

Travoprost İle Bimatoprostun Göziçi Basıncını Düşürmedeki Etkisi ve Tolere Edilebilirliğinin Karşılaştırmalı Retrospektif Bir Çalışması

Erdal Yüzbaşıoğlu (*), Hümeıra Yıldırım (**), Akif Seylan (***), Bülent Korkmaz (****)

ÖZET

Amaç: Travoprost ile bimatoprostun göz içi basıncını düşürmedeki etkinliklerinin ve karşılaşılan yan etkilerin değerlendirilmesi.

Yöntem: Nisan 2002 ve Mart 2005 tarihleri arasında hastanemiz göz polikliniğine başvuran ve primer açık açılı glokom tanısı alıp tedaviye başlanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Travoprost (Grup 1) ve bimatoprost (Grup 2) tedavisine göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Toplam 45 hastanın 83 gözü, 1. grupta ortalama 8.92 ay (SD: 4.347), 2.grupta ortalama 9.72 ay (SD: 4.91) takip edildi. Hastalar göziçi basınç (GİB) değışiklikleri, pakimetrik ölçümler, görme alanları, çukurluk-disk oranları, oküler-sistemik yan etkileri, kombine tedaviye geçiş ve cerrahi tedaviye gereksinim açısından bulgular karşılaştırıldı.

Bulgular: Travoprost grubundaki hastaların ilaçsız ortalama GİB'ları; 25.29 mmHg iken, ilaçlı ortalama GİB'ları; 17.80 mmHg olarak bulundu ve ortalama 7.49 mmHg (%29.61) lık bir düşüş tespit edildi. Dört hastada (%19.51) batma şikayetleri, 2 hastada (%9.75) kızarıklık, 2 hastada (%9.75) kirpik uzaması, 2 hastada (%9.75) ilaç değıştirme zorunluluğu, 6 hastada (%24.39) kombine tedaviye geçiş, 3 hastada (%12.19) trabekülektomi gerekliliği duyuldu. Bimatoprost grubundaki hastalarda ortalama ilaçsız GİB 23.64 mmHg iken, ortalama 6.00 mmHg'lik (%25.38) düşüş ile 17.64 mmHg ya geriledi. 6 hastada (%28.57) batma hissi, 5 hastada (%23.80) kızarıklık, 1 hastada (%4.76) kirpik uzaması, 2 hastada (%9.52) ilaç değıştirme zorunluluğu oluştu ve 3 hastada (%14.28) kombine tedaviye geçildi. Grupların GİB düşürme oranı bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.556).

Tartışma: Travoprost ve bimatoprost primer açık açılı glokom olgularında GİB'nı düşürmede oldukça etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Primer açık açılı glokom, oküler hipertansiyon, travaprost, bimatoprost

(*) Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

(**) Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Van

(***) Özel Safa Hastanesi, İstanbul

(****) Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

SUMMARY

A Comparative Retrospective Study of Travoprost and Bimatoprost in Lowering Effect of Intraocular Pressure and It's Tolerability

Purpose: To determine the intraocular pressure–lowering efficacy and adverse effects of travoprost and bimatoprost.

Methods: Patients who were newly diagnosed as POAG at the outpatient department of our clinic between April 2002 and March 2005 and received topical anti-glaucoma medical therapy, were enrolled in this retrospective study. The cases were divided into two treatment groups for administration of travoprost(Group 1) and bimatoprost(Group 2). Eightythree eyes of 45 patients were followed up for 8.92(SD: 4.347) months in group 1 and 9.72(SD: 4.91) months in ngroup 2. Intraocular pressure changes, cup-to-disc ratios, visual field findings, central corneal pachymetry, ocular and systemic adverse effects, need for combination therapy and need for surgical therapy were followed and all of the findings were compared.

Results: The mean pre-treatment IOP of group 1 was 25.29 mmHg while the mean post-treatment IOP was 17.80 mmHg and the mean decrease in IOP of 7.49 mmHg(29.61%). In group 1, the most common ocular side effects were foreign body sensation in 4 patients(19.51%), ocular hyperemia in 2 patients(%9.75) and eyelash lengthening in 2 patients(%9.75). We switched the medical therapy in 2 patients(%9.75), started combined medical therapy in 6 patients(%24.39) and performed trabeculectomy in 3 patients(%12.19). In bimatoprost group(group 2) the mean pre-treatment IOP was 23.64 mmHg while the mean post-treatment IOP was 17.64 mmHg and the mean decrease in IOP was 6.00 mmHg(%25.38). In group 2 the most common ocular side effects were foreign body sensation in 6 patients(%28.57), ocular hyperemia in 5 patients(%23.80) and eyelash lengthening in 1 patient(%4.76). We switched the medical therapy in 2 patients(%9.52) and started combined medical therapy in 3 patients(%14.28). There was no statistical difference between two groups in IOP lowering effect(p=0.556).

Conclusion: Both travoprost and bimatoprost are effective choice choices in reducing IOP in patients with POAG.

Key Words: Primary open angle glaucoma, ocular hypertension, travoprost, bimatoprost

GİRİŞ

Glokom dünyadaki en önemli körlük nedenlerinden biridir (1,2). Göz içi basıncı (GİB) yüksekliği de glokom için en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır (1). Tedavide GİB'nin etkin bir şekilde düşürülmesi hedeflenmekte ve bu şekilde görme alanı (GA) kaybını engellemek ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatmak mümkün olabilmektedir(1). Prostaglandin analogları son yıllarda glokomun tıbbi tedavisinde ilk basamak ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bimatoprost %0.03 bir prostamiddir ve aköz humörün dışı akımını trabeküler ağ ve uveaskleral yol üzerine etki ederek arttırmakta ve göz içi basıncını düşürmektedir(3, 4). Travoprost %0.004 sentetik bir prostaglandin F₂ reseptör agonistidir ve uveaskleral dışı akımı artırarak göziçi basıncını düşürmektedir (3, 4). Çalışmamızda son yıllarda primer açık

açılı glokom (PAAG) ve oküler hipertansiyonun (OH) başlangıç tedavisinde yaygın olarak tercih edilen travoprost (%0.004) ile bimatoprostun (%0.03) GİB'nı düşürme etkinliklerini ve oküler yan etki profillerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmada; Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğine Nisan 2002 ve Mart 2005 tarihleri arasında başvuran ve PAAG tanısı alıp tedaviye başlanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalara PAAG tanısı konulma kriterleri, (dört gün üst üste sabah saatlerinde aplanasyon tonometrisiyle yapılan ölçümlerin ortalamasında GİB'nin 22 mmHg ve üzerinde olması, glokomatöz GA defekti (GA da nazal step ve daha ileri GA defekti olanlar) ve glokoma özgü optik sinir değişikliklerinin varlığı olarak belirlendi. Tüm has-

uların Snellen eşeli ile görme keskinliği, biyomikroskopik muayenesi, Goldmann üç aynalı lensi ile açı değerlendirilmesi, ultrason pakimetresi (pocked 2, Quantel medical BF, France) ile merkezi kornea kalınlığı (MKK), Goldmann aplanasyon tonometresi ile GİB ölçümü, Humphrey Görme Alanı (Zeiss, Humphrey 750-i, USA) ile bilgisayarlı GA muayenesi (30-2 tam eşik testi ile) ve binoküler optik sinir başı değerlendirilmesi yapıldı. GİB 36mmHg'nin üzerinde olan ve daha önceden oküler cerrahi ya da inflamasyon geçirenler, MKK 500µm nin altı ile 600µm nin üzerinde olanlar, psodoeksfoliasyonu olanlar, retinal hastalığı bulunanlar, sistemik hastalığı olanlar, (kardiyovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon) çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar travoprost ve bimatoprost tedavisine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 23 hastanın 41 gözü, 2. grupta 22 hastanın 42 gözü çalışma kapsamına alındı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve takip süreleri açısından bir farklılık yoktu (Tablo 1). Olguların GİB, pakimetrik ölçümleri, görme alanı kayıpları, oküler ve sistemik yan etkileri, kombine tedaviye geçiş ve cerrahi tedaviye gereksinimleri açısından değerlendirilip karşılaştırıldı. Hastalar tedaviye başlandıktan sonra ilk üç ay süresinde her ay, daha sonra her üç ayda bir görüldü ve GİB ları ölçüldü. Son GİB değeri olarak en son ölçülen 3 GİB değerinin ortalaması alındı. Konjonktival hiperemi 0-3 arası derecelendirildi (0= yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi). Orta ve ciddi (2. ve 3. derece hiperemi olarak derecelendirilenler) olanlar değerlendirmeye alındı. İstatistiksel değerlendirmede Ki-kare ve one-way Anova istatistiksel yöntem olarak kullanıldı.

BULGULAR

Travoprost (grup1, n=23) grubundaki 23 hastanın 9'u erkek 14'ü kadındı. Yaş ortalamaları 61 (min:32 maks:78) (SD:12.73) idi. Ortalama takip süresi 8.92 ay (SD:4.34) (en az 6 ay en çok 16 ay) idi. Hastaların ilaç-

Tablo 1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Travoprost (N= 23)		Bimatoprost (N=22)	
	N	%	N	%
Cinsiyet				
Kadın	14	60.86	14	63.6
Erkek	9	39.13	8	36.36
Yaş				
Ortalama(SD)	61(±12.73)		56.45(±10.39)	
Min-maks	32-78		43-78	

sız ortalama GİB'ları; 25.29±3.90 mmHg iken (minimum 22 mmHg, maksimum 34 mmHg), ilaçlı ortalama GİB'ları; 17.80±3.70 mmHg olarak bulundu (minimum 14mmHg maksimum 26mmHg) ve %29.61±10.00 (7.49±3.00 mmHg)'lık bir düşüş tespit edildi (Tablo 2). Ortalama MKK 561.28±32.00µm (min:515µm maks:595µm), ortalama cup-disk oranı 0.38±0.18(min:0.3, maks:0,8) olarak bulundu. Dört hastanın 8 gözünde (%19.51) batma şikayetleri, 2 hastanın 4 gözünde (%9.75) kızarıklık, 2 hastanın 4 gözünde (%9.75) kirpik uzaması, 2 hastanın 4 gözünde (%9.75) tolere edilemeyen hiperemi yakınmasından dolayı ilaç değiştirme zorunluluğu, 6 hastanın 10 gözünde (%24.39) yeterli GİB kontrolü sağlanamadığı için kombine tedaviye geçiş, 3 hastanın 5 gözünde (%12.19) trabekülektomi gerekliliği duyuldu. Bu üç hastada ortalama GİB maksimum tıbbi tedaviye rağmen 22 mmHg nin altına çekilemedi. Hastaların sosyal uyumsuzluk nedeni ile düzenli ilaç kullanımını da aksattıkları tespit edildi.

Tablo 2. İlaçların GİB düşürme etkinlikleri

Grup	GİB mmHg Başlangıç	GİB mmHg İlaç	GİB mmHg Fark	GİB Fark %
Travoprost (Grup 1)	25.20 S.Dev:3.90	17.80 S.Dev:3.70	7.40 S.Dev:3.00	29.61 S.Dev:10.00
Bimatoprost (Grup 2)	23.64 S.D. 2.70	17.64 S.D. 3.91	6.00 S.D. 2.70	25.38 S.D. 11.00

Bimatoprost (grup 2, n=22) grubundaki 22 hastanın 8'i erkek, 14'ü kadındı. Yaş ortalamaları 56.45 (min:43 maks:78)(SD:10.39) idi, ortalama takip süresi 9.72 (SD:4.91) ay idi (en az 6 ay, en çok 18 ay). Başlangıçta ilaçsız ortalama GİB 23.64±2.70 mmHg iken (minimum 22 mmHg, maksimum 32 mmHg), ilaçlı ortalama GİB'leri 17.64±3.91 mmHg'ya geriledi ve %25.38±11.0 (6.00±2.7 mmHg)'lık düşüş tespit edildi (minimum 13mmHg maksimum 25mmHg). Ortalama MKK 575.35µm±38.00 (min:508µm maks:587µm), ortalama cup-disk oranı 0.34±0.14 (min:0.3 maks:0.8), olarak bulundu. Oküler yan etki olarak 6 hastanın 12 gözünde (%28.57) batma hissi, 5 hastanın 10 gözünde (%23.80) kızarıklık, 1 hastanın 2 gözünde (%4.76) kirpik uzaması oluştu. İki hastanın 4 gözünde (%9.52) tolere edilemeyen hiperemi yakınmasından dolayı ilaç değiştirme zorunluluğu, 3 hastanın 6 gözünde (%14.28) yeterli GİB kontrolü sağlanamadığı için kombine tedaviye geçildi. Her iki grupta da iris pigment değişikliği ve sistemik yakınmalara rastlanmadı (Tablo 3) .Grupların ortalama ta-

Tablo 3. İlaçların yan etkiler açısından karşılaştırılması

	Batma	Kızarıklık	Kirpik Uzaması	İlaç Değiştirme Zorunluluğu	Kombine Ted. Geçiş	Trabekülektomi Gerekliliği	İris Pigment Değişikliği
Travoprost (Grup1)	4(8 göz) %19.51	2 (4 göz) %9.75	2(4 göz) %9.75	2(4 göz) %9.75	6(10 göz) %24.39	(3(5 göz) %12.19	0 %0
Bimatoprost (Grup 2)	6(12 göz) %23.80	5(10 göz) %4.76	1(2 göz) %9.52	2(4 göz) %14.28	3(6 göz) %0	0 %0	0 %28.57

kip süreleri benzerdi ($p>0.05$). Grupların tedavi öncesi GİB ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.147$). Her iki grupta da tüm hastalarda tedaviye yanıt alındı. Grupların GİB düşürme oranı bakımından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.556$). Hiçbir hastada prostaglandine yanıtızlık nedeni ile ilaç değişimi zorunda kalınmadı.

TARTIŞMA

Prostaglandinler lokal olarak etki eden otokoidlerdir. İnsan gözünde dışa akım yolunda bulunan trabeküler ağ hücreleri ve ön segment organ kültürleri tarafından üretilirler. Prostaglandinlerin aköz humörün dışa akışının düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca oküler inflamasyon sırasında da farklı oküler yapılar tarafından salınırlar. Topikal olarak uygulanan prostaglandin analoglarının GİB düşürücü etkilerini aköz humörün dışa akım yollarına etki ederek yaparlar. Her iki dışa akım yoluna farklı oranda etki etmekle birlikte başlıca etkilerini silier kasta matriks metalloproteinazlarını aktive ederek ekstrasellüler matrikste değişikliklere yol açarak uveaskleral yolla dışa akımı artırarak yaparlar. Trabeküler dışa akım yolu üzerinde ise daha az oranda etki ederler .(3,5)

Prostaglandin F2₂ analogu olan travoprost bir ön ilaçtır ve korneadaki esterazlar tarafından biyolojik olarak aktif serbest asid formuna dönüştürülürler. Travoprostun serbest asidi ise selektif bir FP reseptör agonistidir. Bir prostamid (prostaglandin etanolamid) olan bimatoprostun ise etki mekanizması tam anlaşılammakla birlikte prostamid reseptörlerini aktive ettiği ve bunu da FP-altFP reseptörleri vasıtasıyla yaptığı düşünülmektedir. (6)

Göz içi basıncının etkili bir şekilde düşürülmesi, görme alanı hasarlarının ilerleyişini azaltmakta ve glokomun ilerlemesini yavaşlatmaktadır (1,2). B-blokerler uzun yıllar boyunca glokomun tedavisinde başlangıç ilaç olarak tercih edilmişlerdir. Ancak son yıllarda göz içi basıncını etkili bir şekilde düşürmeleri ve günde tek doz

uygulanmaları kronik ve progresif bir hastalık olan glokomun monoterapisinde prostaglandin analoglarının tercih nedeni olmalarını sağlamıştır(7, 8).

Bimatoprost çalışma grubu'nun yaptığı ve bimatoprostun (%0.03) günde tek doz ve iki doz olarak timolol maleat (%0,05) ile kıyaslandığı çalışma sonucunda, bimatoprost GİB'ni düşürmede timolol maleattan anlamlı şekilde daha etkili bulunmuştur. Altıncı ayda hedef göz içi basıncına bimatoprost (tek doz) grubunda %63.9 oranında ulaşılırken timolol maleat grubunda ise %37.3 oranında ulaşılmıştır. Bimatoprostun günde iki doz olarak uygulaması timolol maleata kıyasla GİB'i düşürmede daha etkili bulunmasına rağmen tek doz uygulama kadar etkili bulunmamıştır(9, 10).

Parrish ve arkadaşlarının latanoprost, bimatoprost ve travoprostu karşılaştırdığı 12 haftalık çalışmada, göziçi basıncı yüksek olan hastalarda her üç ilaçta GİB'i başlangıç değerlere göre etkili bir şekilde düşmüştür, ancak yan etkiler açısından latanoprostun diğer prostaglandin analoglarına göre oküler tolerabilitesinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir(11).

Cantor ve arkadaşlarının glokomlu ve oküler hipertansiyonlu hastalarda bimatoprost ve travoprostu karşılaştırdıkları çalışmada, her iki ilaç ta GİB'i düşürmede etkili bulunmuş ama bimatoprostun etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen travoprostta göre daha fazla olduğu belirtilmiştir(12). Bimatoprost grubunda konjonktival hiperemi de en sık rastlanan yan etki olmuştur. Bimatoprost ve travoprostun karşılaştırıldığı bir başka yayında her iki ilaçta GİB'i etkin olarak düşürmüştür ve yine her iki ilaç Renkli Doppler Ultrasonografisinde sentral retinal arter kan akımında artışa neden olmuştur(13). Bizim çalışmamızda her iki ilaçta GİB'i anlamlı bir şekilde düşürmesine rağmen travoprost bimatoprostta göre göz içi basıncında daha fazla düşüş sağlamıştır ($p=0.063$). Benzer şekilde Özdemir ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da travoprost ve latanoprost, bimatoprostta göre daha fazla göz içi basıncı azalması sağlamıştır(14).

Oküler hipertansiyonlu ve PAAG'li zenci olgular üzerinde Noecker ve arkadaşlarının yaptığı ve bimatoprost ve travoprostun karşılaştırıldığı 3 aylık bir çalışmada, her iki ilaç ta göziçi basıncını etkili bir biçimde düşürmüştür. Ancak bimatoprost hasta grubunda %20 oranında GİB düşüşüne hastaların %85 'inde ulaşılırken, travoprost hasta grubunda bu oran %68'de kalmıştır (15).

Prostaglandin analogları ve prostamidlerin topikal kullanımları ile konjoktival hiperemi, kirpiklerde uzama, iris renginde değişiklik, baş ağrısı, kistoid makular ödem gibi çeşitli yan etkileri bildirilmiştir (11-20). Bunların içinde konjoktival hiperemi en sık görülen yan etki olarak bildirilmiştir(11, 12). Stewart ve arkadaşları sağlıklı bireylerde yaptıkları bir çalışmada, latanoprostun bimatoprost ve travoprostta göre daha az konjoktival hiperemiye neden olduğunu tespit edilmiştir (17). Bizim çalışmamızda da her iki grupta da konjoktival hiperemi yan etkilerini tolere edemeyen 2 hastanın 4 gözünde ilaç değişikimine gidilmek zorunda kalınmıştır.

Prostaglandin analogları iris melanositlerindeki melanogenezi uyarak iris pigmentasyonunu artırmakta ve iris renginde koyulaşmaya neden olmaktadır(20). Bizim takip ettiğimiz hasta grubunda iris renginde koyulaşmaya rastlanmadı ancak takip süremizin kısalığı ve hasta sayımızın azlığının yanında hasta popülasyonumuzda koyu renk gözlü hastaların büyük çoğunluğu oluşturması da iris pigment değişikliğinin minimal ölçülerde kalmasına neden olduğu olasılığını akla getirmektedir.

Prostaglandin analogları ve prostamid kullanımı ile birlikte kirpiklerde ve kapak civarındaki deride bulunan kıllarda uzama, sayıca artış ve pigmentasyon bildirilen bir diğer yan etkidir (11, 12, 18, 21). Kısa süreli tedavilerde bile bu etki gözlenebilmektedir . Prostaglandin analoglarının kıl folikülünün anagen dönemini uzatarak kirpiklerde uzamaya ve anagen/telogen oranını anagen faz lehine çevirerek kirpiklerin sayıca artışına neden olduğu düşünülmektedir (22). Bizde her iki hasta grubunda birer hastamızda kirpik uzamasına rastladık. Kirpik uzamalarını kantitatif olarak ölçmemekle birlikte hasta ve yakınlarının kirpiklerin belirgin şekilde uzadığının fark edildiği ve bunun kontrolü yapan hekim tarafından da gözlenmesi ile saptanmıştır.

Çalışmamızda travaprost ve bimatoprostun GİB'ı etkin biçimde düşürdüğü, travoprostun GİB düşürücü etkisinin daha fazla görünmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark taşımadığı (p>0.05), her iki grubunda yan etki ve tolere edilebilirlik açısından birbirine üstünlük sağlamadığı sonucuna vardık.

KAYNAKLAR

1. The AGIS Investigators . 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): Am J Ophthalmol 2000; 130: 429-40.
2. Goldberg I. Relationship between intraocular pressure and preservation of visual fields in glaucoma. Surv Ophthalmol 2003; 48: 3-7.
3. Weinreb RN, Toris CB, Gabelt BT, Lindsey JD, Kaufman PL. Effects of prostaglandins on the aqueous humor outflow pathways. Surv Ophthalmol 2002; 47: 53-64.
4. Eisenberg DL, Toris CB, Camras CB. Bimatoprost and Travoprost : a review of recent studies of two new glaucoma drugs. Surv Ophthalmol 2002; 47: 105-15.
5. Toris BC, Gabelt TB, Kauffman LP. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. Surv Ophthalmol 2008; 53: 107-120.
6. Liang Y, Woodward DF, Guzman VM, LI C, Scott DF et al. Identification and pharmacological characterization of the prostaglandin FP and FP receptor variant complexes. Br J Ophthalmol 2008; 154: 1079-1093.
7. Soltau BJ, Zimmerman TJ. Changing paradigms in the medical treatment of glaucoma. Surv Ophthalmol 2002; 47: 2-5.
8. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, Andrew R, Silver L, Weiner A, Mallick S, Dickerson J, Bergamini MVW, Robertson SM, Davis AA: The 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.
9. 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.
10. Cohen JS, Gross RL, Cheetmam JK, VanDenburgh AM, Bernstein P, Whitcup SM. Two -year double -masked comparison of bimatoprost with timolol in patients with glaucoma or ocular hypertension.Surv Ophthalmol 2004; 49: 45-52.
11. 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.
12. Cantor L, Hoop JS, Morgan L, WuDunn D, Catoria Y, The Bimatoprost- Travoprost Study Group. Intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost 0,003% and travoprost 0.004% in patients with glaucoma or ocular hypertension. Br J Ophthalmol 2006; 90: 1370-1373.
13. Alagöz G, Gürel K, Bayer A, Serin D, Çelebi S, Kukner S. A comparative study of bimatoprost and travoprost : effect on intraocular pressure and ocular circulation in newly diagnosed glaucoma patients. Ophthalmologica 2008; 222: 88-95.
14. Özdemir N, Özcan AA, Bilgiç E. Bimatoprost, Latanoprost, Travoprost'un Primer Açık Açılı Glokom Olguların-

- da Erken Dönem Yan Etkileri ve Göz İçi Basıncı Üzerine Etkinliği. *T. Oft. Gaz.* 2004; 33: 376-379.
15. Noecker R, Earl ML, Mundorf T, Silverstein SM, Phillips MP. Comparing bimatoprost and travoprost in black Americans. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(11): 2175-80.
 16. Akyol S, Köz ÖG, Yarangümeli A, Elhan Aİ, Kural G. Travaprost, Latanoprost ve bimatoprostun göz içi basıncı ve görme alanı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması: Ön çalışma. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi* 2006; 15(1): 18-24.
 17. Stewart WC, Kolkler AE, Stewart JA, Leech J, Jackson AL. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 314-320.
 18. Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, Tosti G. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 149-50.
 19. Wand M, Gaudio AR. Cystoid macular edema associated with ocular hypotensive lipids. *Am J Ophthalmol.* 2002 Mar; 133(3); 403-5.
 20. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002;47:162-75
 21. Wolf R, Matz H, Zalish M, Pollack A, Orion E. Prostaglandin analogs for hair growth: great expectations. *Dermatol Online* 2003; 9: 7.
 22. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 185-202.