

Prostaglandin Analoglarının Yan Etkileri

Side Effects of Prostaglandin Analogs

Yasemin ÜN¹, Fatma Saadet ONURLU YILMAZ², Mehmet TETİKOĞLU³, Muzaffer ÖZTÜRK⁴,
Mustafa Nuri ELÇİÖĞLU⁵

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, prostaglandin analoglarının yan etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya glokom veya oküler hipertansiyon tanısı konulmuş, latanoprost kullanan 15 hastanın 30 gözü, travoprost kullanan 14 hastanın 28 gözü ve bimatoprost kullanan 10 hastanın 20 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tedavinin 1., 3. ve 6. ayında kontrole çağrıldı, GİB ölçümü ve ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı, ilaca bağlı oluşan yan etkiler kaydedildi. Tüm hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 6. ayında BUT ve Schirmer 1 ölçümleri yapıldı, ilaca bağlı yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %56.4'ü kadın (n=22), %43.6'sı erkek (n=17) idi. Yaş ortalamaları 54.08±11.57 idi (21-78 aralığında). Cinsiyet ve yaş ortalaması açısından 3 ilaç grubu birbirleriyle benzerdi. Bimatoprost grubunda başlangıca göre 6. ay ortalama BUT değerlerinde anlamlı bir düşüş saptandı (p<0.05). Latanoprost ve bimatoprost grubunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Schirmer 1 başlangıç ve 6. ay ölçümlerinde 3 ilaç grubunda da anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Bu çalışmada glokom tedavisinde kullanılan her 3 prostaglandin analogunun da oküler yan etkilerinin olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bimatoprost, glokom, latanoprost, prostaglandin analogları, travoprost.

ABSTARCT

Purpose: Side effects of prostaglandin analog therapy have been evaluated in this study.

Materials and Methods: 30 eyes of 15 patients using latanoprost, 28 eyes of 14 patients using travoprost and 20 eyes of 10 patients using bimatoprost with diagnosis of glaucoma or ocular hypertension were included in this study. BUT and Schirmer 1 test were done before the treatment and at the 6th month of treatment. Side effects attributable to the drugs were recorded.

Results: 56.4% of patients included in the study was female and 43.6% was male. The mean age of the patients was 54.08 years. In the bimatoprost and latanoprost group, 6th month mean BUT measurement was significantly lower than that of the beginning of the drug (p<0.05), whereas no significant change was detected in the schirmer measurements (p>0.05).

Conclusions: According to this study, all 3 prostaglandin analog therapies were found to have some ocular side effects.

Key Words: Bimatoprost, glaucoma, latanoprost, prostaglandin analogs, travoprost.

- 1- M.D., Gebze State Hospital, Eye Clinic, Kocaeli/TURKEY
UN Y., malkocyasemin@hotmail.com
- 2- M.D., Okmeydanı Training and Research Hospital, Eye Clinic,
İstanbul/TURKEY
ONURLU YILMAZ F.S., fsonurlu@yahoo.com.tr
- 3- M.D., Muş Statae Hospital, Eye Clinic, Muş/TURKEY
TETİKOĞLU M., drtetikoglu@yahoo.com.tr
- 4- M.D., Ataköy Dünya Göz Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
ÖZTÜRK M., drmuzafferozturk@gmail.com
- 5- M.D. Professor, Okmeydanı Training and Research Hospital, Eye
Clinic, İstanbul/TURKEY
ELCİÖĞLU M.N., melcioglu@gmail.com

Geliş Tarihi - Received: 08.06.2012

Kabul Tarihi - Accepted: 24.12.2012

Glo-Kat 2013;8:43-50

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Yasemin ÜN
Gebze State Hospital, Eye Clinic, Kocaeli/TURKEY

Phone: +90 505 496 40 90

E-Mail: malkocyasemin@hotmail.com

GİRİŞ

Glokom önlenabilir geri dönüşsüz görme kaybı ve körlüğün en önemli sebepleri arasındadır. Glokom prevalansının tüm popülasyonda %2, 50 yaş üzerinde %3 olduğu ve 75 yaşın üzerinde %23.2'lere çıktığı tahmin edilmektedir. Bu oranın gelecekte popülasyonun yaşlanmasıyla daha da artabileceği düşünülmektedir.¹⁻³

Hastalığın progresyonunu durdurma veya yavaşlatmada göz içi basıncının (GİB) medikal veya cerrahi olarak düşürülmesi günümüzdeki kanıta dayalı tıpta tek tedavi yöntemidir.⁴⁻⁵ Glokoma bağlı görme kaybı riskinin ancak GİB düşürülmesiyle azaltıldığı pek çok randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir.⁶

Glokomun medikal tedavisinde ilk basamak genellikle tedaviye monoterapi şeklinde başlamaktır. Oftalmologlar arasında sıklıkla ilk tercih oküler hipotansif olarak beta bloker kullanma eğilimi bu ilaçla görülen sistemik yan etkiler nedeniyle son zamanlarda azalmaktadır. Başka tedavi seçenekleri tercih edilmeye başlanmıştır ve sistemik yan etkilerinin olmayışı nedeni ile prostaglandin analoglarının kullanımı son on yıl içinde yaygınlaşmıştır.

Prostaglandin analogları güçlü göz içi basıncı düşürücü etkileriyle sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir.⁷ Latanoprost, travoprost ve bimatoprost gibi sıklıkla reçete edilen prostaglandin analogları, günde tek doz uygulanmaları, göz içi basıncını düşürücü etkileri ve yan etki profili bakımından benzer ilaçlardır.⁸⁻¹⁰ Sistemik yan etkileri açısından mükemmel bir güvenlik profiline sahip bu ilaçların bir takım oküler yan etkileri mevcuttur.

Sıkça görülen oküler yan etkiler arasında konjonktiva hiperemisi, kirpiklerde değişiklikler, iris renginde koyulaşma, perioküler ciltte koyulaşma sayılabilir. Daha nadir ama daha ciddi yan etkileri ise, iris kistleri, kistoid makula ödemi, ön üveit, herpes simpleks keratiti reaktivasyonudur.¹¹⁻¹³

Günümüzde yaygın bir şekilde kullanılan bu ilaçların yan etkilerinin oftalmologlarca iyi bilinmesi ve hastaların bilgilendirilmesi etkin bir tedavi için çok önemlidir.

Bu çalışma yaygın olarak kullanılan prostaglandin analoglarının yan etkilerini değerlendirmek amacıyla planlanmış, ilk defa prostaglandin analogu kullanacak glokom veya oküler hipertansiyon hastalarının dahil olduğu prospektif bir çalışmadır.

Bu ilaçların oküler yüzey etkileri gözyaşı kırılma zamanı, schirmer 1 testi ile ve kornea boyanması, konjunktival folliküler reaksiyon ve ön kamara reaksiyonu, iris kisti varlığı biyomikroskopik ön segment muayenesi ile değerlendirilmiştir. Hastalar ilaç kullanımı ile ilgili oluşan yan etkiler açısından sorgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğinde Ekim 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında başvuran ve primer açık açılı glokom, normotansif glokom, psödoeksfoliatif glokom, pigmenter glokom ve oküler hipertansiyon tanıları konulan 39 hastanın 78 gözü çalışma kapsamına alındı. Ondört hastanın 28 gözüne travoprost (%0.004), 15 hastanın 30 gözüne latanoprost (%0.005), 10 hastanın 20 gözüne bimatoprost (%0.03) tedavisi başlandı ve hastalar takibe alındı.

En iyi düzeltilmiş görme keskinliği 5/10'dan daha düşük olanlar, 18 yaşından küçük olanlar, dar açılı glokomu olanlar, kuru göz sendromu, kronik konjonktiviti, blefarokonjonktiviti, benzalkonyum klorür hipersensitivitesi olanlar, kontakt lens kullanıcıları, künt veya penetran oküler travma öyküsü olanlar, son 3 ay içinde intraoküler cerrahi geçirenler, çalışma süresi içinde ilaç değişikliği gereken hastalar, düzenli takiplere gelemeyecek şehir dışından gelen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların ilk muayeneleri esnasında ayrıntılı tıbbi öyküleri alındı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri Snellen eşeline göre kaydedildi. Biyomikroskopik muayene, Goldman applanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, gözyaşı kırılma zamanı (BUT), Schirmer 1 testi, gonyoskopi ve fundus muayenesi yapıldı ve kaydedildi. Tedavi başlanan bütün hastalara damlalarını günde 1 kez, her gün aynı saatte, gece yatmadan önce damlatmaları söylendi.

Hastaların 1., 3., ve 6. ay kontrollerinde biyomikroskopik, fundus muayenesi, en iyi düzeltilmiş görme keskinliği ölçümleri tekrar edildi. Hastaların ilaçla ilgili subjektif şikayetleri sorgulandı ve kaydedildi. Biyomikroskopide özellikle konjonktiva hiperemisi, kapak konjonktivasında folliküler reaksiyon olup olmadığı, ön kamara reaksiyonunun varlığı incelendi. BUT ve Schirmer 1 testi 6. ay kontrolünde tekrar edildi. Hastaların ve hasta yakınlarının kirpiklerde uzama, kirpik renginde değişiklik, göz renginde değişiklik fark edip etmedikleri sorgulandı.

Konjonktiva hiperemisi yok, minimal, orta ve ağır hiperemi şeklinde sınıflandırıldı. Kornea boyanması Oxford şemasına göre (0, boyanma yok; 1, minimal; 2, hafif; 3, orta; 4, yaygın; ve 5, ciddi boyanma) sınıflandırıldı ve kaydedildi.

Schirmer 1 testi lokal anestezi damlatılmadan uygulandı. 5 mm genişliğinde, 30 mm uzunluğundaki 41 numaralı Whatman filtre kağıdı şeritleri alt forniks 1/3 dış kısma yerleştirildi. Hastaların yukarı bakmaları söylendi ve 5 dakika sonunda gözyaşı ölçümleri kaydedildi. Hastaları tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki BUT ve Schirmer ölçümleri karşılaştırıldı.

Tablo 1: Hastaların demografik özelliklere göre dağılımı.

Demografik Özellikler			
		Ort ±	SS
Yaş		54.08	11.57
		N	%
Cinsiyet	Erkek	17	43.60%
	Kadın	22	56.40%

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma.

Latanoprost, travoprost ve bimatoprost kullanan hastalarda bu değişkenler birbirleriyle kıyaslandı. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) kullanıldı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ikiden fazla grup durumunda Friedman testi, ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 2: İlaç kullanımının dağılımı.

İlaç	N	%
Travoprost	28	% 35.90
Latanoprost	30	% 38.46
Bimatoprost	20	% 25.64

BULGULAR

Glokom veya oküler hipertansiyon tanısı konulan 39 hastanın 78 gözü çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %56.4'ü kadın (n=22), %43.6'sı erkek (n=17) idi. Yaş ortalamaları 54.08 ± 11.57 idi (21-78 aralığında). Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Travoprost ilacı uygulanan 14 hastanın 28 gözü "Travoprost" grubu, latanoprost ilacı uygulanan 15 hastanın 30 gözü "Latanoprost" grubu, bimatoprost ilacı uygulanan 10 hastanın 20 gözü "Bimatoprost" grubu olarak adlandırıldı. Çalışmaya dahil edilen gözlerin ilaç kullanımına göre dağılımı tablo 2'de gösterilmiştir. Gruplara göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p > 0.05$). Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir. Travoprost grubundaki gözlerin tedavi başlanmadan önceki BUT değerleri, Latanoprost ve Bimatoprost'a göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$).

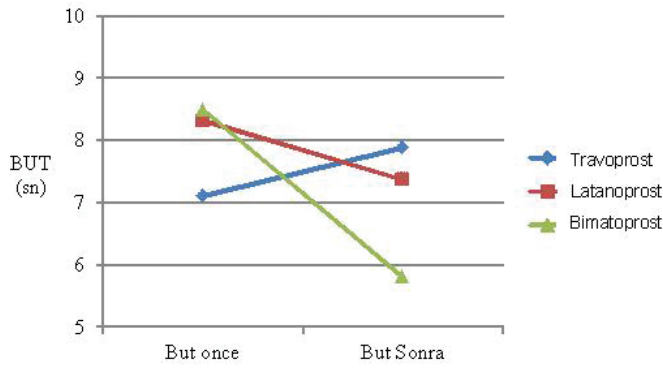
Tedavi başlangıcının 6. ayındaki BUT değerleri açısından üç ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p > 0.05$). Gözlerin başlangıç ve 6. aydaki ortalama BUT değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 4'te gösterilmiştir. Travoprost grubundaki gözlerin başlangıç BUT değerine göre, 6. ay değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$).

Tablo 3: Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı.

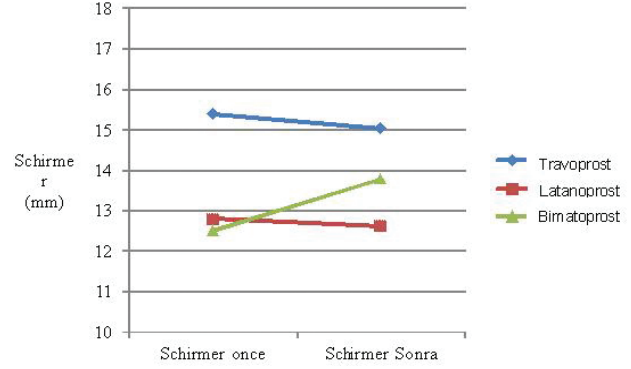
		Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
		Ort ±	SS	Ort ±	SS	Ort ±	SS	
Yaş		58.21	13.68	51.87	11.67	51.60	6.42	0.162
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	6	42.9%	5	33.3%	6	60.0%	0.419
	Kadın	8	57.1%	10	66.7%	4	40.0%	

Tablo 4: BUT değerlerinin gruplara göre dağılımı.

BUT (sn)	Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
BUT Önce	7.10	1.41	8.32	1.96	8.50	1.91	0.041
BUT Sonra	7.88	3.05	7.37	2.85	5.80	2.55	0.061



Grafik 1: Gözlerin but değerlerinin gruplara göre dağılımı.



Grafik 2: Gözlerin Schirmer değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Tablo 5: Schirmer değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Schirmer (mm)	Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
	Ort ±	SD	Ort ±	SD	Ort ±	SD	
Schirmer Önce	15.39	4.78	12.79	6.23	12.50	6.62	0.031
Schirmer Sonra	15.04	7.61	12.60	8.19	13.80	8.33	0.516

Tablo 6: Hipereminin gruplara göre dağılımı

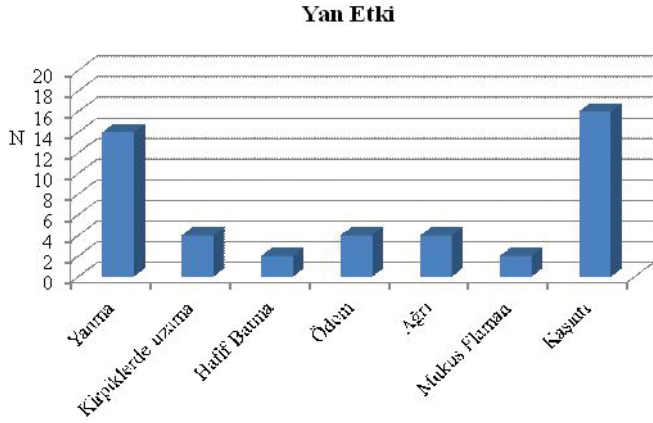
Hiperemi	Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
	N	%	N	%	N	%	
Yok	12	42.9%	16	53.3%	8	40.0%	0.194
Minimal	12	42.9%	14	46.7%	8	40.0%	
Orta	4	14.3%	0	.0%	4	20.0%	

Tablo 7: Foliküler reaksiyonun gruplara göre dağılımı.

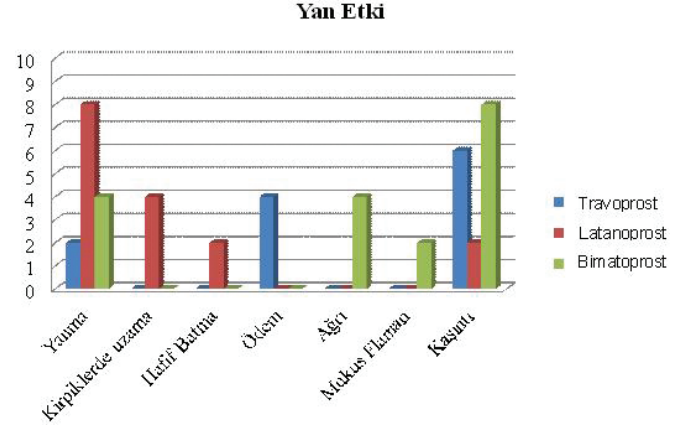
Foliküler Reaksiyon	Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
	N	%	N	%	N	%	
Yok	22	78.6%	28	93.3%	14	70.0%	0.091
Var	6	21.4%	2	6.7%	6	30.0%	

Latanoprost ve Bimatoprost grubundaki gözlerin başlangıç BUT değerine göre, 6. ay değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.05$). Ortalama BUT değerlerinde başlangıca göre 6. ayda meydana gelen değişimin gruplara göre dağılımı grafik 1'de gösterilmiştir. Travoprost grubundaki gözlerin başlangıç Schirmer değerleri, Latanoprost ve Bimatoprost gruplarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p < 0.05$). 6. ay Schirmer değerleri açısından üç ilaç grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. ($p > 0.05$). Gözlerin başlangıç ve 6. aydaki ortalama Schirmer değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir. Travoprost ve Latanoprost grubundaki gözlerin başlangıç Schirmer değerine göre, 6. ay değerinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bimatoprost grubundaki gözlerin başlangıç Schirmer de-

ğerine göre, 6. ay değerinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Ortalama Schirmer değerlerinde başlangıca göre 6. ayda meydana gelen değişimin gruplara göre dağılımı grafik 2'de gösterilmiştir. Gruplara göre gözlerin hiperemi düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Toplam 78 gözde; gözlerin %43.6'sında ($n=34$) minimal düzeyde; %10.3'ünde ($n=8$) orta düzeyde hiperemi görüldü. Hiçbir hastada ağır hiperemi izlenmedi. Hipereminin gruplara göre dağılımı tablo 6'da gösterilmiştir. Gruplara göre gözlerin foliküler reaksiyon sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$). Toplam 78 gözün %17.9'unda ($n=14$) foliküler reaksiyon görüldü. Gözlerin hiçbirinde ön kamara reaksiyonu görülmeydi. Foliküler reaksiyonun gruplara göre dağılımı tablo 7'de gösterilmiştir.



Grafik 3: Gözlerdeki yan etkiler.



Grafik 4: Gözlerdeki yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

Tablo 8: Kornea boyanmasının gruplara göre dağılımı.

Kornea Boyanması	Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
	N	%	N	%	N	%	
Yok	24	85.7%	27	90.0%	16	80.0%	0.609
Var	4	14.3%	3	10.0%	4	20.0%	

Tablo 9: Diğer yan etkilerin gruplara göre dağılımı.

Yan etki	Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
	N	%	N	%	N	%	
Yanma	2	7.1%	8	26.7%	4	20.0%	0.148
Kirpiklerde Uzama	0	.0%	4	13.3%	0	.0%	0.034*
Hafif Batma	0	.0%	2	6.7%	0	.0%	0.194
Periorbital veya Kapak Ödemi	4	14.3%	0	.0%	0	.0%	0.023*
Ağrı	0	0%	0	.0%	4	20.0%	0.002**
Mukus Flaman	0	.0%	0	.0%	2	10.0%	0.051

Gruplara göre gözlerin kornea boyanmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Toplam 78 gözün %14.1'inde ($n=11$) kornea boyanması görüldü. Kaydedilen tüm kornea boyanmaları Oxford şemasına göre evre 1 idi. Kornea boyanmasının gruplara göre dağılımı tablo 8'de gösterilmiştir. 78 gözden 16 gözde kaşıntı, 14 gözde yanma, 4 gözde kirpiklerde uzama, 4 gözde ödem, 4 gözde ağrı, 2 gözde hafif batma ve 2 gözde mukus flaman görüldü (Grafik 3). Latanoprost grubunda, kirpiklerde uzama yan etkisi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Bimatoprost grubunda, ağrı yan etkisi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Bimatoprost ve Travoprost grubunda, kaşıntı yan etkisi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Travoprost grubunda, periorbital veya kapak ödemi yan etkisi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Görülen yan etkilerin gruplara göre dağılımı tablo 9 ve grafik 4'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Prostaglandin analogu tedavisine bağlı oküler yan etkiler oküler yüzey irritasyonu, konjunktiva hiperemisi, kirpik renginde koyulaşma, kirpiklerde uzama gibi kirpik değişiklikleri, iris pigmentasyonunda artış, iris kistleri, perioküler ciltte pigmentasyon, kistoid makula ödemi, ön üveit, herpes simpleks keratiti aktivasyonu sayılabilir.^{12,13}

Konjunktiva hiperemisinin varlığı değişik çalışmalarda çok değişken oranlarda yayınlanmıştır (%5-%50).¹⁴ Prostaglandin analoglarının neden olduğu hiperemi genellikle minimal düzeydedir¹⁵⁻¹⁷ ve zamanla azalma eğilimi karakteristiktir.^{18,19}

Arcieri ve ark.,²⁰ latanoprost, travoprost ve bimatoprost gruplarında hiperemi skorlarında başlangıca göre 1. haftada anlamlı bir artış olduğunu, hiperemi skorlarının 15. günde pik yaptığını ve tedavinin 1. ayından itibaren azaldığını saptamışlardır.

Prostaglandin tedavisi sırasında oluşan konjonktiva hiperemisi zamanla azalır. Bu nedenle GİB düşürücü etkinliği azaltacak steroid ve nonsteroid tedavileri vermekten çekinmelidir. Konjonktiva hiperemisi latanoprost ile %5-15, bimatoprost ile %15-45 ve travoprost ile %35-50 oranında görülür.¹⁴ Honruiba ve ark.,²¹ yaptıkları meta analiz çalışması sonucunda konjonktiva hiperemisinin travoprost ve bimatoprost tedavisi ile kıyaslandığında latanoprost tedavisinde daha az sıklıkta izlendiği saptanmıştır.

Hiperemi açısından bizim bulgularımız literatürden farklılık arz etmektedir. Travoprost kullanan gözlerde %42.9 oranında minimal, %14.3 oranında orta düzeyde hiperemi saptandı. Latanoprost kullanan gözlerde ise %46.7 oranında minimal düzeyde hiperemi izlenirken orta düzeyde hiperemi izlenmedi. Bimatoprost kullanan gözlerde ise %40 oranında minimal düzeyde ve %20 oranında orta düzeyde hiperemi izlendi. Hiçbir hastada ağır hiperemi izlenmedi ve hiperemi nedeni ile ilaç kesilmedi.

Bizim çalışmamızda minimal konjonktiva hiperemisinin 3 ilaç grubunda da literatürdeki çalışmalardan daha yüksek saptanmasının nedeni 1. ay muayenesinde minimal hiperemiyi dahi kaydetmiş olmamız olabilir. Literatürde latanoprostun daha az hiperemi yaptığına dair pek çok yayın vardır. Bizim çalışmamızda da minimal düzeydeki hiperemi her 3 ilaç grubunda benzer olarak saptanmasına rağmen orta düzeyde hiperemi hiçbir latanoprost hastasında saptanmadı. Fakat 3 ilaç grubundaki anlamlılık düzeyine erişmeyen bu farklılığın hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda her 3 ilaç grubundaki gözlerin tedavi başlangıcındaki ortalama BUT değerini 6. ayda ölçülen ortalama BUT değeri ile kıyasladığımızda bimatoprost ve latanoprost grubunda anlamlı bir düşüş saptadık.

Travoprost grubunda ise meydana gelen artış anlamlı değildi ($p<0.05$). Schirmer değerlerinde ise başlangıç ve 6 ay ölçümlerinde 3 ilaç grubunda da anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Tüm prostaglandin analogları kirpiklerde değişikliklere neden olabilir.^{22,23} Dikkatle incelendiğinde kirpik değişikliklerinin çok yaygın bir yan etki olduğu izlenir.

Tedavi başlangıcından itibaren, 6-12 ay içinde %45-57 oranında göz etkilenir. Fakat bu değişiklikler kural olarak çok küçüktür ve özellikle dikkat edilmezse veya ölçümler yapılmazsa gözden kaçabilir.^{23,24} Johnstone²³ topikal latanoprost kullanımı ile kirpik boyunun ortalama %19 uzadığını yazmıştır. Daha sonraki çalışmalarda kirpiklerin ortalama 0.7-0.8 mm yani %13-14 uzadığı yazılmıştır.^{25,26} Prostaglandin analogu kullanımı ile gözde iritasyon, görmede bulanıklık, gözde ağrı, kaşıntı, yanma, batma, sulanma, alerji, kapak ödemi %1-6 oranında görülür.^{15,27}

Bazı çalışmalarda bimatoprost ile kaşıntı %13.9-14.6, yanma %5.8-7.0 ve kuruluk %8 travoprost ile de ağrı, oküler rahatsızlık hissi, yabancı cisim hissi %7.0-8.5 oranında diğer ilaçlardan daha yüksek bulunmuştur.^{16,28} Bizim çalışmamızda Travoprost kullanılan gözlerde % 7.1 oranında yanma, %21.4 oranında kaşıntı ve %14.3 oranında kapak ödemi izlendi. Latanoprost kullanılan gözlerde %26.7 oranında yanma, %6.7 batma, %13.3 kirpiklerde uzama, %6.7 kaşıntı yan etkisi görüldü. Bimatoprost kullanılan gözlerde ise %20 oranında yanma, %20 oranında ağrı, %10 oranında mukus flaman, %40 oranında kaşıntı görüldü. Latanoprost kullanılan grupta, kirpiklerde uzama anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Bimatoprost kullanılan grupta, ağrı yan etkisi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Bimatoprost ve travoprost kullanılan grupta ise latanoprost grubuna göre kaşıntı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Travoprost kullanılan grupta, kapak ödemi yan etkisi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Folliküler reaksiyon travoprost grubunda %21.4 gözde, Latanoprost grubunda %6.7 gözde ve bimatoprost grubunda %30.0 gözde izlendi. Her 3 ilaç grubunda da folliküler reaksiyon açısından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte latanoprost grubunda daha az olma eğilimi vardı. Folliküler reaksiyonun ilacın kendisinin prostaglandin E reseptörüne bağlanarak oluşabileceğini veya prezervan maddesine karşı olabileceğini düşündük. Hafif korneal epitel erozyonları kronik latanoprost kullanımı ile %9.6 oranında bildirilmiştir.²⁹ Kornea erozyonları travoprost, bimatoprost ve latanoprost kullanımında benzer sıklıkta izlenmektedir.³⁰ Kozobolis ve ark.,³¹ herhangi bir prostaglandin analogu damlatıldıktan sonra korneal sensitivitenin geçici olarak azaldığını saptamıştır ve bu sensitivite kaybının gözyaşı kırılma zamanı ve Schirmer testi ile korelasyon gösterdiğini rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda kornea boyanması travoprost kullanan gözlerde %14.3, latanoprost kullanan gözlerde %10.0 ve bimatoprost kullanan gözlerde %20 .0 oranında görüldü. Kornea boyanması tüm gözlerde Oxford şemasına göre evre 1 düzeyinde idi. Daha yüksek evrede boyanma izlenmedi. Gruplar arasında kornea boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İriste pigmentasyon artışı prostaglandin analoglarının iyi bilinen bir yan etkisidir. Klinik çalışmalarda bu değişikliği saptamak için standart renkli fotoğraflar veya bilgisayarlı yöntemler kullanılır.³² Bu pigmentasyon artışı iris melanositlerindeki uyarılmış tirozinaz aktivitesine bağlıdır. Melanositlerde mitotik aktivitede bir değişiklik olmadığı için melanom riskinde artış söz konusu değildir.³³ İris pigmentasyon artışı daha çok sarı-kahverengi alanlar içeren karışık renkli irislerde izlenirken mavi-gri ve kahverengi irislerde izlenmez.³⁴

Perioküler ciltte pigmentasyon topikal prostaglandin analoglarının nadir görülen yan etkilerindendir. Parrish ve ark.,¹⁵ çalışmasında 1 yıllık izlem süresi içinde perioküler ciltte pigmentasyon artışı latanoprost ile %1.5, bimatoprost ile %2.9 ve travoprost ile %2.9 oranında saptanmıştır. Prostaglandin tedavisine bağlı iris kisti oluşumu literatürde ilk kez Krohn³⁵ ve Hove³⁷ tarafından ileri sürülmüştür ve bunu birkaç rapor daha takip etmiştir. Çok sık olarak görmediğimiz bu yan etki ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlüdür. Biz çalışmamızda hiç bir hastada 6 ay boyunca iris kisti gelişimi, iris renginde koyulaşma, periorbital ciltte pigmentasyon artışı saptamadık. Latanoprost tedavisi ile ilişkili ön üveit gelişimi hakkında literatürde birkaç vaka bildirimi vardır.

Warwar ve ark.,³⁸ yayınladıkları, latanoprost uygulanan 94 hastanın 163 gözünün incelendiği geriye dönük bir çalışmada 6 hastanın 8 gözünde (%6.4) ön üveit geliştiği yazılmıştır. Bu hastaların hiçbirinde geçirilmiş üveit öyküsü olmadığı ve latanoprost tedavisinin kesilmesiyle üveitin gerilediği belirtilmiştir.³⁸ Cellini ve ark.,³⁹ prostaglandin analogu kullanan hastalarda lazer flaremetre ile yaptıkları çalışmada ön kamara flare ölçümlerinde anlamlı artış olduğunu saptamışlar.

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların hiç birinde yaptığımız dikkatli ön segment muayeneleri esnasında ön kamara reaksiyonu izlemedik. Hiç bir hastada ön üveit gelişmedi. Ancak laser flaremetre ile ön kamara flare ölçümü yapılamadığı için ön kamara artan flare'ı saptayamamış olabiliriz.

Herpes simpleks keratit reaktivasyonu prostaglandin analoglarının çok nadir görülen bir yan etkisidir. İlk kez 1999'da Wand ve ark. latanoprost tedavisi başladıktan sonra 3 hastada herpes simpleks keratiti geliştiğini rapor etmiştir.⁴⁰ Kauffman ve ark.,⁴¹ herpes simpleks tip 1 virüsü ile enfekte tavşanlarla yaptıkları çalışma sonucu, latanoprost tedavisinin ilk 5 gününde herpes keratitinin daha ağırlaştığını ve keratit rekürrensinde artış olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışma hastalarımızın hiçbirinde herpes simpleks keratiti saptanmadı.

Prostaglandin analoglarının bilinen ve kanıtlanmış bir sistemik yan etkisi yoktur. Prostaglandinler sistemik dolaşıma oldukça az konsantrasyonda geçer ve yarı ömürleri çok kısadır. Bu nedenle sistemik yan etki yapmaları da beklenmez. Ancak literatürde Weston'a⁴² ait bir yayında latanoprost tedavisi alan 3 hastada migren baş ağrısı olduğu bildirilmiştir. Fakat geniş çaplı, çok merkezli, çift kör, kontrollü, 1000'in üzerinde hasta içeren klinik çalışmalarda latanoprost grubu ile timolol grubu arasında baş ağrısı açısından fark bulunamamıştır.⁴³⁻⁴⁵ Biz de çalışmamızda prostaglandin analoglarına bağlı herhangi bir sistemik yan etki saptamadık.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kroese N, Burton H, Vordy S, et al. Prevalence of primary open angle glaucoma in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol* 2002;86:987-90.
2. Anton A, Andrate MT, Mujica V, et al. Prevalence of open angle glaucoma in a Spanish population. *J Glaucoma* 2004;13:371-6.
3. Friedman DS, Jampel HD, Monoz B, et al. The Prevalence of open angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1625-30.
4. European Glaucoma Society: Glokom için terminoloji ve rehber (3. Basım). DOGMA S.r.l, Sanova, Italy 2009.
5. Akyol N, Türk A, Çabuk Y, ve ark. Glokomda %0.005 latanoprost ve %2 carteolol tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Glo-Kat* 2006;1:119-22.
6. Çolak N, Horozoglu F. Primer açık açılı glokomlu ve oküler hipertansiyonlu hastalarda latanoprost, bimatoprost ve travoprostun etkilerinin karşılaştırılması. *T. Oft. Gaz* 2008;38:473-80.
7. Kanner E, Tsai JC. Glaucoma medications: use and safety in the elderly population. *Drugs Aging* 2006;23:321-32.
8. Hylton C, Robin AL. Update on prostaglandin analogs. *Curr. Opin Ophthalmol* 2003;14:65-69.
9. van der Valk R, Webers CA, Schoten JS, et al. Intraocular pressure lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology* 2005;112:1177-85.
10. Li N, Chen X, Zhou Y, et al. Travoprost compared with other prostaglandin analogues or timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension: meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:755-64.
11. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6:45-52.
12. Schumer RA, Camras CB, Mandahl AK. Putative side effects of Prostaglandin Analogs. *Ophthalmol* 2002;47:219-29.
13. Alm A, Grierson I, Shields B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Survey of Ophthalmol* 2008;53:93-105.
14. Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension; A systematic review on conjunctival hyperemia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003;19:23-35.
15. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP. 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.
16. 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 Ophthalmol* 2001;132:472-84.
17. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, et al. 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.
18. Abelson MB, Mroz M, Rosner SA, et al. Multicenter, open label evaluation of hyperemia associated with use of bimatoprost in adults with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Adv Ther* 2003;20:1-13.
19. Watson PG; Latanoprost Study Group: Latanoprost. Two years experience of its use in the United Kingdom. *Ophthalmology* 1998;105:82-87.
20. Arcieri ES, Santana A, Rocha FN, et al. Blood-aqueous changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia. *Arch Ophthalmol* 2005;123:186-92.

21. Honrui F, Garcia-Sanchez J, Polo V, et al. Conjunctival hyperemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: meta-analysis of randomised clinical trials. *Br J Ophthalmol* 2009;93:316-21.
22. Ganofi S, Simmons ST, Sturm R, et al. Three month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 2001;18:110-21.
23. Johnstone MA, et al. 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* 2001;132:472-84.
24. Inoue K, Wakakura M, Inoue J, et al. Adverse reaction after use of latanoprost in Japanese glaucoma patients. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2006;110:581-7.
25. Elgin U, Batman A, Berker N, et al. The comparison of eyelash lengthening effect of latanoprost therapy in adults and children. *Eur J Ophthalmol* 2006;16: 247-50.
26. Sugimoto M, Sugimoto M, Uji Y. Quantitative analysis of eyelash lengthening following topical latanoprost therapy. *Can J Ophthalmol* 2002;37:342-5.
27. Fallman RL, Sullivan EK, Ratliff M, et al. Comparison of travoprost 0.0015% and 0.004% with timolol 0.5% in patients with elevated intraocular pressure: a 6 month, masked, multicenter trial. *Ophthalmology* 2002;109:998-1008.
28. Sherwood M, Brandt J: Bimatoprost Study Groups 1 and 2: Six month comparison of bimatoprost once daily and twice daily with timolol twice daily in patients with elevated intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 2001;45:361-8.
29. Alm A: Prostaglandin derivatives as ocular hypotensive agents. *Prog Retin Eye Res* 1998;17:291-312.
30. Stewart WC, Stewart JA, Jenkins JN, et al. Corneal punctate staining with latanoprost, bimatoprost and travoprost in healthy subjects. *J Glaucoma* 2003;12:475-9.
31. Kozobolis VP, Detorakis ET, Maskaleris G, et al. Corneal sensitivity changes following the instillation of latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2005;139:742-3.
32. Niggemann B, Weinbauer G, Vogel F, et al. A standardized approach for iris color determination. *Int J Toxicol* 2003;22:49-51.
33. Stjernschantz JW, Alber DM, Hu DN, et al. Mechanism and clinical significance of prostaglandin induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002;47:162-75.
34. Alm A, Schoenfelder J, Micdermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004;132:472-84.
35. Krohn J, Hove VK. Iris cyst associated with topical administration of latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1999;127:91-3.
36. Lai IC, Kuo MT, Teng LMC. Iris pigment epithelial cyst induced by topical administration of latanoprost. *Br J Ophthalmol* 2003;87:366.
37. Browning DJ, Perkins SL, Lark KK. Iris cyst secondary to latanoprost mimicking iris melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135:419-21.
38. Warwar RE, Bolck JD, Ballal D. Cystoid macular edema and anterior uveitis associated with latanoprost use. Experience and incidence in a retrospective review of 94 patients. *Ophthalmology* 1998;105:263-8.
39. Celini M, Caramazza R, Bonsanto D, et al. Prostaglandin analogs and blood aqueous barrier integrity: a flare cell meter study. *Ophthalmologica* 2004;218:312-7.
40. Wand M, Gilbert CM, Liesegang TJ. Latanoprost and herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol* 1999;127:602-4.
41. Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *Am J Ophthalmol* 1999;127:531-6.
42. Weston BC. Migraine headache associated with latanoprost. *Arch Ophthalmol* 2001;119:300-1.
43. Alm A, Stjernschantz J. Scandinavian Latanoprost Study Group: Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost once daily, evening or morning. A comparison with timolol. *Ophthalmology* 1995;102:1743-52.
44. Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost Study Group: a six month randomized double masked study comparing to timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology* 1996;103:126-37.
45. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, et al. A comparison of latanoprost and timolol in primary open angle glaucoma and ocular hypertension. A 12 week study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:929-32.