.⁶⁰ Unoprostonun yan etkilerine bakıldığında iris pigmentasyonu %30.4, kirpik değişiklikleri, yanma, batma gibi yan etkiler %10-25 oranındadır.⁶¹ KMÖ fakoemüsifikasyon ve trabekülektomi sonrası endoftalmi geçiren, vitrektomi uygulanan, arka kapsülü açık, ve dorzolamid, brimonidin, ve unoprostonu kombine kullanmakta olan bir hastada bildirilmiştir. Ödemin ketorolak ile kontrol altına alındığı söylenmiştir.⁶²

TRAVOPROST

Selektif, güçlü FP reseptör agonisti olarak lanse edilen bu ilaç da korneada hidrolize uğrayan bir pro-drug'dur. Serbest asidinin FP afinitesinin latanoprosttan yüksek olduğu öne sürülmektedir.⁶³ İlacın 25 derecenin altındaki oda sıcaklığında saklanması ve açıldıktan sonra 6 hafta içinde kullanılması gerekmektedir. Buz dolabında saklanmasına ve ışıktan korunmasına gerek yoktur.⁶⁴ Hayvan çalışmalarında, %0.004 konsantrasyonda %17 GİB düşüşü ve uveoskleral dışaakımda 1.8 kat artış olmuştur.⁶³ İnsanda ise %32 GİB düşüşü (6.6-8.5 mmHg) sağladığı bildirilmiştir. Travoprost Çalışma Grubu'na göre %0.004 travoprost ile timolole göre 0.7-1.4 mmHg fazla düşüş sağlanmaktadır.⁶⁵ Orengo-Nania ve ark. göre timololden %0.004 travoprostla geçişle 5.7-7.2 mmHg (%28) ilave düşüş elde edilmiştir.⁶⁶ Timolol ile %38, travoprost ile %65 hastada %25'den fazla GİB düşüşü gözlenmiştir. Latanoprostla karşılaştırmalı çalışmalarda genel olarak %0.004 travoprost %0.005 latanoprostla eşdeğer etkinlik sağlamaktadır.

Netland'ın çalışmasında latanoprost ve travoprost kullanan hastalarda ortalama GİB düşüşü çok yakın iken (6.6-8.1 vs 6.2-7.1 mmHg) diürenal ritme bakıldığında saat 8-16 arası travoprost lehine düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir.⁶⁷ Bazal GİB'ında siyah ırkta travoprostla 1-2.4 mmHg fazla düşüş olduğu da eklenmiştir.

Oküler kan akımını renkli Doppler görüntüleme ile inceleyen bir çalışmada travoprostun oftalmik arter ve daltında rezistif indeksi azaltıp akım hızını artırdığı gösterilmiştir.⁶⁸

Travoprostun yan etkileri hakkında literatürdeki oranlar hiperemi için %32-58, iriste pigmentasyon için %1-5, kirpik değişiklikleri için ise %51-57.1 arasında değişmektedir.³⁷ KMÖ açısından da yine Wand'ın bildirdiği

iki kez trabekülektomi ve intrakapsüler katarakt cerrahisi geçirmiş; timolol, dorzolamid, dipivefrin, travoprost kombinasyonu kullanırken KMÖ gelişen ancak ketorolak ile kontrol altına alınan bir olgu mevcuttur.⁶²

BİMATOPROST

Bu ilaç sentetik bir prostamid analogu olmasıyla diğerlerinden biraz farklıdır. Hücre membranındaki anandamiden siklooksijenaz-2 enzimi yoluyla sentezlenir.⁶⁹ Üretici firmaya göre bir prodrug değildir, metabolizasyona uğramamaktadır.⁷⁰ Bilinen PG reseptörleri üzerinden bir etkisi olmadığı, yeni bir reseptörün söz konusu olduğu ileri sürülmüştür. Bir diğer fark da ilacın emiliminde olmaktadır. Bu ilacın hem kornea hem de skleradan geçerek endojen prostamid etkisini taklit ettiği; hem basınca bağlı hem basınçdan bağımsız yolla dışa-akımı artırdığı (dual etki) savunulmuştur.⁶⁹⁻⁷¹ Maxey ve ark. göre ise korneal amidaz ilacı 24 saatte serbest aside dönüştürmektedir.⁷² Serbest asidi çift bağ hariç latanoprost asidine çok benzediği için de ilaç yine selektif FP reseptör agonisti gibi davranmaktadır.⁷³ İlacın in vitro ortamda kornea, sklera, iris, siliyer cisimde serbest aside hidrolizi de gösterilmiştir.

İlacın 25 derecenin altındaki oda sıcaklığında saklanması ve açıldıktan sonra 4 hafta içinde kullanılması gerekmektedir.⁷⁰

Bimatoprost ile normotansif gönüllülerde %0.03 konsantrasyonu, 1x1, 3 gün kullanım ile %20 GİB düşüşü elde edilmiştir. Brubaker bu ilaçla basınçtan bağımsız dışa-akımda %50 artış bildirmiştir.⁷⁴ Brandt in timolol ile karşılaştırmalı çalışmasında sabah saat 8'de ortalama GİB düşüşü bimatoprost ile 9.16 mmHg (%35.2), timolol ile 6.72 mmHg (%26.2) düzeyinde olmuştur.⁷⁵ İlaç diürinal GİB'mda timolole göre 1.7 mmHg fazla düşüşe neden olabilmektedir. Higginbotham'ın 2002'deki çalışmasında bimatoprost ile bir yılda %30 timolol ile %21 düşüş saptanmış; 17 mmHg altındaki hedef basınçlara ulaşma bimatoprost ile %58, timolol ile %37 oranında gözlenmiştir.⁷⁶

Oküler hipotansif lipidler içinde ilk önce kullanıma giren latanoprost ile kıyaslandığında ortalama GİB düşüşleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken bimatoprost ile 29. günde daha iyi diürinal kontrol ve daha çok hedef basınca ulaşma oranı bildirilmiştir.⁷⁷ Noecker'in çalışmasında ise latanoprostta kıyasla bimatoprostta saat 8'de 1.5 mmHg, saat 12'de 2.2 mmHg fazla GİB düşüşü olmaktadır.⁷⁸ Bu ilaçta responder oranı daha yüksek olmaktadır. Latanoprostta cevap vermeyen bir grup hastada bimatoprostun 8 haftada latanoprost etkisinin iki katı (ilave ort.3.5 mmHg) düşüş sağlayabildiği öne sürülmüştür.⁷⁸

Latanoprosttan bimatoprostta geçişte ilave 3.4 mmHg düşüş, kombinasyonla %65 hastada 3.7 mmHg ilave düşüş bildiren çalışmalar vardır.⁷⁹⁻⁸⁰ Buradan yola çıkarak maksimum medikal tedavi için bimatoprost ve

latanoprost kombine edilebilir gibi bir sonuca varılabilir. Ancak Herndon ve ark. bimatoprost ve latanoprost kombinasyonunda paradoks GİB artışı olduğunu bildirmiştir.⁸¹ PAAG, PG ve KAG'lu 3 olguda gözledikleri bu durumun aşırı ilaç yüklenmesi nedeniyle FP reseptörlerinde desensitizasyon olmasına bağlanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Travoprostla karşılaştırmalı bir çalışmada Cantor ve ark. sabah saat 9'daki ortalama GİB ölçümlerinde iki ilaç arasında anlamlı fark olmadığını göstermiştir.⁸² Ancak bimatoprost ile daha iyi diürinal kontrol sağlandığı ve 6. ayda saat 13 ve 16'da bimatoprost lehine bir fark ortaya çıktığı bildirilmiştir.

Yan etkiler arasında yine hipremi ilk sırada gelmiş, ilaca başladıktan sonraki ilk haftalarda %68.8 iken 12.haftadan sonra %34.8'e düşmüştür. Literatürde %25.7-68.8 arası değişen oranlarda hiperemi bildirilmiştir. Ayrıca %1.5 oranında iris pigmentasyonu, %9 oranında kaşıntı, %25.6 oranında kirpik değişiklikleri de bildirilmiştir.³⁷

Refrakter glokomu olan ve topikal prednizolon da kullanmakta olan bir olguda herpes aktivasyonu, bir olguda iritis, bir olguda granümatöz üveit rapor edilmiştir.^{83,84} Ön kamara lensi olan, trabekülektomili, ön kamarada vitreus izlenen; timolol, dorzolamid ve bimatoprost kullanan bir olguda yine ketorolak ile gerileyen KMÖ'den bahsedilmiştir.⁶²

Güncel kullanımdaki üç oküler hipotansif lipidi karşılaştırdığı için çok dikkat çeken Parrish'in çalışmasında 410 PAAG ve OHT'lu hastanın 12 haftalık izlem sonuçları verilmiştir.³⁷ Latanoprost ile ortalama 8.6±0.3 mmHg, bimatoprost ile 8.7±0.3 mmHg, travoprost ile 8.0±0.3 mmHg düşüş kaydedilmiştir. Diürinal GİB'ında üç ilaç arasında fark olmadığı not edilmiştir. İlaçlar arasındaki farkında yan etkilerde belirginleştiği örneğin hipereminin sırası ile latanoprostta %47.1, bimatoprostta %68.6, travoprostta ise %58 oranında gözlendiği belirtilmiştir.

Sonuç olarak tüm oküler hipotansif lipidlerde farmakolojik yapı ve etki mekanizması benzer gibi görünmektedir. Yine GİB düşürme oranları da unoproston hariç benzerdir. Şu an için fark yan etkilerde olmaktadır. Latanoprosttan bimatoprostta geçişte ortalama 3.5 mmHg ilave GİB düşüşü olduğu ve responder oranının bimatoprostta daha yüksek olduğunun bildirilmesinin ardından, oküler hipotansif lipidlerden bir ilacın etken maddesine cevap vermeyen olgular söz konusu olduğunda diğerlerinin bu tip non-responder hastalarda alternatif olabileceği tartışılmışsa da bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.^{78,79,81}

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Simmons DL, Botting RM, Hla T: Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition *Pharmacol Rev.* 2004;56:387-437.
2. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S: International Union of Pharmacology Classification of prostanoid receptors. Properties, distribution and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev.* 1994;46:205-229.
3. Lindsey JD, Weinreb RN: Mechanism of prostaglandin action on uveoscleral outflow. in Weinreb RN, Kitazawa Y, Kriegelstein GK: Glaucoma in the 21st century. Mosby International Ltd. 2000;195-200.
4. Ambache N: Properties of irin, a physiological constituent of the rabbit's iris. *J Physiol.* 1957;135:114-132.
5. Anggard E, Samuelsson B.: Smooth muscle stimulating lipids in sheep iris. The identification of prostaglandin F 2a. prostaglandins and related factors 21. *Biochem Pharmacol.* 1964;13:281-283.
6. Starr MS. Further studies on the effect of prostaglandin on intraocular pressure in the rabbit. *Exp Eye Res.* 1971;11:170-177.
7. Camras CB, Bitó LZ.: Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*Aotus trivirgatus*) eyes by topically applied prostaglandin F2 alpha. *Curr Eye Res.* 1981;1:205-209.
8. Stjernschantz J: Prostaglandins as ocular hypotensive agents; development of an analogue for glaucoma treatment. *Advances in prostaglandin, thromboxane and leukotriene research.* 1995;23:63-68.
9. Sjöquist B, Stjernschantz J.: Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol.* 2002;47: 6-12.
10. Latanoprost ürün monografi.
11. Toris CB, Camras CB, Yablonski ME: Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology.* 1993;100:1297-1304.
12. Alm A, Stjernschantz J: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning. A comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology.* 1995;102:1743-1752.
13. Hedman K, Larsson LI: The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Surv Ophthalmol.* 2002; 47:577-589.
14. Orzalesi N, Rossetti L, Invernizzi T, et al.: Effect of timolol, latanoprost, and dorzolamide on circadian IOP in glaucoma or ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2566-2573.
15. Larsson LI, Mishima HK, Takamatsu M, et al.: The effect of latanoprost on circadian intraocular pressure. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:590-596.
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. Rulo AH, Greve EL, Hoyng PF: Additive effect of latanoprost, a prostaglandin F2 alpha analogue, and timolol in patients with elevated intraocular pressure. *Br J Ophthalmol.* 1994;78:899-890.
18. Widengard I, Maepea O, Alm A: Effects of latanoprost and dipivefrin, alone or combined, on intraocular pressure and on blood-aqueous barrier permeability. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:404-406.
19. Fristrom B, Nilsson SE: Interaction of PhXA41, a new prostaglandin analogue, with pilocarpine. A study on patients with elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1993;11:662-665.
20. Hoyng PF, Rulo A, Greve E, et al.: The additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost in combined therapy with other ocular hypotensive agents. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:893-898.
21. Susarina R Jr, Nicolela MT, Oga E: Additive effect of latanoprost to the combination of timolol and dorzolamide. *J Glaucoma.* 2000;9:183-186.
22. Nordmann JP, Soderstrom M, Rouland JF, et al.: Comparison of the intraocular pressure lowering effect of latanoprost and a fixed combination of timolol-pilocarpine eye drops in patients insufficiently controlled with beta adrenergic antagonists. French Latanoprost Study Group, and the Swedish Latanoprost Study Group. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:181-185.
23. Bucci MG: Intraocular pressure-lowering effects of latanoprost monotherapy versus latanoprost or pilocarpine in combination with timolol: a randomized, observer-masked multicenter study in patients with open-angle glaucoma. Italian Latanoprost Study Group. *J Glaucoma.* 1999;8:24-30.
24. Stewart WC, Day DG, Sharpe ED, et al.: Efficacy and safety of timolol solution once daily vs timolol gel added to latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 1999;128:692-696.
25. Patelska B, Greenfield DS, Liebmann JM, et al.: Latanoprost for uncontrolled glaucoma in a compassionate case protocol. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:279-286.
26. Sponsel WE, Mensah J, Kiel JW, et al.: Effects of latanoprost and timolol-XE on hydrodynamics in the normal eye. *Am J Ophthalmol.* 2000; 130:151-159.
27. McKibbin M, Menage MJ: The effect of once-daily latanoprost on intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in normal tension glaucoma. *Eye.* 1999;13:31-34.
28. inan UU, Ermiş SS, Yücel A, et al.: The effects of latanoprost and brimonidine on blood flow velocity of the retrobulbar vessels: a 3-month clinical trial. *Açta Ophthalmol Scand.* 2003;81:155-160.
29. Erkin EF, Tarhan S, Kayikcioglu OR, et al.: Effects of betaxolol and latanoprost on ocular blood flow and visual fields in patients with primary open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14: 211-219.
30. Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, et al.: A 12-month, randomized, double-masked study comparing latanoprost with timolol in pigmentary glaucoma. *Ophthalmology.* 1999;106:550-555.
31. Aung T, Wong HT, Yip CC, et al.: Comparison of the intraocular pressure-lowering effect of latanoprost and timolol in patients with chronic angle closure glaucoma: a preliminary study. *Ophthalmology.* 2000; 107:1178-1183.
32. Hung PT, Hsieh JW, Chen YF, et al.: Efficacy of latanoprost as an adjunct to medical therapy for residual angle-closure glaucoma after iridectomy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16:43-47.
33. Enyedi LB, Freedman SF, Buckley EG: The effectiveness of latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. *J AAPOS.* 1999;3:33-39.
34. Yang CB, Freedman SF, Myers JS, et al.: Use of latanoprost in the treatment of glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:600-602.
35. Altuna JC, Greenfield DS, Wand M, et al.: Latanoprost in glaucoma associated with Sturge-Weber syndrome: benefits and side-effects. *J Glaucoma.* 1999;8:199-203.
36. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK: Putative side effects of prostaglandin analogues. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:219-230.
37. 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.
38. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, et al.: Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:162-175.
39. Wistrand PJ, Stjernschantz J, Olsson K: The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv Ophthalmol.* 1997;41:129-138.
40. Wand M, Gaudio AR, Shields MB: Latanoprost and cystoid macular edema in high-risk aphakic or pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:1397-1401.
41. Watanabe K, Hayasaka S, Hayasaka Y, et al.: Cystoid macular edema associated with latanoprost use in a pseudophakic eye with a history of surgical complications. *Jpn J Ophthalmol.* 2003;47:110-112.
42. Miyake K, Ota I, Maekubo K, et al.: Latanoprost accelerates disruption of the blood-aqueous barrier and the incidence of angiographic cystoid macular edema in early postoperative pseudophakias. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:34-40.
43. Miyake K, Ibaraki N: Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:203-218.
44. Alimgil ML, Benian O: Choroidal effusion and shallowing of the anterior chamber after adjunctive therapy with latanoprost in a trabeculectomized patient with angle closure glaucoma. *Int Ophthalmol.* 2001; 24:129-131.
45. Sakai H, Sakima N, Nakamura Y, et al.: Ciliochoroidal effusion induced by topical latanoprost in a patient with sturge-weber syndrome. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46:553-555.
46. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ: Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol.* 1999;127:602-604.
47. Higginbotham EJ, Diestelhorst M, Pfeiffer N, et al.: The efficacy and safety of unfixed and fixed combinations of latanoprost and other antiglaucoma medications. *Surv Ophthalmol.* 2002;47:133-140.
48. Stewart WC, Stewart JA, Day D, et al.: Efficacy and safety of timolol maleate/latanoprost fixed combination versus timolol maleate and brimonidine given twice daily. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003;81:242-246.
49. Diestelhorst M, Almegard B: Comparison of two fixed combinations of latanoprost and timolol in open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:577-581.
50. Pfeiffer N: European Latanoprost Fixed Combination Study Group. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002; 240:893-899.
51. Higginbotham EJ, Feldman R, Stiles M, et al.: Fixed Combination Investigative Group. Latanoprost and timolol combination therapy vs monotherapy: one-year randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:915-922.
52. Feldman RM: An evaluation of the fixed-combination of latanoprost and timolol for use in open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5:909-921.
53. Melamed S: Neuroprotective properties of a synthetic docosanoid, unoprostone isopropyl: clinical benefits in the treatment of glaucoma. *Drugs Exp Clin Res.* 2002;28:63-73.
54. Nordman JP, Mertz B, Yannoulis LC: A double-masked randomized comparison of the efficacy and safety of unoprostone with timolol and betaxolol in patients with primary open angle glaucoma, ocular hypertension and pseudoexfoliation glaucoma. Month 6 data. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:1-10.
55. Fujimori C, Yamabayashi S, Hosoda M, et al.: The clinical evaluation of UF-021, a new prostaglandin related compound, in low tension glaucoma patients. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1993;97:1231-1235.

56. Hommer A, Kapik B, Shams N: The Unoprostone Adjunctive Therapy Study Group. Unoprostone as adjunctive therapy to timolol: a double masked randomised study versus brimonidine and dorzolamide. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:592-598.
57. Susanna R Jr, Giampani J Jr, Borges AS, et al.: A double-masked, randomized clinical trial comparing latanoprost with unoprostone in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2001;108:259-263.
58. Tsukamoto H, Mishima HK, Kitazawa Y, Araie M, Abe H, Negi A, Glaucoma Study Group: A comparative clinical study of latanoprost and isopropyl unoprostone in Japanese patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2002;11:497-501.
59. Aung T, Chew PT, Yip CC, et al.: A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005% with unoprostone 0.12% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:636-642.
60. Tamada Y, Taniguchi T, Murase H, et al.: Intraocular pressure-lowering efficacy of latanoprost in patients with normal-tension glaucoma or primary open-angle glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2001;17:19-25.
61. Chiba T, Kashivagi K, Chiba N, et al.: Comparison of iridial pigmentation between latanoprost and isopropyl unoprostone: a long term prospective comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:956-959.
62. Wand M: Gaudio AR cystoid macular edema associated with ocular hypertensive lipids. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:403-405.
63. Hellberg MR, McLaughlin MA, Sharif NA, et al.: Identification and characterization of the ocular hypotensive efficacy of travoprost, a potent and selective FP prostaglandin receptor agonist, and AL-6598, a DP prostaglandin receptor agonist. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:13-33.
64. Travatan ürün monografi.
65. Goldberg I, Cunha-Vaz J, Jakobsen JE, et al.: International Travoprost Study Group. 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;10:414-422.
66. Orengo-Nania S, Landry T, Von Tress M, Silver LH, Weiner A, Davis AA; Travoprost Study Group: Evaluation of travoprost as adjunctive therapy in patients with uncontrolled intraocular pressure while using timolol 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:860-868.
67. Netland P A, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, Mallick S, Dickerson J, Bergamini MV, Robertson SM, Davis AA; Travoprost Study Group: Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:472-484.
68. İnan UU, Ermiş SS, Orman A, et al.: The comparative cardiovascular, pulmonary, ocular blood flow, and ocular hypotensive effects of topical travoprost, bimatoprost, brimonidine, and betaxolol. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2004;20:293-310.
69. Cantor LB: Bimatoprost: A member of a new class of agents, the prostamides, for glaucoma management. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001;10:721-731.
70. Lumigan ürün monografi.
71. Woodward DF, Krauss AH, Chen J, et al.: The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*. 2001;45:8337-8345. Review. Erratum in: *Surv Ophthalmol*. 2002;47:295.
72. Maxey KM, Johnson JL, LaBrecque J: The hydrolysis of bimatoprost in corneal tissue generates a potent prostanoid FP receptor agonist. *Surv Ophthalmol*. 2002;47:34-40.
73. Sharif N A, Williams GW, Kelly CR: Bimatoprost and its free acid are prostaglandin FP receptor agonists. *Eur J Pharmacol*. 2001;432:211-213.
74. Brubaker RF: Mechanism of action of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*. 2001;45:8347-8351.
75. Brandt JD, VanDenburgh AM, Chen K, et al.: 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;108:1023-1031.
76. Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, Gross RL, VanDenburgh AM, Chen K, Whitcup SM; Bimatoprost Study Group: 1 and 2. One-year, randomized study comparing bimatoprost and timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1286-1293.
77. Du Biner H, Cooke D, Dirks M, et al.: Efficacy and safety of bimatoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 30-day comparison with latanoprost. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:353-360.
78. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstem P, Batoosingh AL, Whitcup SM; Bimatoprost/Latanoprost Study Group: 1V 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.
79. Williams RD: Efficacy of bimatoprost in glaucoma and ocular hypertension unresponsive to latanoprost. *Adv Ther*. 2002;19:275-281.
80. Bournias TE, Lee D, Gross R, et al.: Ocular hypotensive efficacy of bimatoprost when used as a replacement for latanoprost in the treatment of glaucoma and ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2003;19:193-203.
81. Herndon LW, Asrani SG, Williams GH, et al.: Paradoxical intraocular pressure elevation after combined therapy with latanoprost and bimatoprost. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:847-849.
82. Cantor LB, WuDunn D, Cortes A, et al.: Ocular hypotensive efficacy of bimatoprost 0.03% and travoprost 0.004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Surv Ophthalmol*. 2004;49:12-18.
83. Kroll DM, Schuman JS: Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:401-403.
84. Parentin F: Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report. *Ocul Immunol Inflamm*. 2003;11:67-71.