

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TOPIKAL PROSTAGLANDİN ANALOGU KULLANIMINDA  
GÖZLENEN PERİOKÜLER DEĞİŞİKLİKLER**

**Dr. Melisa Zişan KARSLIOĞLU**

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. M. Banu HOŞAL**

**ANKARA**

**2012**

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Göz Hastalıkları Anabilim/Bilim Dalı**

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Topikal Prostaglandin Analogu Kullanımında Gözlenen Perioküler Değişiklikler ” başlıklı uzmanlık tezi incelenmiştir. Dr.Melisa Zişan KARSLIOĞLU’na ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

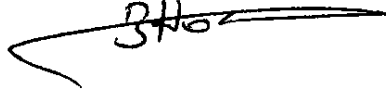
Tez Savunma Tarihi:07/05/2012

Doç.Dr.Banu HOŞAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Başkanı –Tez Danışmanı

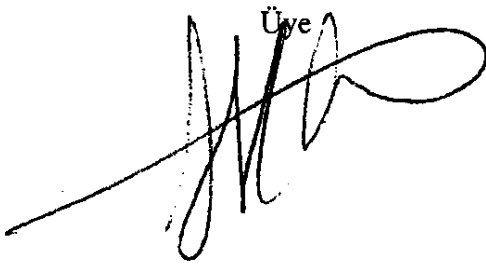


Prof.Dr.Kaan GÜNDÜZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

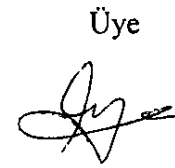


Prof.Dr.Oya TEKELİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye



## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim eğitim sürem boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli öğretim üyelerine,

Her türlü sorunumuzla ilgilenen, daha iyi hekimler olmamızın için tüm enerjisi ve heyecanıyla yorulmadan çalışan Anabilim Dalı başkanımız Prof.Dr.Figen BATIOĞLU'na,

Asistanlığımın başından beri bilgisi, becerisi ve hoşgörüsüyle yanımda olan tez danışmanım Doç.Dr.M.Banu HOŞAL'a,

Tezimin oluşturulmasında her türlü desteği veren glokom seksiyonu sorumlu öğretim üyesi Prof.Dr.O.TEKELİ'ye,

Biyoistatistik bölümü öğretim üyelerinden Yrd.Doç.Dr.S.Kenan KÖSE'ye, Dr.Beyza DOĞANAY'a ve Zeynep BIYIKLI'ya,

Eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım ve sağlam dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimiz tüm hemşireleri ve personeline,

Benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam, kardeşim, babaannem ve dedeme,

Ve uzmanlık eğitimim boyunca sıkıntılarımı her dönem anlayışla karşılayan en yakın arkadaşım Dr.Ali AÇIKALIN'a

Sonsuz Teşekkürlerimle...

Dr.Melisa Zişan KARSLIOĞLU

# İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PROSTAGLANDİN ANALOGLARI (HİPOTANSİF LİPİDLER).....	2
2.1.1. LATANOPROST .....	3
2.1.2. BİMATOPROST .....	4
2.2. GÖZ KAPAKLARI.....	6
2.2.1. CİLT VE CİLT ALTI DOKULAR .....	6
2.2.2. ORBİKÜLARİS KASI .....	6
2.2.3. ORBİTAL SEPTUM VE YAĞ DOKUSU .....	7
2.2.4. ALT VE ÜST KAPAK RETRAKTÖRLERİ .....	8
2.2.5. TARS .....	9
2.2.6. KONJONKTİVA .....	10
2.2.7. DİĞER DOKULAR .....	10
2.3. YAŞLANMAYLA GÖZLENEN PERİOKÜLER DEĞİŞİKLİKLER.....	12

3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	16
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA .....	32
6. SONUÇLAR.....	45
7. ÖZET .....	49
8. SUMMARY .....	52
9. KAYNAKLAR .....	54

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>PGF2<math>\alpha</math></b>	: Prostaglandin F 2 alfa
<b>PAAG</b>	: Primer açık açılı glokom
<b>Pex glokom</b>	: Pseudoeksfoliatif glokom
<b>OHT</b>	: Oküler hipertansiyon
<b>PF</b>	: Palpebral fissür
<b>KK</b>	: Kapak kıvrımı
<b>LF</b>	: Levator fonksiyonu
<b>SD</b>	: Standart deviasyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Fitzpatrick cilt tipi tayini anketi.....	18
---	----

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 4.1</b>	Topikal prostaglandin analogu kullanan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikler, glokom ve cilt tipine göre incelenmesi .....	23
<b>Tablo 4.2</b>	Topikal bimatoprost damla kullanan olguların kapak pozisyonu ve motilitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 4.3</b>	Topikal latanoprost damla kullanan olguların kapak pozisyonu ve motilitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması .....	24
<b>Tablo 4.4</b>	İzlem süresi sonunda topikal bimatoprost damla kullanan olguların perioküler değişiklikler açısından grup içi karşılaştırılması .....	26
<b>Tablo 4.5</b>	İzlem süresi sonunda topikal latanoprost damla kullanan olguların perioküler değişiklikler açısından grup içi karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4.6</b>	Topikal bimatoprost damla kullanan olgularda izlem süresi sonunda görülebilen perioküler pigmentasyon artışının cilt tipine göre dağılımı .....	28
<b>Tablo 4.7</b>	Topikal latanoprost damla kullanan olgularda izlem süresi sonunda görülebilen perioküler pigmentasyon artışının cilt tipine göre dağılımı .....	28
<b>Tablo 4.8</b>	Unilateral topikal bimatoprost damla kullanan hastaların tedavi alan ve almayan gözlerinin perioküler değişiklikler açısından karşılaştırılması .....	30
<b>Tablo 4.9</b>	Unilateral topikal latanoprost damla kullanan hastaların tedavi alan ve almayan gözlerinin perioküler değişiklikler açısından karşılaştırılması .....	31

# 1.GİRİŞ

Glokom, normal ya da yüksek göz içi basıncı ile birlikte optik sinirde ve görme alanında kalıcı harabiyete neden olan kronik ve ilerleyici bir nöropatidir. Progresyon gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü yüksek göz içi basıncıdır (1). Tedavide amaç bu harabiyetin önlenmesi ve progresyonun durdurulmasıdır.

Temel olarak glokomun birinci basamak tedavisinde tıbbi tedavi yerini korumaktadır. İlaç seçiminde amaç etkin, rahat temin edilebilen ve emniyet profili iyi olan ilacı kullanmaktır. Tıbbi tedaviyle hedeflenen, göz içi basıncının kontrol altına alınması, optik siniri oluşturan nöronların korunması ve hasta uyumunun sağlanmasıdır.

Oftalmoloji pratiğinde kullanılan topikal antiglokomatöz ilaçlardan prostaglandin analogları monoterapideki etkinlikleri, kullanım kolaylığı ve tek doz uygulanması nedeniyle oldukça sık tercih edilen ilaçlardır. Göz iç basıncını, aköz dışı akımını uveaskleral yol üzerinden arttırarak yaklaşık % 20-35 oranında düşürürler (2).

Literatürde prostaglandin analogu kullanımında görülen konjonktival hiperemi, heterokromi, hipertrikozis, perioküler pigmentasyon gibi yan etkilere oldukça geniş yer verilmiştir. Kapak pozisyonu ve motilitesi üzerine ise sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ayrıca son yıllarda 'prostaglandin ilişkili periorbitopati' başlığı altında orbita ve adneksiyel dokulardaki değişiklikler de yan etki olarak incelenmektedir.

Bu tez çalışmasında topikal prostaglandin analogu kullanımında gözlenen perioküler değişikliklerin prospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde daha önceden gösterilmiş yan etkilere ek olarak, ilaç kullanımının lakrimal drenaj sistemi ile ilişkisi de incelenmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. PROSTAGLANDİN ANALOGLARI (HİPOTANSİF LİPİDLER)

Glokom tedavisinde oküler anti hipertansif ajan olarak prostanoid kullanması fikri ilk olarak 1980'li yılların başında Camras ve Bitto isimli araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır (3). Daha sonra selektif prostanoid FP- reseptörü (prostaglandin F'e duyarlı) agonistleri latanaprost ve travoprost, ardından da bir prostamid analogu olan bimatoprost klinik kullanıma girmiştir (4).

Prostanoidler gözde konjonktivada, iriste, trabeküler ağda ve silier cisimde üretilerek hücre dışı lokal hormonlar olarak görev görürler. İronik olarak yüksek konsantrasyonlarda, göz içi basıncını inflamasyona neden olarak yükseltirler. Düşük miktarlarda ise uveaskleral dışı akımı arttırarak göz içi basıncını düşürürler. Bu dışı akımın mekanizması henüz tam olarak anlaşılammış olmakla beraber, silier kas gevşemesi ve silier kas ekstrasellüler matriksindeki yeniden düzenlenme (remodelizasyon) üzerinde durulmaktadır (5).

Prostaglandin analogları tedavideki etkinlikleri, tek doz uygulama şeması ile kullanım kolaylığı ve gün içi tansiyon okülerdeki dalgalanmaları etkin kontrol edebilmesi nedeniyle glokomun tıbbi tedavisinde oldukça sık tercih edilen ilaçlardandır (6).

Tedavi esnasında bu ilaçlara bağlı olarak göz kapakları ve çevresinde hiperpigmentasyon görülebilir. Genellikle bu pigmentasyon ilaç kullanımının kesilmesinden 1 ay sonra azalmaya başlar ve yaklaşık 4 ay içinde tamamen geri döner (7, 8).

Kirpiklerde de hiperpigmentasyon ve hipertrikozis oldukça sık görülen yan etkilerdendir (9) Hatta bu sebepten topikal bimatoprost, hipotrikozis tedavisinde de kullanıma girmiştir (10, 11).

Konjonktival hiperemi topikal prostaglandin analogu kullanımında en sık görülen yan etkidir. Bu etki, bir beta blokör grubu anti glokomatöz ilaç olan timolol

kullanan hastalar, latanoprost kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, latanoprost kullananlarda %31 oranında daha fazla görülmektedir (12). Schirmer testi performansında, göz yaşı kırılma zamanında ve goblet hücresi yoğunluğundaki azalma literatürde birçok çalışmada ortaya konmuştur (13, 14). Hayvan çalışmalarında da konjonktival fibroblastların etkilendiği ve matriks metalloproteinaz-3 enziminde bir artış olduğu gösterilmiştir (15, 16). Matriks metalloproteinaz-3 enzimi kollajen yıkımında görev alan ve özellikle konjonktivada yara iyileşmesi ile ilgili bir enzimdir.

Bu yan etkilere ek olarak topikal prostaglandin analogu kullanımında nöks herpes simpleks keratiti olguları da bildirilmiştir (17, 18). Bu etkinin tedaviye başladıktan sonra 8 gün ile 14 ay arasında ortaya çıktığı gösterilmiştir (19). Panktal epitelyal erozyonlar ve korneal psödodendritler de yan etki olarak raporlanmıştır (20).

Hastalar göz rengindeki kalıcı koyulaşma hakkında da bilgilendirilmelidir. İris hiperpigmentasyonu, melanositlerdeki tirozinaz aktivitesi artışı ile açıklanmıştır (21). Prostaglandin aracılı pigmentasyon en çok yeşil- kahverengi ya da ela renkli gözlerde ortaya çıkmaktadır.

### **2.1.1. LATANOPROST**

Latanoprost (Xalatan®) prostaglandin F<sub>2α</sub>'nın isopropil esteridir. Bir ön ilaçtır. Biyolojik aktivitesi kornedan penetre olurken uğradığı hidrolizasyonla ortaya çıkar. İris sfinkter kası ve silier cisimde oldukça yüksek oranda reseptörü gösterilmiştir. Oküler hipotansif etkisini, bu reseptörler aracılığıyla uveaskleral dışa akımı arttırarak gösterir. İntraoküler göz içi basıncını yaklaşık % 25-32 oranında azaltır. Göz içi basıncındaki azalma, ilk ilaç uygulamasını takiben yaklaşık 2-4 saat içinde görülmekte olup tepe etkiye yaklaşık 10-14 saat içinde ulaşılır. Göz içi basıncında maksimum düşüş ilaca başladıktan yaklaşık 6 hafta sonra elde edilir. İlaç kesildikten sonra ise 4-6 hafta boyunca vücutta etkisi devam eder (2, 22).

#### Yan etkileri

Teus ve ark. tarafından iris pigmentasyonunda diffüz ya da bölgesel değişiklik, iki yıllık bir takip sonunda, ilacı kullananların %70'inde bildirilmiştir (23). Chiba ve ark. ile Chou ve ark., açık kahverengi irise sahip Asyalı hastalarda yaklaşık %30-40 oranında artmış pigmentasyon kaydetmiştir (24, 25).

Kirpiklerde uzama, sayıca artış (özellikle alt göz kapağında) ve kalınlık artışı görülebilmektedir (26). Poliosis ilk olarak 2004 yılında Chen ve ark. tarafınca yan etki olarak tanımlanmıştır (27). Kirpik pitozu ise literatürde tek bir olgu şeklinde yer almaktadır (28).

Latanoprost kullanımına bağlı perioküler pigmentasyon ilk olarak Wand ve arkadaşları tarafından literatüre kazandırılmıştır (7). Herndon ve ark. bu etkinin ilaç kullanımına başlandıktan sonra ilk üç ay içinde ortaya çıktığını bildirmiştir (29).

### **2.1.2. BİMATOPROST**

Bimatoprost (Lumigan®) diğer prostaglandin analoglarından farklı olarak bir sentetik prostamid analogudur. Perioküler dokulara transkonjontival yol ile penetre olur. Bimatoprostta duyarlı reseptörler silier cisim düz kasında bulunur (30, 31). Hem trabeküler dışa akımı (%35) hem de uveaskleral dışa akımı (%35) arttırarak göz içi basıncını % 27-33 oranında düşürür. Göz içi basıncındaki azalma, ilk ilaç uygulamasını takiben yaklaşık 2-4 saat içinde görülmekte olup tepe etkiye yaklaşık 10-14 saat içinde ulaşılır. Göz içi basıncında maksimum düşüş ilaca başlandıktan yaklaşık 6 hafta sonra elde edilir. İlaç kesildikten sonra ise 4-6 hafta boyunca vücutta etkisi devam eder (2, 22, 32).

#### Yan etkileri

Bimatoprost kullanan hastaların yaklaşık yarısında hafif konjontival hiperemi görülmektedir. Bu hiperemi genellikle geçicidir ve intraoküler inflamasyon ile ilişkili

değildir. Mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte nitrik oksit (NO) üretimine bağlı bir vazodilatasyon olabileceği düşünülmektedir (33).

Diğer bir sık görülen yan etki kirpiklerde uzama, kalınlaşma ve sayıca artıştır. Bu etki ilaç kesildikten sonra da (14 aya kadar) devam etmektedir (34). Hayvan kıl foliküllerinde yapılan çalışmalar prostaglandin F2 $\alpha$  analoglarının ciltteki uyarıcı etkisini ispatlamıştır (35). İlacın damlatılması esnasında cilt-damla ilişkisinin azaltılmasıyla, kirpiklerin uzamasında ve perioküler cilt hiperpigmentasyonunda azalma görülmüştür (36).

İris renginde koyulaşma stromal melanositlerdeki melanozomların artışından kaynaklanmaktadır. Melanosit sayısında artış olmamaktadır (37). Ela ya da kahverengi irislerde, açık renk gözlülere oranla daha fazla pigmentasyon artışı görülmektedir. Bu kalıcı renk değişikliği tipik olarak tedavinin ilk yılında ortaya çıkmakta ve tedavi uzadıkça artarak devam etmektedir (32).

Bimatoprost bağılı perioküler hiperpigmentasyon görülebilmektedir. Dermal melanositlerde melanozom artışından kaynaklanan bu hafif pigmentasyon artışının, ilaca ara verildikten sonra gerilediği gösterilmiştir (37, 38).

Son yıllarda bimatoprost kullanımında görülen periorbital değişiklikler de, literatürde yan etkiler arasında sayılmaktadır. Periorbital yağ atrofisine bağılı relatif enoftalmus, üst kapak sulkusunda derinleşme, dermatoşalaziste gerileme ve alt kapak dolgunluğunun (konveksitesinin) kaybı izlenebilmektedir (39).

Afakik ve arka kapsülü yırtılmış psödoafakik hastalarda kistoid makula ödemi yönünden prostaglandin kullanımından kaçınılması gerektiği literatürde vurgulanmaktadır. Ayrıca prostaglandin kullanımına bağılı gelisen nadir bilateral optik disk ödemi olguları da bildirilmiştir. Sınırlı sayıda olgu ile yapılan insan çalışmalarında da bimatoprostun herpes simpleks keratitinde reaktivasyona neden olduğu gösterilmiştir (17, 40, 41).

## 2.2. GÖZ KAPAKLARI

Göz kapaklarını aşağıdaki 7 tabakaya ayırarak değerlendirmek uygundur;

1. Cilt ve cilt altı dokular
2. Orbiküler kas
3. Orbital septum ve yağ dokusu
4. Alt ve üst kapak retraktörleri
5. Tars
6. Konjonktiva
7. Diğer dokular

(42, 43)

### 2.2.1. CİLT VE CİLT ALTI DOKULAR

Göz kapağı cildi vücudun en ince tabakasıdır. Cilt altı yağ dokusu içermez. Üst ve alt kapak cildinin pretarsal kısmı alt dokulara sıkı, preseptal kısmı ise gevşek olarak bağlanmıştır.

Üst kapak cilt kıvrımı levator kası aponevrozunun orbiküler kas lifleriyle bağlantısı sonucu oluşur. Irksal farklılıklar kapak kıvrımı yeri için belirleyicidir. Kadınlarda kapak kıvrımı üst kapak kenarından 9-12 mm yukarıda yer alırken erkeklerde kıvrım 4-7 mm yukarıdadır. Alt kapak cilt kıvrımı ise üst kapağa göre daha az belirgindir.

### 2.2.2. ORBİKÜLARİS KASI

Orbikülaris kası göz kapağının ana protraktör kasıdır. Kafa çiftlerinden 7. kranial sinir tarafından innerve edilir ve kontraksiyonuyla kapak aralığı daralır. Fizyolojik ve anatomik olarak *pretarsal*, *preseptal* ve *orbital* olmak üzere üç kısma ayrılır. Palpebral ( pretarsal ve preseptal) kısım istemsiz kapak hareketleri yani göz

kırpma ile ilişkilidir. Orbital kısım ise kuvvetli kapak kontraksiyonundan sorumludur.

Alt ve üst kapak pretarsal kasları dış kantal tendondan başlar ve medialde ikiye ayrılır. Arka lifler arka lakrimal kreste yapışarak iç kantal tendonun posterior kısmını, ön lifler ise iç kantal tendonun yüzeysel kısmını oluşturur. Ayrıca orbikular kasın pretarsal kısmının arka yapışma yeri her iki kanalikülü çevrelediğinden her göz kırpma hareketiyle punktumlar içe doğru yer değiştirir.

Orbikularis kasın orbital kısmı iç kantal tendonun ön yüzünden ve bunu çevreleyen periosttan başlar ve zigomatik kemik üzerine devam eder (44, 45).

### **2.2.3. ORBİTAL SEPTUM VE YAĞ DOKUSU**

Orbital septum, üst ve alt orbita kenarı periostundan köken alan çok tabakalı ince fibröz bir dokudur. Üst kapakta levator aponevrozu ile gevşek olarak birleşir. Asyalı olmayan kişilerde bu seviye tarsın üst kenarının yaklaşık 2-5 mm üzerindedir. Alt kapakta ise orbital septum kapsülopalpebral fascia ile alt tars kenarında ya da hemen altında birleşir. Orbital septum, göz kapakları ve orbita arasında anatomik bir engel oluşturur.

Orbital yağ dokusu, anatomik, biyolojik ve kimyasal içeriği açısından değerlendirildiğinde intrakonal ve preaponörotik olmak üzere ikiye ayrılır (46, 47). İntrakonal yağ dokusu orbital kaviteyi doldurur, ekstraoküler kasları çevreler. Preaponörotik yağ dokusu ise septumun hemen arkasında, üst kapakta levator aponevrozunun; alt kapakta ise kapsülopalpebral fasianın önünde yer alır ve anatomik olarak kompartmanlara ayrılmıştır (48).

Literatürde pek çok çalışmada bu anatomik farklılıklar incelenmiştir (49-51). Üst kapakta preaponörotik yağ dokusu lateralde lakrimal gland bulunduğundan santral ve nazal olmak üzere iki parçadan oluşur. Alt kapakta ise nazal, santral ve temporal olmak üzere üç parça bulunur. Bu yağ pakeleri ince fibröz septalar ile birbirlerinden ayrılmıştır.

Sires ve ark. tarafından preaponörotik yağ dokusunda beta-karoten ve lutein içeriğinin nazal yağ dokusuna oranla dört kat daha yüksek olduğu spektral ve kromatografik analizler ile gösterilmiştir (47, 52). Kabaca, beyazımsı nazal yağ dokusu, intrakonal orbital yağ dokusu ile benzer görünümdeyken; daha yüksek karotenoid içeriğinden ötürü sarımsı olan preaponörotik (santral) yağ dokusu, vücudun diğer bölgelerinde bulunan yağ dokusu ile benzerdir. Embriyolojik kökenlerinde de farklılık mevcuttur. Nazaldeki yağ dokusunun diğer orbita bağ dokusu elemanları gibi nöral krest hücrelerinden köken aldığı gösterilmiştir (53). Üzerinde doğrudan çalışılmamış olsa da santral yağ dokusunun ise vücudun diğer bölgelerindeki yağ dokusu gibi mezodermal kaynaklı olduğu kabul edilmektedir.

Yaşlanmayla birlikte hem alt hem üst orbital septumda zayıflama görülür. Septumdaki incelme, orbikülaris kasında gevşeme ile beraber yaşanan göz kapaklarında orbita yağ dokusunun öne doğru fitiklaşmasına katkıda bulunur (54).

#### **2.2.4. ALT VE ÜST KAPAK RETRAKTÖRLERİ**

Üst kapak retraktörleri; levator kası, aponevrozu ve superior tarsal kas yani Müller kasıdır. Alt kapakta ise kapsülopalpebral fascia ve inferior tarsal kas retraksiyon görevini yapar.

##### *Üst kapak retraktörleri*

Levator kası, orbita apeksinde, sfenoid kemiğin küçük kanadının periostundan, Zinn halkasının hemen üzerinden köken alır. Kas kısmı yaklaşık 40 mm, aponevrozu ise 14-20 mm uzunluğundadır. Levator kasının aponevroza dönüştüğü yer Whitnall ligamanı olarak isimlendirilir. Bu ligaman, levator kasının ön orbital açıklığa yaklaştığında fasial kollajenlerin yoğunlaşmasına bağlı oluşur. Üst göz kapağı ve üst orbita dokuları için askı görevi görür. Ayrıca levator kompleksi için hareket destek noktasıdır. Bu ligamanın alt göz kapağındaki analogu ise Lockwood ligamanıdır.

Levator kasının innervasyonu 3. kranial sinirin üst dalı tarafından sağlanır. Bu dal ayrıca üst rektus kasını da uyarır (55, 56).

Süperior tarsal kas olarak bilinen Müller kası, levator aponevrozunun altında yaklaşık Whitnall ligamanının seviyesinden, tars üst sınırının 12-14 mm yukarısından köken alır. Sempatik sinir sistemi tarafından uyarılır. Üst göz kapağında yaklaşık 2 mm'lik bir elevasyon sağlar. Horner sendromu gibi sempatik sinir sisteminin tutulduğu durumlarda görülen hafif pitozun sebebi bu kasın sağlıklı fonksiyon görememesidir.

#### *Alt kapak retraktörleri*

Alt kapakta üst kapaktaki gibi ayrı bir retraktör kas yoktur. Alt rektus kas kılıfından ayrılan ince bir fibröz bant, alt oblik kasını içine alacak şekilde ikiye ayrılır, daha sonra birleşerek Lockwood ligamanını oluşturur. Alt kapak yarısına doğru, eşlik eden inferior tarsal kas ile ilerler. Gözün aşağı bakışında görülen alt kapak hareketinin nedeni bu bağlantılardır. İnférieur tarsal kas, üst kapaktaki Müller kasının; kapsülopalpebral fascia ise levator aponevrozunun alt kapaktaki karşılığıdır.

### **2.2.5. TARS**

Tars, göz kapağı iskeletini oluşturan yoğun bağ dokusundan meydana gelmiş bir plakadır. Kapak kenarının stabilitesini sağlar. Yüksekliği üst göz kapağında vertikal olarak 10-12 mm iken, alt göz kapağında maksimum 4 mm boyutundadır. Tarsal plakalar medialde ve lateralde kantall tendonlar aracılığıyla periosta sıkıca bağlıdır. Kantall tendonlara yaklaştıkça genellikle 1 mm kalınlaşır ve yuvarlaklığını kaybederek sivrileşir. Yaşlanmayla beraber medial ve lateral destekleyici tendonların gerilmesiyle tarsal plakalar horizontal olarak yer değiştirebilir (42).

Tars dokusu içerisinde sebasöz salgı yapan tarsal ya da meibomian bezler bulunur. Bu bezlerin salgı kanallarının açılma yeri, örten cildin çok katlı yassı epiteli ile konjonktiva epitelinin sınırında bulunur.

## 2.2.6. KONJONKTİVA

Konjonktiva, non-keratinize yassı epitelden oluşur. Göz kapaklarının arka tabakasını teşkil eder. Müsin salgılayan goblet hücreleri ve aksesuar göz yaşı bezlerini (Wolfring ve Krause) içerir. Bu yardımcı göz yaşı bezlerinden oluşan sekresyon bazal göz yaşı sekresyonunu oluşturur.

## 2.2.7. DİĞER DOKULAR

### *İç ve dış kantal tendonlar*

Kapak aralığının şekli kantal tendonların tarsal plakalarla olan sıkı birlikteliği aracılığıyla sağlanır. İç kantal tendon ön ve arka lakrimal krest olmak üzere iki farklı yerden köken alır. Hemen lakrimal kese temporalinde tekrar birleşir ve daha sonra tekrar üst ve alt tarsal plakalara yapışmak üzere ayrılır. Dış kantal tendon lateral orbital tüberkülden başlar, iki kola ayrılarak üst ve alt kapak tarsına yapışır. Dış kantal açı iç kantal açığa göre 2 mm daha yukarıdadır. Bu da normal yatay kapak aralığına medialden laterale doğru hafif yukarı meyilli bir görünüm kazandırır.

### *Kapak kenarı*

Kapak kenarı, konjonktivanın mukozal yüzeyinin, orbikülaris kası sınırının ve kütanöz epitelin oluşturduğu birleşkedir. Kenar boyunca kirpikler ve salgı bezleri oküler yüzeyi koruma amacıyla yer alır. Kapak kenarındaki mukokütanöz bileşke sıklıkla yanlış olarak gri çizgi diye adlandırılır. Gerçek gri çizgi meibomius bezleri açıklıkları ile kirpikler arasında uzanan damarsız ince bir oluk şeklindedir. Bu hat kirpik foliküllerinin arkasında kalan pretarsal orbikülaris liflerinin (Riolan kası) üzerindedir. Gerçek mukokütanöz bileşke ise meibomius bezi orifislerinin arkasında kalır.

Horizontal kapak aralığı yaklaşık 30 mm uzunluğundadır. Kapak kenarının büyük bir bölümünü *silier kenar* oluşturur. Punktumlardan mediale doğru kirpik folikülleri olmadığından inceldir. Normalde tüm kapak kenarı globa rahatlıkla temas eder (45).

### *Kirpikler*

Üst kapakta ortalama 100, alt kapakta ise 50 kirpik bulunur. Kirpikler genellikle kapağın ön lamellasında, tarsal plakanın hemen önünde 2 ila 3 düzensiz sıra şeklinde yer alır. Karünkülde de birkaç kirpik bulunabilir.

### *Meibomius bezleri*

Tars içine yerleşmiş olan bu salgı bezleri, üst kapakta yaklaşık 25, alt kapakta 20 tanedir. Gestasyonun ikinci ayında kirpikler ve meibomius bezleri ortak bir pilosebasöz birimden farklılaşır.

### *Damarsal yapı*

Göz kapakları internal ve eksternal karotis damarları arasındaki anastomozlardan köken alan palpebral arterin sağladığı zengin damarsal yapıya sahiptir. Arteriyel beslenme iki ana sistemden sağlanır. Birinci sistem oftalmik arter ve bunun kolları olan supraorbital ve lakrimal arterden oluşur. İkincisi ise eksternal karotis arterin dalları olan angüler ve temporal arterlerdir. Bu iki sistem arasında yoğun kollateral ağ vardır. Üst ve alt kapaktaki anastomozlar kapakların marjinal ve periferik damar arkadını oluşturur. Üst kapaktaki marjinal damar arkadı kapak kenarının 2 mm yukarısında, tarsın önünde kirpik foliküllerine komşu olarak yerleşmiştir. Periferik damar arkadı ise tarsın üzerinde, levator aponevrozu ile Müller kası arasında uzanır. Alt kapakta ise alt tarsal sınıra yakın, kapak kenarından yaklaşık 2-4 mm aşağıda genellikle tek arteriyel arkad bulunur.

Venöz drenaj da pretarsal ve posttarsal olmak üzere ikiye ayrılır. Pretarsal venler medialde angüler vene, lateralde yüzeysel temporal vene boşalırlar. Posttarsal venler ise orbital venlere drene olur.

Lenfatik akım ise medialde submandibüler lenf bezlerine, lateralde ise önce yüzeysel preauriküler lenf bezlerine, daha sonra da derin servikal lenf bezlerine boşalır.

## *Sinirler*

Göz kapaklarının duyusunu 5. kranial sinir olan trigeminal sinirin 1. ve 2. dalları, sırasıyla oftalmik ve maksiller sinir alır. Üst kapakta oftalmik sinirin alt dalları supratroklear, infratroklear, supraorbital ve lakrimal sinir; alt kapakta maksiller sinirin alt dalı infraorbital sinir dağıldığı bölgeyi innerve eder.

### **2.3. YAŞLANMAYLA GÖZLENEN PERİOKÜLER DEĞİŞİKLİKLER**

Yaşlanmayla beraber insan cildinde oluşan involüsyonel değişiklikler iç ve dış faktörler tarafından meydana gelir (57). İç faktörler sonucu oluşan yaşlanmada ana nedenler kronolojik yaş artışıyla değişen hormonal denge ve kişinin genetik potansiyelidir. Dış faktörler ise sigara, güneş, beslenme, yer çekimi gibi çevresel nedenler şeklinde sıralanabilir (42). Moleküler düzeyde cildin yaşlanmasının ana nedeni olarak dermis ekstrasellüler matriksinin esas yapısal bileşeni olan tip I kollajen seviyesinin azalması gösterilmiştir. Kırışıklıklar yüzde ve vücudun diğer bölgelerinde (boyun, el, ayak gibi) oluşur. Periorbital kırışıklar yüzdeki yaşlanmanın en erken işaretleridir (58).

Kronik güneş ışığı maruziyeti sonucunda ciltte kırışıklıklar, solgunluk, kabalık ve noktasal hiperpigmentasyon meydana gelir. Histolojik olarak incelendiğinde dermal hasar; artmış elastotik dejeneratif değişiklikler, kollajen kaybı, fibroblastlarda sayı ve hacim kaybı ile proteoglikan artışı ve mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu sonucu oluşur. Ayrıca ileri aşamalarda displazi ve sitolojik atipiye dönüşebilecek düzensiz epidermal kalınlaşma izlenebilir (59).

Yüz yaşlandıkça yumuşak doku bileşenleri yer çekimi etkisiyle aşağıya doğru yer değiştirirken kemik dokuda da kütleli azalma izlenir. Cilt atrofisi, subkutan yağ dokusu kaybı ve fasiyal yağ pakelerinde azalma 'sarkmış yüz' fenomenini oluşturur (42).

Periorbital bölge, yaşlanma işaretlerinin yüzde ilk görüldüğü yerdir. Kaş pitozu, dermatoşalazis ve orbital sulkusun nazojugal kıvrımında belirginleşme yorgun ya da yaşlı görünüme katkıda bulunur. Alt göz kapağı yağ dokusunun öne

doğru yer değiştirmesi ile göz altı torbaları; st göz kapağı santral yağ dokusunda hacim kaybı ve nazal yağ dokusunda rölatif belirginleşme ile orbital sulkusta belirginleşme periorbital bölgede meydana gelen diğer involsyonel değişikliklerdir.

Çoğu insanda kaşlar st orbital rimin yukarısında bulunur. Genellikle kadınlarda erkeklere oranla daha yüksekte ve daha kıvrımlıdır. Zamanla elastik doku kaybı ile alın cildindeki involsyonel değişiklikler alında ve kaşlarda sarkmaya neden olur. Kaş seviyesinin st orbital rimin altına düşmesi durumu kaş pitozu olarak adlandırılır. Sıklıkla dermatoşalazise eşlik eder ve periorbital bölgedeki yaşlanma görünümüne katkıda bulunur (42).

Dermatoşalazis, göz kapağındaki cilt fazlalığı anlamına gelir ve sıklıkla orbital yağ dokusunun öne doğru yer değiştirmesi ya da prolapsusu (steatoblefaron) ile birlikte görülür. Daha çok yaşlı insanlarda görülse de orta yaşlı kişilerde de özellikle ailesel yatkınlık varlığında görülebilir. st göz kapaklarının dermatoşalazisi göz çevresinde ağırlık hissi, kaş ağrısı, görme aksına kirpiklerin düşmesi ve sonuç olarak görme alanında üstten daralmaya neden olur. Eşlik eden kaş pitozu varlığında bu Őikayetlerde artış gözlenir. Alt göz kapağının dermatoşalazisi ise yakın okuma esnasında rahatsızlık yaratacak kadar cilt fazlalığı ve prolabe olmuş yağ dokusu mevcudiyeti olmadıkça, kozmetik bir sorundur (42).

Yüz cildi ve yumuşak dokulardaki değişimlere benzer olarak yüz kemiklerinde de yaşlanmayla değişiklikler oluşur (60). Shaw ve Kahn yaşla birlikte kemik hacminde genel bir azalma olduğunu glabellar ve maksiller aıllardaki azalma üzerinden göstermiştir. Supraorbital kemik hacmindeki kaybın kaş pitozu ve st göz kapağındaki okme görünümüne katkıda bulunduğunu da vurgulamıştır (61).

Yaşlanmayla beraber görülen orbital yağ fitiklaşması ilk olarak Sichel tarafından 1844 yılında bildirilmiştir (62). Fakat bu fitiklaşmanın meydana gelişi ve yaşlanmayla ilişkisi net olarak ortaya henüz konulamamıştır. Castanares ise yaşlanmayla görülen alt göz kapağındaki değişiklikleri ‘intraorbital yağ fitiklaşması’ Şeklinde tariflerken orbital fasia ya da kaslarda bir defekt varlığından söz etmiştir. Bu aşırı yağ dokusunun çıkarılabileceğini ne sürmüştür (63). Fakat daha sonra başka yazarlarca orbital yağ dokusunun yaşla azaldığı savunulmuştur (64).

Alt göz kapağındaki ‘torbalanma’ ise ilk olarak 1973 yılında Putterman ve Urist tarafından kapsülopalpebral fasianın orbital septumdan ayrılması ve yağ dokusunun göz kapağına ilerlemesinin gösterilmesiyle ortaya atılmıştır (65). Yıllar içerisinde orbitomalar ligamanın gevşemesi sonucu orbita yağ dokusunun öne doğru yer değiştirmesiyle bu torbalanmanın oluştuğunu savunan çalışmalar yayınlanmıştır (66, 67).

Bir diğer kabul gören görüş ise globun aşağı doğru yer değiştirmesi sonucu inferior orbita yağ dokusuna olan kompresyondur. Pek çok çalışmada yaşlanmayla beraber lateral kantal tendonda görülen uzamanın globun aşağı doğru kaymasına neden olduğu gösterilmiştir (64, 68, 69).

Zaman içerisinde ilerleyici yağ hiperplazisi ya da hipertrofisi ile ödeme bağlı şişme, orbital septumda zayıflama sonucu öne doğru fitiklaşma veya globun aşağı doğru kayması sonucu öne doğru yağ fitiklaşması şeklinde çeşitli görüşler ortaya atılmıştır (70).

Chen ve ark. tarafından yapılmış bir bilgisayarlı tomografi aracılı çalışmada alt göz kapağı yağ fitiklaşması sürecinin hayatın üçüncü dekadıyla başladığı ve yaklaşık 70 yaşa kadar devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada göz küresinin pozisyonunun bu fitiklaşmadan etkilenmediğine dikkat çekilmiştir (71).

Üst göz kapağı yağ dokusu ise üst oblik kasının tendonu ile bölünerek, nazal ile preapönrotik (santral) olmak üzere ikiye bölüme ayrılır. Bu yağ pakeleri arasında dış görünümde bile dikkati çeken farklılıklar, içerdikleri farklı karotenoid miktarı ile kimyasal bileşenlere ve embriyolojik faktörlere dayandırılmıştır (46). Korn ve ark. tarafından insan orbita yağ dokusundan alınan kök hücrelerde nöral-krest kök hücre işaretleyicisinin nazal yağ dokusu hücrelerinde iki kat daha yüksek konsantrasyonda olduğu ortaya konmuştur (52). Kök hücre açısından daha zengin olduğundan, zamanla santral yağ dokuda görülen involüsyon, nazal yağ dokusunda görülmemektedir (72).

Yaşlanmayla beraber bir yandan santral yağ pakelerinde hacim kaybının üst göz kapağı sulkusunu derinleştirilmesi diğer yandan nazal yağ pakelerinde görülen rölatif belirginleşme yukarıda da değinilen embriyolojik farklılıklar ile açıklanmaya

alışılmıştır (73). Fakat bu alanda daha fazla hücresel ve moleküler düzeyde yapılacak çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mayıs 2009 ile Şubat 2011 tarihleri arasında Glokom servisi tarafından primer açık açılı glokom, pseudoeksfoliatif glokom ya da oküler hipertansiyon tanısı alarak topikal bimatoprost (Lumigan®) ya da latanoprost (Xalatan®) göz damlası başlanan hastalar Oküloplastisi servisine yönlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uyan toplam 43 hasta, 26 sağlıklı kontrol olmak üzere 69 kişinin toplam 121 gözü prospektif olarak incelendi.

Tez çalışmasına dahil edilmeme kriterleri; daha önce herhangi bir nedenle prostaglandin analogu kullanımı, göz kapakları ve çevresini pigmentasyon açısından etkileyen herhangi bir dermatolojik hastalığın varlığı, göz kapakları üzerinde kapak hareketini zorlaştıran, ağırlaştıran, sağlıklı ölçüm alınabilmesine engel olan kitle ya da tümör (papillom, kütanöz horn...vs) varlığı ile önceden geçirilmiş fasial sinir paralizi ve dakriosistorinostomi cerrahisi olarak belirlendi.

Sağlıklı gönüllü katılımcıların ve ilaca başlamadan önce tüm hastaların palpebral fissür, kapak kıvrımı ve levator fonksiyonu bir cetvel aracılığıyla aynı araştırmacı tarafından ölçüldü. Sulkus muayenesinde asimetri mevcutsa not edildi. Perioküler pigmentasyon, hipertrikozis, iriste pigmentasyon artışı, poliozis ve konjonktival hiperemi takip süresi boyunca her kontrol vizitinde var/yok şeklinde kaydedildi. Yakın plan yüz fotoğrafları aynı kamera ile aynı araştırmacı tarafından çekildi (Sony Cyber-shot DSC-W180, 10.1 megapiksel, optik zoom 3x). Perioküler değişiklikler açısından tüm katılımcılar hangi gruba dahil olduklarını bilmeyen ikinci bir araştırmacı tarafından da değerlendirildi.

Perioküler pigmentasyon bildiriminde bulunan birçok çalışmada cilt tipi tayinine yönelik herhangi bir sınıflama yapılmamış olup, bu tez çalışmasında buna yönelik katılımcılara 'Fitzpatrick Skin-Type Chart' anketi uygulandı (Şekil 1). Soru-cevap yöntemiyle genetik yatkınlık, güneş ışığına reaksiyon ve bronzlaşma alışkanlıkları sorgulandı. Her soruya 0-4 arasında değişen puanlarda alternatif yanıt içeren ankette, verilen cevabın puanına göre toplam skor hesaplandı. Ankete göre

katılımcıların cilt tipi, altı farklı cilt tipi arasından belirlendi. Sınıflandırmada kullanılan skor aralığı Tip I için 0-7, Tip II için 8-16, Tip III için 17-24, Tip IV için 25-30 ve Tip V-VI için 30 üzeri idi.

Daha önce literatürde üzerinde fazla çalışılmamış olan topikal prostaglandin analogu kullanımı ile lakrimal drenaj sistemi arasındaki ilişkiyi inceleme amaçlı hastalara her kontrol vizitinde lakrimal sistem lavajı yapıldı. Alt göz kapağı laterale çekilerek künt bir lakrimal kanül ile alt kanaliküle girildi. Gerekli olgularda punktum dilatatörü ile punktum dilatasyonu yapıldı. İşlem esnasında verilen irrigasyon sıvısının burna geçişi oluyorsa lavaj ‘açık’, burna geçişi olmuyorsa lavaj ‘tıkali’ olarak not edildi.

Tüm katılımcılar hemen tedavi öncesinde ve tedavinin 1, 3, 6 ve 12. ayında muayene edildi. Her kontrol muayenesinde palpebral fissür, kapak kıvrımı, levator fonksiyonu ölçüldü. Lakrimal sistem lavajı ve üst kapak sulkus simetri değerlendirilmesi yapıldı. Perioküler pigmentasyon, hipertrikozis, iriste pigmentasyon artışı, poliozis ve konjonktival hiperemi varlığı kaydedildi. Yakın plan yüz fotoğrafları çekildi. Sağlıklı kontrol grubuna lakrimal sistem lavajı yapılmadı.

Anti-glokomatöz tedaviyi bir gözüne alan hastaların diğer gözü kontrol grubunun bir kısmını oluştururken; iki gözüne de ilaç kullanan hastalarda kontrol grubu, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı gönüllü katılımcılardan oluşturuldu.

Tüm hasta katılımcılara bu tez çalışmasının Glokom servisinde aldıkları tıbbi tedaviyi etkilemeyeceği, tedavinin etkinliğine yönelik tüm kontrollerin Glokom servisinde devam edeceği, gerekli görüldüğünde tedavilerinin değiştirilebileceği ve istedikleri zaman çalışmayı terk edebilecekleri anlatıldı.

Şekil 1. Fitzpatrick cilt tipi tayini anketi

### GENETİK YATKINLIK

SORULAR-PUAN	0	1	2	3	4
<b>GÖZ RENGİNİZ</b>	açık mavi, gri, yeşil	mavi, gri, yeşil	mavi	koyu kahverengi	koyu kahverengi-siyah
<b>DOĞAL KIL RENGİNİZ</b>	kum rengi, kızıl	sarı	kestane, koyu sarı	koyu kahverengi	siyah
<b>DOĞAL CİLT RENGİNİZ</b>	kızıl	açık	açık sarı	açık kahverengi	koyu kahverengi
<b>VÜCUDUNUZDA ÇİL, - BEN SAYISI</b>	çok fazla sayıda	çok sayıda	ortalama sayıda	seyrek	yok

### GÜNEŞ IŞIĞINA REAKSİYON

SORULAR-PUAN	0	1	2	3	4
<b>UZUN SÜRE GÜNEŞTE KALDIĞINIZDA</b>	Ağrılı kızarma, kabarma, soyulma	Kabarma ve soyulma olur	Nadiren kızarıklık ve kabarma olur	Nadiren yanık olur	Hiç Etkilenmez
<b>CİLT RENGİNİZ NASIL DEĞİŞİR</b>	Hiçbir zaman bronzlaşmaz	Zor bronzlaşır	Ortalama bronzlaşır	Kolay bronzlaşır	Hemen değişir
<b>GÜNEŞTE CİLT RENGİNİZ</b>	Asla ,hiç değişmez	Nadiren değişir	Bazen değişir	Sıklıkla değişir	Hemen değişir
<b>YÜZÜNÜZÜN GÜNEŞE REAKSİYONU</b>	Çok hassas, hemen tepki verir	Hassas	Normal tepki verir	Çok dirençli, zor tepki verir	Hiç tepki vermez

**Şekil 1.** Fitzpatrick cilt tipi tayini anketi (devam)

**BRONZLAŞMA ALIŞKANLIKLARI**

<b>SORULAR-PUAN</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>EN SON NE ZAMAN GÜNEŞLENDİNİZ (SOLARYUM,KREM..)</b>	3 aydan daha önce	2-3 ay önce	1-2 ay önce	1 aydan daha önce	2 haftadan daha önce
<b>UYGULAMA ALANI GÜNEŞE MARUZ KALDI MI?</b>	Hayır kalmadı	Çok seyrek	Bazen kaldı	Sıklıkla	Evet her zaman

### 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler Mann-Whitney U testi, Pearson'un Ki-kare veya Fischer'in Kesin Sonuçlu Ki-kare testi ile değerlendirildi.

Zaman içerisinde, ikiden fazla zaman olduğunda, var/yok karşılaştırması için Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi kullanıldı.  $p < 0.025$  ve  $p < 0.008$  değerleri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Her kontrol muayenesinde ölçülen palpebral fissür, üst göz kapağı kıvrımı ve levator fonksiyonu değerlerindeki zaman içindeki değişim (grup-zaman etkileşimi) mikst etkili Anova testi kullanılarak analiz edildi. Bu yöntemle göre istatistiksel bir model oluşturuldu ve çalışmanın verileri bu modele uyarlanmak suretiyle, düzeltilmiş ortalamalar (least square means) ve  $\pm$  standart hata verildi.  $p < 0.05$  değeri için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Çalışmamızda 43 hasta, 26 sağlıklı olmak üzere 69 katılımcının 121 gözü prospektif olarak 3 grup altında incelendi. Topikal bimatoprost damla kullanan 21 hastanın 35 gözünden grup 1; latanoprost kullanan 22 hastanın 34 gözünden grup 2 oluşturuldu. Grup 3 ise kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 26 sağlıklı katılımcının 52 gözünü içermekteydi.

Grup 1’de hastaların yaş ortalaması  $63.9 \pm 9.3$  (46-78) olarak, grup 2’de  $58.1 \pm 11.6$  (37-76) olarak hesaplandı. Kontrol grubu olan grup 3’te ise ortalama yaş  $59.1 \pm 10.6$  (40-79) idi. Mann-Whitney U testine göre gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen toplam 69 kişinin 40’ı (%58) kadın, 29’u ise (%42) erkek idi. Gruplar arası dağılıma bakıldığında grup 1’de bulunan 21 hastanın 12’si (%57.1) kadın, 9’u (%42.9) erkek; grup 2’de toplam 22 hastanın 12’si (%54.5) kadın, 10’u (%45.5) erkek idi. Kontrol grubunu ise 16 (%61.5) kadın, 10 (%38.5) erkek oluşturmaktaydı. Pearson’un ki-kare testine göre gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Grup 1’de toplam 35 gözün 17’sinde (%48.6) pseudoeksfoliatif glokom, 14’ünde (%40) primer açık açılı glokom, 4’ünde ise (%11.4) oküler hipertansiyon tanısı mevcuttu. Grup 2’de ise 34 gözün 10’unda (%29.4) pseudoeksfoliatif glokom, 19’unda (%55.9) primer açık açılı glokom, 5’inde ise (%14.7) oküler hipertansiyon yer almaktaydı. Pearson’un ki-kare testine göre tanı açısından gruplar arası dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Topikal prostaglandin analogu kullanımında perioküler pigmentasyon artışıyla ilgili yan etkilerin cilt tipi ile olası ilişkisini anlamaya yönelik tüm katılımcılara Fitzpatrick cilt tipi belirleme anketi uygulandı. Katılımcıların hiçbirinde tip I ya da tip V-VI cilt tipi saptanmadı. Toplam 69 kişinin 13’ünde (%18.8) tip II, 47’sinde (%68.1) tip III ve 9’unda (%13) tip IV cilt tipi tespit edildi. Gruplar kendi içinde

incelendiğinde grup 1’de 21 kişinin 6’sında (%28.6) tip II, 13’ünde (%61.9) tip III, 2’sinde (%9.5) tip IV cilt tipi mevcuttu. Grup 2’de ise 22 kişinin 2’si (%9.1) tip II, 18’i (%81.8) tip III 2’si (%9.1) ise tip IV cilt tipine sahipti. Kontrol grubunda ise 26 kişi içinden tip II cilt tipi 5 (%19.2) kişide, tip III cilt tipi 16 (%61.5) kişide ve tip IV cilt tipi 5 (%19.2) kişide saptandı. Pearson’un ki-kare testine göre gruplar arasında cilt tipi dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Tablo 4.1’de topikal prostaglandin analogu kullanan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri ile glokom ve cilt tipine göre sınıflandırılması gösterilmektedir.

İlk muayenede topikal bimatoprost kullanan gözlerde palpebral fissür değeri  $9.6 \pm 0.15$  mm olarak hesaplandı. Latanoprost kullananlarda bu değer  $9.6 \pm 0.16$  mm, sağlıklı kontrol grubunda ise  $10.2 \pm 0.14$  mm şeklinde kaydedildi. İzlem süresi sonunda gruplar arası palpebral fissür değerlerinin zaman içindeki değişimi (grup-zaman etkileşimi) her üç grupta da anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Üst göz kapak kıvrımı açısından incelendiğinde grup 1’de topikal bimatoprost kullanan hastalarda ilk muayenede hesaplanan kapak kıvrımı değeri  $6.6 \pm 0.29$  mm iken, latanoprost kullanan grup 2’de  $7.3 \pm 0.30$  mm, sağlıklı kontrol grubunda (grup 3) ise  $6.2 \pm 0.26$  mm olarak hesaplandı. Zaman içerisindeki değişim yönünden incelendiğinde bimatoprost kullanan grupta sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında üst kapak kıvrımında istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi ( $p<0.05$ ). Latanoprost kullanan gözlerde ve sağlıklı kontrollerde anlamlı grup-zaman etkileşimi bulunmadı ( $p>0.05$ ).

İlk muayenede levator fonksiyonu değerleri topikal bimatoprost kullanan gözlerde  $15.5 \pm 0.25$  mm, latanoprost kullanan gözlerde  $16 \pm 0.25$  mm, kontrol grubunda ise  $15.8 \pm 0.22$  mm olarak ölçüldü. İzlem süresi sonunda her üç grupta yine grup-zaman etkileşimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Tablo 4.2 ve tablo 4.3’te topikal bimatoprost ve latanoprost kullanan olguların kapak pozisyonu ve motilitesi açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması gösterilmektedir.

**Tablo 4.1.** Topikal prostaglandin analogu kullanan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikler, glokom ve cilt tipine göre incelenmesi

	<b>Grup 1</b> <b>n=21(%30.4)</b>	<b>Grup 2</b> <b>n=22 (%31.9)</b>	<b>Grup 3</b> <b>n=26 (%37.7)</b>	<b>p</b> <b>değeri</b>
<b>Yaş</b>				
Ort±SD/ median	63.9±9.3/ 66	58.1±11.6/ 60.5	59.1±10.6/ 60.5	.163*
(değer aralığı)	(46-78)	(37-76)	(40-79)	
<b>Cinsiyet</b>				
kadın	12 (%57.1)	12 (%54.5)	16 (%61.5)	.884†
erkek	9 (%42.9)	10 (%45.5)	10 (%38.5)	
<b>Tanı</b>				
PAAG	14 (%40)	19 (%55.9)	-	.000†
Pex glokom	17 (%48.6)	10 (%29.4)	-	
OHT	4 (%11.4)	5 (%14.7)	-	
<b>Cilt tipi</b>				
Tip II	6 (%28.6)	2 (%9.1)	5 (%19.2)	.369†
Tip III	13 (%61.9)	18 (%81.8)	16 (%61.5)	
Tip IV	2 (%9.5)	2 (%9.1)	5 (%19.2)	

\* Mann-Whitney *U* testi

† Pearson ki-kare testi

Grup 1= bimatoprost kullanan hastalar; Grup 2= latanoprost kullanan hastalar; Grup 3= sağlıklı kontrol grubu; Ort= ortalama; SD= standart deviasyon; n= sayı; PAAG= primer açık açılı glokom; Pex glokom= pseudoeksfoliatif glokom; OHT= Oküler hipertansiyon

**Tablo 4.2.** Topikal bimatoprost damla kullanan olguların kapak pozisyonu ve motilitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Bimatoprost kullanan olgular (n=35)</b>	<b>Sağlıklı kontrol grubu (n= 52)</b>	<b>p değeri*</b>
PF değişimi (mm) ±SH	0.83±0.18	-0.06±0.15	.086
KK değişimi (mm) ±SH	1.17±0.36	-0.06±0.15	<b>&lt;.0001</b>
LF değişimi (mm) ±SH	-0.26±0.27	0.32±0.22	.348

\* Anova testi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı; SH= standart hata

**Tablo 4.3.** Topikal latanoprost damla kullanan olguların kapak pozisyonu ve motilitesi açısından kontrol grubu ile karşılaştırılması

	<b>Latanoprost kullanan olgular (n=34)</b>	<b>Sağlıklı kontrol grubu (n= 52)</b>	<b>p değeri*</b>
PF değişimi (mm) ±SH	0.44±0.18	-0.06±0.15	.592
KK değişimi (mm) ±SH	0.29±0.37	-0.06±0.15	.297
LF değişimi (mm) ±SH	0.38±0.27	0.32±0.22	.455

\* Anova testi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı; SH= standart hata

Her kontrol muayenesinde üst kapak sulkusundaki asimetri varlığı kaydedildi. Özellikle bilateral ilaç kullanan hastaların karşılaştırılmasında çekilen yüz fotoğrafları yol gösterici oldu. Topikal bimatoprost damla kullanan grup 1’de ilaç kullanımının üçüncü ayından itibaren üst kapak sulkusunda istatistiksel olarak anlamlı derinleşme izlendi (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p<0.025$ ). Topikal latanoprost damla kullanan grup 2’de ise izlem süresi boyunca istatistiksel olarak anlamlı sulkus asimetrisi izlenmedi ( $p>0.025$ ).

Perioküler pigmentasyon açısından incelendiğinde grup 1 ve grup 2’de ilaç kullanımının üçüncü ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlı perioküler pigmentasyon görüldü (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p<0.025$ ).

Hipertrikozise bakıldığında grup 1 ve 2’de tedavinin üçüncü ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlı hipertrikozis görüldü (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p<0.025$ ).

Prostaglandin analoglarının bilinen diğer yan etkilerinden olan iriste pigmentasyon artışı yönünden ele alındığında grup 1’de bimatoprost kullanımının altıncı ayından itibaren hastalarda istatistiksel olarak anlamlı pigmentasyon artışı saptandı (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p<0.025$ ). Grup 2’de ise yine altıncı aydan itibaren bu değişim görülse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.025$ ).

Poliozis, grup 1’de ilaç kullanımını takiben altıncı ayda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde izlenirken (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p<0.025$ ), grup 2’de ise yalnızca bir hastanın her iki gözünde, yine altıncı aydan itibaren görülen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.025$ ).

Konjonktival hiperemi ise grup 1’de bimatoprost kullanımının üçüncü ayında istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, grup 2’de latanoprost kullanımının altıncı ayında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p<0.025$ ).

Tablo 4.4 ve tablo 4.5’te sırasıyla topikal bimatoprost ve latanoprost kullananların izlem süresi boyunca, yukarıda bahsedilen perioküler değişiklikler

açısından grup içi değerlendirilmesi gösterilmektedir. Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir değişiklik olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırılma yapılmamıştır.

**Tablo 4.4.** İzlem süresi sonunda topikal bimatoprost damla kullanan olguların perioküler değişiklikler açısından grup içi karşılaştırılması

	Grup 1	
	(n= 35) (%)	p değeri <sup>‡</sup>
Üst kapak sulkusunda derinleşme	12 (%34.3)	.000
Perioküler pigmentasyon	21 (%60)	.000
Hipertrikozis	24 (%68.6)	.000
İriste pigmentasyon artışı	9 (%25.7)	.000
Poliozis	6 (%17.1)	.000
Konjonktival hiperemi	18 (%51.4)	.000

Grup 1= topikal bimatoprost kullanan olgular

<sup>‡</sup> Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi, p<0.025 istatistiksel olarak anlamlı

**Tablo 4.5.** İzlem süresi sonunda topikal latanoprost damla kullanan olguların perioküler değişiklikler açısından grup içi karşılaştırılması

	Grup 2	
	(n=34) (%)	p değeri <sup>‡</sup>
Üst kapak sulkusunda derinleşme	1 (%2.9)	.406
Perioküler pigmentasyon	9 (%26.5)	<b>.000</b>
Hipertrikozis	26 (%76.5)	<b>.000</b>
İriste pigmentasyon artışı	3 (%8.9)	.037
Poliozis	2 (%5.9)	.092
Konjonktival hiperemi	5 (%14.7)	<b>.002</b>

Grup 2= topikal latanoprost kullanan olgular

<sup>‡</sup> Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p < 0.025$  istatistiksel olarak anlamlı

Gruplar kendi içlerinde cilt tiplerine göre ayrılarak perioküler pigmentasyon yönünden tekrar incelendi.

Grup 1’de topikal bimatoprost kullanan tip II ve tip III hastalarda tedavinin üçüncü ayından itibaren ortaya çıkan perioküler pigmentasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunurken (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi,  $p < 0.008$ ), tip IV hastalarda altıncı aydan itibaren görülen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.008$ ). (Tablo 4.6)

**Tablo 4.6.** Topikal bimatoprost damla kullanan olgularda izlem süresi sonunda görülebilen perioküler pigmentasyon artışının cilt tipine göre dağılımı

<b>Topikal bimatoprost damla kullanan olgular (n=35)</b>			
Cilt tipi	Perioküler pigmentasyon (+)	Perioküler pigmentasyon (-)	p değeri <sup>‡</sup>
Tip II	7 (%20)	3 (%8.6)	<b>.000</b>
Tip III	11 (%31.4)	11 (31.4)	<b>.000</b>
Tip IV	3 (%8.6)	0	.037

<sup>‡</sup> Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi, p<0.008 istatistiksel olarak anlamlı

Topikal latanoprost kullanan hastalar arasında yalnızca tip III cilt tipi olan olgularda üçüncü aydan itibaren görülen perioküler hiperpigmentasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi, p<0.008). (Tablo 4.7)

**Tablo 4.7.** Topikal latanoprost damla kullanan olgularda izlem süresi sonunda görülebilen perioküler pigmentasyon artışının cilt tipine göre dağılımı

<b>Topikal latanoprost damla kullanan olgular (n=34)</b>			
Cilt tipi	Perioküler pigmentasyon (+)	Perioküler pigmentasyon (-)	p değeri <sup>‡</sup>
Tip II	1 (%2.9)	1 (%2.9)	.406
Tip III	8 (%23.5)	20 (%58.8)	<b>.000</b>
Tip IV	0	4 (%11.8)	-

<sup>‡</sup> Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi, p<0.008 istatistiksel olarak anlamlı

Grup 3'ü oluşturan sağlıklı kontrollerde takip süresince herhangi bir perioküler değişiklik izlenmedi.

Topikal prostaglandin analogu damla kullanımının lakrimal drenaj sistemine olası etkilerini ortaya koyma amacıyla tüm hastalara kontrollerde lakrimal sistem lavajı yapıldı. Hastaların ikisine punktum stenozu nedeniyle lavaj yapılamadı. Bir hastada da ilk muayenede nazolakrimal kanal tıkanıklığı saptandı. Diğer olgularda izlem süresince lakrimal drenaj sisteminde tıkanıklık izlenmedi.

Bu analizlere ek olarak unilateral topikal bimatoprost kullanan 7 hastanın ve latanoprost kullanan 10 hastanın tedavi alan ve almayan gözleri perioküler değişiklikler açısından karşılaştırıldı. Bu değerlendirme sırasıyla tablo 4.8 ve tablo 4.9'de gösterilmektedir.

Gruplar karşılaştırıldığında topikal bimatoprost kullanan gözlerde 6.aydan itibaren görülen üst kapak sulkusunda derinleşme, istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ( $p<0.025$ ), latanoprost kullanan gözlerin yalnızca birinde görülen bu değişim anlamlı bulunmadı ( $p>0.025$ ).

Tedaviye başlandıktan sonra görülen perioküler pigmentasyon artışı ve hipertrikozis her iki grupta üçüncü aydan itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ).

İriste pigmentasyon artışı ve konjonktival hiperemi açısından ise kaydedilen değişimler yine her iki grupta istatistiksel olarak farklı bulunmadı ( $p>0.025$ ). Tek taraflı ilaç kullanan hastaların hiçbirinde poliozis saptanmadı.

**Tablo 4.8.** Unilateral topikal bimatoprost damla kullanan hastaların tedavi alan ve almayan gözlerinin perioküler değişiklikler açısından karşılaştırılması

	<b>Topikal bimatoprost kullanan hastalar (n=7) (%)</b>	<b>p değeri</b>
PF değişimi (mm) ±SH		.554*
Tedavi alan göz	0.17±0.15	
Sağlıklı göz	0.11±0.23	
KK değişimi (mm) ±SH		.136*
Tedavi alan göz	0.41±0.27	
Sağlıklı göz	0.17±0.23	
LF değişimi (mm) ±SH		.655*
Tedavi alan göz	-0.11±0.31	
Sağlıklı göz	0.17±0.39	
Üst kapak sulkusunda derinleşme	4 (%57.1)	<b>.024<sup>‡</sup></b>
Perioküler pigmentasyon	5 (%71.4)	<b>.006<sup>‡</sup></b>
Hipertrikozis	4 (%57.1)	<b>.024<sup>‡</sup></b>
İriste pigmentasyon artışı	3 (%42.9)	.075 <sup>‡</sup>
Poliozis	0	
Konjonktival hiperemi	2 (%28.6)	.092 <sup>‡</sup>

\* Anova testi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı; SH= standart hata

<sup>‡</sup> Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi, p<0.025 istatistiksel olarak anlamlı

SH= standart hata

**Tablo 4.9.** Unilateral topikal latanoprost damla kullanan hastaların tedavi alan ve almayan gözlerinin perioküler değişiklikler açısından karşılaştırılması

	<b>Topikal latanoprost kullanan hastalar (n=10) (%)</b>	<b>p değeri</b>
PF değişimi (mm) ±SH		.746 <sup>*</sup>
Tedavi alan göz	0.11±0.23	
Sağlıklı göz	0.11±0.29	
KK değişimi (mm) ±SH		.318 <sup>*</sup>
Tedavi alan göz	0.25±0.23	
Sağlıklı göz	0.17±0.23	
LF değişimi (mm) ±SH		.800 <sup>*</sup>
Tedavi alan göz	-0.17±0.31	
Sağlıklı göz	0.17±0.39	
Üst kapak sulkusunda derinleşme	1 (%10)	.406 <sup>‡</sup>
Perioküler pigmentasyon	5 (%50)	<b>.001<sup>‡</sup></b>
Hipertrikozis	8 (%80)	<b>.000<sup>‡</sup></b>
İriste pigmentasyon artışı	1 (%10)	.406 <sup>‡</sup>
Poliozis	0	
Konjonktival hiperemi	1 (%10)	.406 <sup>‡</sup>

\* Anova testi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı; SH= standart hata

‡ Bonferroni düzeltilmeli Cochran testi, p<0.025 istatistiksel olarak anlamlı

SH= standart hata

## 5.TARTIŞMA

Topikal prostaglandin analoglarının glokom tedavisinde kullanılması fikri ilk olarak 1980'li yıllarda ortaya atılmıştır (3). Literatürde öncelikle prostaglandin F'e duyarlı prostanoid agonistleri latanoprost ve travoprost, daha sonra ise bir prostamid analogu olan bimatoprost anti-glokomatöz ilaç olarak kullanıma girmiştir (4).

Bu ilaçların kullanımı sonucu periorbital bölgede özellikle son yıllarda üzerinde daha fazla durulan orbita yağ dokusu atrofisi, rölatif enoftalmus (iki göz küresinin antero-posterior yerleşiminde arada 2 mm'den az fark bulunması) , üst göz kapağı sulkusunda derinleşme, dermatoşalaziste gerileme gibi değişiklikler görülebilmektedir. Literatürde pek çok olguda bu değişikliklerin doğrudan ilaç kullanımıyla ilişkili olduğu ve tedavinin kesilmesiyle geri dönebildiği gösterilmiştir.

Yağ metabolizması hormonlarca (insülin, katekolaminler ve natriüretik peptidler) ve parakrin faktörlerce (sitokinler, adenozin ve prostaglandinler) düzenlenir (74). Prostaglandin F'e duyarlı selektif prostanoid reseptör aktivasyonunun, preadiposit farklılaşmasında inhibisyona neden olduğu gösterilmiştir (75, 76). Ayrıca bu reseptör agonistlerinin (latanoprost ve travoprost) yağ asidi bağlayıcı protein üretiminde down-regülasyon yaptığı gösterilmiştir. Bu protein, serbest yağ asidlerinin hücre içine alımında ve adipositlerdeki trigliserid sentezinde önemli rol almaktadır. Gliserol-3-fosfat dehidrogenaz enzimi inhibisyonu yoluyla hücre içine alınamayan yağ asitleri ve engellenen trigliserid akümüasyonu yağ hücrelerinde hacim kaybıyla sonuçlanmaktadır (76).

Erkek sinomolgus maymunlarında yapılan farmakokinetik çalışmalarda topikal olarak %0.1'lik bimatoprostun bir kere uygulanmasıyla kapak dokusunun, aköze oranla 2000 kat; iris ve silier cisme göre ise 16 kat daha yüksek konsantrasyonda ilaç içerdiği gösterilmiştir. Bu da topikal anti-glokomatöz tedavide hatırı sayılır düzeyde gelişen periorbital prostaglandin absorpsiyonuna dikkat çekmektedir (77).

Literatürde bimatoprost kullanımına bağlı üst göz kapağı sulkusunda derinleşme ve dermatoşalazite azalma ilk olarak 2004 yılında Peplinski ve ark.

tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada değişimlerin ilaç kullanımını takiben 1 ile 9 ay içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Olgulardan birinde ise ilacın kesilmesini takiben yan etkilerin 6 hafta içinde kaybolduğu gözlenmiştir (78).

Prostanoidlerin düz kas hücrelerinin kasılma ve gevşemesinde görev alan önemli mediatörlerden olduğu bilinmektedir (79). Peplinski ve Smith, Müller kasının bir şekilde prostamid molekülünden etkilenmiş olabileceğini öne sürerek, ilacın kesilmesinden yaklaşık 1-2 ay sonra üst göz kapağı sulkusunda derinleşmenin kaybolduğunu bildirmekle birlikte olguların palpebral fissür ölçümlerinde, ilaç kullanılırken ya da bırakıldığında, herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (78).

‘Prostaglandin ilişkili periorbitopati’ ifadesi ilk olarak 2008 yılında Filippopoulos ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yazarlar 7 ay ile 4 yıldır tek taraflı bimatoprost damla kullanan beş glokom hastasında oküler adneks dokularında görülen periorbital değişiklikleri ilaç kullanmayan diğer göz ile karşılaştırarak bildirmişlerdir. Olguların hepsinde ilaç kullanan tarafta periorbital yağ dokusu atrofisi, üst göz kapağı sulkusunda derinleşme ve dermatoşalaziste azalma görülmüştür. Mümkün olan hastalarda, eski fotoğraflarını inceleyerek, tek taraflı gelişen bu değişikliklerin bimatoprost tedavisinden önce var olmadığı bildirilmiştir. Hertel ekzoftalmometri ile olguların biri hariç hepsinde rölatif enoftalmus gösterilmiştir. Rölatif enoftalmus görülen olguların ikisinde radyolojik görüntüleme yöntemleriyle göz kapağı ya da orbita ile ilgili diğer patolojiler dışlanmıştır. Yazarlar bu yan etkilerin, ilaç tedavisinin kesilmesinden sonra 3-6 ay içinde kısmen geri dönebildiğini göstermişlerdir (39).

Tappeiner ve ark. tarafından topikal bimatoprost kullanan olgularda perioküler değişiklikler bildirilmiştir. Bu çalışmada 48-60 ay arasında değişen sürelerde unilateral bimatoprost damla kullanan beş glokom hastası retrospektif olarak incelenmiştir. Dökümantasyon yalnızca son muayenedeki fotoğraflar ve Hertel ekzoftalmometri ölçümleri aracılığıyla sağlanmıştır. Hastaların hepsinde üst göz kapağı sulkusunda derinleşme, orbital yağ dokusunda azalma ve rölatif enoftalmus (Hertel ekzoftalmometri ölçümleri ile ortalama  $11.9 \pm 2.4$  mm) izlenmiştir. Diğer enoftalmus etyolojileri anamnez ve klinik muayene aracılığıyla dışlanmıştır. Yazarlar bimatoprostun üst göz kapağı sulkusunda derinleşmeye neden olabileceği ve bu yan etkinin iyatrojenik orbital yağ dokusu atrofisine bağlı gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Bu patolojideki olası mekanizmanın ekstrasellüler matriksin yeniden düzenlenmesiyle birlikte orbital fibroblast apoptozisinin indüklenmesi olabileceği düşünülmektedir (80).

Yam ve ark. ise 2009 yılında Asyalı bir hastada 3 aylık topikal bimatoprost kullanımına bağlı bilateral üst göz kapağı sulkusunda derinleşme göstermişlerdir. Ayrıca ilacın kesilmesinden yaklaşık 1 ay sonra bu değişimin gerilediğini ve tedavi öncesi görünümüne döndüğünü vurgulamışlardır (81). Filippopoulos ve ark. çalışmalarında 7-48 aydır topikal bimatoprost kullanan hastalarda bu yan etkilerin 3-6 ayda düzeldiğini bildirmiştir (39).

Prostaglandinlere bağlı periorbital yağ atrofisinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gösterilmesi ilk olarak Jayaprakasam ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir. İki yıldır bimatoprost kullanan hastada tedavi alan tarafta üst kapak sulkusunda derinleşme, yaklaşık 2 mm rölatif enoftalmus ve belirgin periorbital yağ dokusu kaybına dikkat çekilmiştir. Bu olguda manyetik rezonans görüntüleme ile bimatoprost kullanımına bağlı periorbital yağ atrofisinin özellikle kapak altında ve medialde geliştiği bildirilmiştir. İlacın bırakılmasından 9 ay sonra kapaklar arasındaki simetrinin yeniden sağlandığı ve önceden derinleşmiş olan üst kapak sulkusunun dolgunlaştığı dökümanite edilmiştir. Yazarlar yağ atrofisindeki bu geri dönüşün, ortamdan uzaklaşan PGF2 $\alpha$  molekülünün inhibitör etkisinin, adipogenezin üzerinden kalkması ve üretimin tekrar başlamasına bağlı olduğunu düşünülmektedir (82).

Literatürde ilk defa Park ve ark. tarafından topikal bimatoprost, travoprost ve latanoprost kullanımında görülen üst göz kapağı orbital yağ dokusu değişiklikleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada tek ya da çift taraflı prostaglandin analogu kullanan ve üst göz kapağı sulkusunda derinleşme gözlenen olguların preaponevrotik orbital yağ dokusundan biyopsiler alınmış. Numunelerde adiposit yoğunluğu ve diğer patolojik değişiklikler histolojik olarak değerlendirilmiş. Tedavi edilen gözlerde yağ atrofisinin önemli işaretlerinden biri olan adiposit nükleus kümeleri izlenirken; inflamasyon, fibrosis ya da adiposit nekrozu gibi diğer patolojik değişikliklere rastlanmamıştır. Bu çalışmanın yazarları, Peplinski ve Smith (78) tarafından öne sürülen muhtemel Müller kası etkilenimi fikrini kabul etmemektedir.

Dayandıkları birinci nokta Müller kasındaki bir atrofi ya da fibrozisin klinik olarak kapak aralığında bir genişleme ile desteklenmesi gerekliliği ve çalışmalarında hiçbir hastada bu değişimlerin görülmemesidir. İkinci nokta ise bu derinleşmenin geri dönüşümlü olmasının, Müller kası fibrozisi ihtimalini azaltmasıdır (83).

Erişkinlerde yağ dokusu hacim değişiklikleri, adiposit sayısından ziyade intrasellüler lipid içeriği tarafından kontrol edilmektedir. Üst göz kapağındaki değişimlerin yağ atrofisinden kaynaklandığı düşünülürse, intrasellüler lipid miktarı azaldığından birim alana düşen adiposit sayısında yani adiposit yoğunluğunda, rölatif bir artış izlenmelidir. Park ve ark. çalışmasında tedavi edilen gözlerde, tedavi edilmeyen gözlere (tek taraflı ilaç kullananların diğer sağlıklı gözleri) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek adiposit yoğunluğu saptamıştır. Prostaglandin analogları kendi içlerinde de adiposit yoğunluğuna göre incelenmiştir. Tedavi edilmeyen gruba göre en yüksek adiposit yoğunluğu bimatoprost kullanımında görülürken, bunu sırasıyla travoprost ve latanoprost kullanımı izlemiştir. Fakat latanoprost grubu ile tedavi edilmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışma ile bimatoprostun,  $PGF2\alpha$  gibi, hatta ondan daha güçlü antiadipojenik etkisi olduğu ve topikal prostaglandin analogu kullanımında üst kapak sulkusu derinleşmesindeki olası mekanizmanın yağ atrofisi olduğu ortaya konmuştur (83).

Aihara ve ark. bimatoprost nedeniyle gelişen kapak değişikliklerini literatürde prospektif olarak inceleyen ilk araştırmacılarıdır. Bu çalışmada altı ay ya da daha uzun süredir topikal latanoprost kullanan fakat yeterli göz içi basıncı kontrolü sağlanamamış 25 glokom hastasının ilacı bimatoprost ile değiştirilmiştir. Hastalarda 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla %44, %60 ve %60 oranda sulkus derinleşmesi gelişmiştir. Bu insidanslar yazarlar tarafından, prostaglandin analogu kullanımında oldukça sık görülen hiperemi ya da hiperpigmentasyona kıyasla hayli yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu yüksek oranları fotoğraflarla yakın inspeksiyon yapılabilmesine ve bu sayede hekimlerce bu yan etkinin daha erken fark edilebilmesine bağlamışlardır (84).

Topikal bimatoprost ya da travoprost kullanımının aksine, ilginç olarak 10 yılı aşkın süredir klinik kullanımda olan latanoprost ile ilişkili sulkus derinleşmesi bildirilmemiştir. Nakakura ve ark. buradan yola çıkarak topikal bimatoprost ve travoprost kullanımı nedeniyle gözünde içe çökmüş görünümü olan hastalara latanoprost tedavisi başlayarak bu görünümün giderilebileceğini göstermişlerdir. Çalışmada içe çökük görünüme sahip travoprost kullanan iki ve bimatoprost kullanan iki hasta olmak üzere toplam 4 hasta incelemeye alınmıştır. Bimatoprost kullanan iki hastanın ve travoprost kullanan bir hastanın ilacı latanoprost ile değiştirilmiştir. Diğer travoprost kullanan hastada ise ilaç kullanımına 5 ay ara verildikten sonra latanoprost kullanımına başlanmıştır. Hastalar latanoprost tedavisi başladıktan sonra fotoğraflarla prospektif olarak değerlendirilmiştir. Üç hastada yeni tedavinin 2 ila 3. ayında gözlerdeki içe çökük görünümün kaybolduğu, üst kapak sulkusunun dolgunlaştığı gösterilmiştir. Travoprost kullanımına ara verildikten sonra latanoprost tedavisi başlanan hastada ise travoprost sonrası 2. ayda sulkus derinleşmesi gerilemiş olup 6 aylık latanoprost tedavisi boyunca herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Yazarlar diğer prostaglandin analogları ile görülebilecek bu yan etki gelişiminde, latanoprost tedavisinin alternatif olarak düşünülebileceğini savunmaktadır (85).

Çalışmamızda topikal bimatoprost kullanan 35 gözün 12'sinde (%34.3), latanoprost kullanan 34 gözün ise yalnızca 1'inde (%2.9) üst kapak sulkusunda derinleşme saptandı. Bu değişim bimatoprost kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.025$ ). Kontrol grubunda takip süresince herhangi bir değişiklik izlenmedi. Topikal bimatoprost kullanımında görülen sulkus derinleşmesinin tedavinin üçüncü ayından itibaren ortaya çıkması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.025$ ).

Altieri ve ark.nın kapak pozisyonu ve motilitesini incelediği çalışmada ortalama  $1.59 \pm 0.83$  yıldır bilateral latanoprost, travoprost ya da bimatoprost kullanan toplam 182 hasta ile yaş açısından uyumlu 191 sağlıklı kontrol birbirleriyle karşılaştırılmıştır. İlaç kullanan ve kontrol grubunu oluşturan gözler rastgele seçilmiştir. Tüm olguların marjin-refleks mesafesi, üst göz kapağı kıvrımı ve levator fonksiyonları bir cetvel aracılığıyla ölçülmüştür. Tedavi alan ve almayan gözler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Prostaglandinler ise kendi

içlerinde üç alt grup şeklinde sınıflandırılmıştır, fakat bu üç grup arasında da kapak pozisyonu ya da motilitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmamıştır (86).

Aydın ve ark. tarafından da topikal bimatoprost tedavi alan iki glokom hastasında periorbital değişikliklerin yanı sıra vertikal kapak aralığı, üst göz kapağı kıvrımı ve levator fonksiyonu değerlendirilmiştir. Olguların birinde 8 aylık bimatoprost tedavisinde, diğerinde ise 3 aylık kullanımda üst kapak sulkusunda derinleşmeyle kapak kıvrımında silinme izlenmiştir. Olguların vertikal kapak aralığı ve levator fonksiyonu değerleri simetrik bulunmuştur (87).

Biz çalışmamızda, olgularımızın palpebral fissür, kapak kıvrımı ve levator fonksiyon ölçümlerini tedavi öncesi ile tedavinin birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ayında değerlendirerek zaman içerisinde gelişebilecek olası bir değişimi saptamayı hedefledik.

İlk muayenede topikal bimatoprost kullanan gözlerde palpebral fissür değeri  $9.6 \pm 0.15$  mm iken bir yıl sonunda  $10.4 \pm 0.15$  mm olarak hesaplandı. Latanoprost kullananlarda bu değer  $9.6 \pm 0.16$  mm iken izlem süresi sonunda  $10 \pm 0.16$  mm olarak kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubunda ise ilk muayenede palpebral fissür  $10.2 \pm 0.14$  mm olarak ölçülürken, son muayenede  $10.1 \pm 0.14$  mm şeklinde kaydedildi. İzlem süresi sonunda gruptaki palpebral fissür değerlerinin zaman içindeki değişimi (grup-zaman etkileşimi) her üç grupta da anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Üst göz kapak kıvrımı açısından incelendiğinde topikal bimatoprost kullanan hastalarda ilk muayenede hesaplanan kapak kıvrımı değeri  $6.6 \pm 0.29$  mm iken bir yıllık tedavi sonunda  $7.8 \pm 0.30$  mm olarak ölçüldü. Latanoprost kullanan olgularda ilk ölçülen kapak kıvrımı değeri  $7.3 \pm 0.30$  mm iken izlem süresi sonunda  $7.6 \pm 0.30$  mm olarak kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubunda ise  $6.2 \pm 0.26$  mm olan ilk kapak kıvrımı ölçümü son muayenede  $6.1 \pm 0.26$  mm olarak hesaplandı. Zaman içerisindeki değişim yönünden incelendiğinde bimatoprost kullanan grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla üst kapak kıvrımında, istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi ( $p<0.05$ ). Latanoprost kullanan olgularda ve sağlıklı kontrollerde anlamlı grup-zaman etkileşimi bulunmadı ( $p>0.05$ ).

İlk muayenede levator fonksiyonu değerleri topikal bimatoprost kullanan gözlerde  $15.5 \pm 0.25$  mm, latanoprost kullanan gözlerde  $16 \pm 0.25$  mm, kontrol grubunda ise  $15.8 \pm 0.22$  mm iken izlem süresi sonunda bu değerler sırasıyla  $15.3 \pm 0.25$  mm,  $16.4 \pm 0.25$  mm ve  $16.2 \pm 0.22$  mm olarak kaydedildi. Takip sonunda her üç grupta yine grup-zaman etkileşimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak çalışmamızdaki olgularda zaman içerisinde palpebral fissür ya da levator fonksiyonu açısından anlamlı bir değişiklik saptamadık. Fakat kapak kıvrımı açısından incelendiğinde, bir yıl sonunda, bimatoprost kullanan olguların kapak kıvrımında ortalama  $1.17 \pm 0.36$  mm düzeyinde, istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme gözlemledik. Latanoprost kullananlarda ya da sağlıklı kontrol grubunda anlamlı bir değişiklik saptamadık.

Bilindiği üzere prostaglandinler melanogenezisin kuvvetli uyarıcılarıdır (88). Melanin, ciltte dermal melanositlerde üretildikten sonra epidermisin bazal tabakasındaki komşu keratinositlere aktarılır (89). Melanin içeren keratinositler ise epidermisin dış katlarına doğru ilerleyerek epidermal hücre döngüsünün içinde dışarıya atılır (90).

Topikal prostaglandin analogu kullanımının, perioküler pigmentasyon artışına neden olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. İlk olarak Wand ve ark. latanoprost kullanan bir olguda bu yan etkiyi yayınlanmıştır (7). Demitsu ve ark. tarafından 317 Japon hastada yapılan bir çalışmada ise 4 aylık latanoprost kullanımı sonrasında %40 oranında göz kapağı cildinde koyulaşma saptanmıştır (91). Herndon ve ark. yine latanoprost kullanan iki siyahi hastada tedavinin 1 ile 3. ayında ortaya çıkan perioküler pigmentasyon artışını bildirmiştir (29). Sodhi ve Verma ise bimatoprost tedavisi alan 10 olguluk bir seride tedaviye başlandıktan iki ay sonra %10 oranında ortaya çıkan pigmentasyon artışı gözlemlemiştir (92). Aynı populasyonun latanoprost kullanan hastaları ile Sodhi ve Pandey tarafından yapılan ve bir yıllık takibi olan başka bir çalışmada ise hiç perioküler pigmentasyon artışı saptanmamıştır (93). Sharpe ve ark. tarafından, retrospektif olarak 400 hastayı içeren geniş bir seride, bir yıllık takip sonunda, tedavinin ortalama 4. ayında, latanoprost kullananlarda %1,

bimatoprost kullananlarda ise %6 oranında perioküler pigmentasyon artışı bildirilmiş olup bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (94).

İris rengindeki kalıcı koyulaşmadan farklı olarak perioküler hiperpigmentasyon geçicidir. Tedavinin bırakılmasıyla aylar içerisinde kaybolması önemli bir özelliğidir (95). Melanin içeren keratinositlerin epidermal döngü içerisinde epidermisten dışarı atılması, prostaglandin analoglarına bağlı perioküler cilt değişikliklerinin neden geri dönüşümlü olduğunu açıklamaktadır (96).

Literatürde latanoprost tedavisinin kesilmesinden birkaç hafta sonra pigmentasyonun azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (7, 8, 29). Bimatoprost kullanımında da bu pigmenter değişikliklerin ilaç kesildikten sonra 3 ile 12 ay gibi geniş bir zaman aralığında kaybolduğu bildirilmiştir (37, 38).

Çalışmamızda perioküler pigmentasyon artış oranları latanoprost kullananlarda %26.5 (34 gözün 9'u), bimatoprost kullananlarda ise %60 (35 gözün 21'i) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda bu yönde herhangi bir değişim izlenmedi. Her iki grupta da tedavinin üçüncü ayından itibaren gelişen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Bimatoprost kullananlar ile latanoprost kullananlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Literatür bilgisiyle karşılaştırıldığında daha yüksek bulduğumuz bu oranları, çalışmamızın prospektif olması nedeniyle, tedavi öncesi hastaların perioküler cilt pigmentasyonunun daha dikkatli incelenmesi ve fotoğraflanması yoluyla minimal bir değişikliğin bile fark edilerek dökümanite edilebilmesine bağladık. Takip süresince prostaglandin analogu kullanımını bırakan hastamız olmadığından bu yan etkinin geri dönüşümünü gözlemlemedik.

Bilgimiz dahilinde literatürde bu perioküler pigmentasyonunun artışının cilt tipi ile ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. Çalışmamızdaki hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun çoğunda tip III cilt tipi gözlenmiştir. Topikal bimatoprost kullanan olgulardan tip II cilt tipinde olan 10 olgunun 7'sinde; tip III cilt tipine sahip 22 olgunun 11'inde; tip IV cilt tipinde olan 3 olgunun 3'ünde perioküler pigmentasyon artışı görülmüştür. Topikal latanoprost damla kullananlarda ise tip II cilt tipinde 2 olgunun 1'inde; tip III cilt tipinde 28 olgunun 8'inde perioküler

pigmentasyon görülmüştür. Tip IV cilt tipindeki 4 olgunun hiçbirinde pigmentasyon artışı izlenmemiştir. Topikal bimatoprost kullanan tip II ve tip III cilt tipine sahip olgularda ve topikal latanoprost kullanan tip III cilt tipine sahip olgularda tedavinin 3.ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlı perioküler pigmentasyon görülmesi, Türk toplumunun görece açık tenli insanlarında bu yan etkinin daha erken gelişebileceği şeklinde yorumlanabilir. Fakat şüphesiz daha sağlıklı sonuçlar için geniş serilerin daha uzun takipler ile incelenmesi gerekmektedir.

Hipertrikozis oftalmik prostaglandin analogu tedavisi alan gözlerde oldukça sık görülen bir yan etkidir. Bu etki, telogen (dinlenme) fazındaki kirpik foliküllerinin indüklenerek anogen (büyüme) fazında geçmesi nedeniyle görülmektedir (97). Literatürde tüm prostaglandin analoglarının kirpiklerde sayı, uzunluk ve kalınlık açısından artış yapabildiği gösterilmiştir (98). Prostaglandinler bu etkilerine anogen fazını uzatarak neden olmaktadır (99). Genel olarak bu yan etkiler topikal tedavinin 6. ila 12.ayında %45-57 oranında ortaya çıkmaktadır (24, 26). Demitsu ve ark. tarafından 317 Japon hastada yapılan bir çalışmada 4 aylık latanoprost kullanımı sonrasında %77 hipertrikozis saptanmıştır (91). Yine Japonya’da 101 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada hipertrikozis %50.5 oranında tespit edilmiştir (100).

Brandt ve arkadaşlarının 3 aylık bimatoprost ve latanoprost tedavisini karşılaştırdığı bir çalışmada kirpiklerde uzama bimatoprost grubunda daha fazla (bimatoprost %13, latanoprost %4) bulunmuştur (101). Üç aydan daha uzun süreli ilaç kullanımını içeren birkaç randomize çalışmada da, latanoprostta oranla bimatoprost tedavisinde 3 kat daha fazla hipertrikozis görülmüştür (98, 102).

Perioküler pigmentasyon artışında olduğu gibi hipertrikozis, prostoglandin analogu tedavisinin kesilmesiyle gerileyebilmektedir (26, 103). O’Toole ve ark. latanoprost kullanan bir olguda ilacın kesilmesinden 8 ay sonra anormal kirpiklerin kaybolduğunu bildirmiştir (104). Modschiedler ve ark. tarafından da bimatoprost nedeniyle görülen hipertrikozisin ilacı kesildikten sonra gerilediğine dikkat çekilmiştir (105).

Çalışmamızda bir yıllık takip sonunda latanoprost kullananlarda hipertrikozis %76.5 oranında (34 gözün 26’sı); bimatoprost kullananlarda ise %68.6 oranında (35 gözün 24’ü) görüldü. Bu yan etkinin her iki grupta tedavinin üçüncü ayından itibaren gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Kontrol grubunda herhangi

bir değişim gözlenmedi. İzlediğimiz hastalarda tedavisi sonlanan ya da ilacı değiştirilen olgu olmadığından bu yan etkinin geri dönüşümünü gözlemledik.

Prostaglandin analogu kullanımında iris pigmentasyonunda da artış izlenebilmektedir. Sıklıkla karışık renkli (örn. yeşil-kahverengi, mavi-kahverengi, ela, gri-kahverengi) gözlerde gelişmekte olup, mavi, yeşil ya da kahverengi gözlerde nadir görülmektedir. İristeki benekler ya da nevüslerde değişiklik izlenmemektedir (106). Bu pigmentasyon artışı tedavi başlangıcından en erken 3 ay sonra ortaya çıkmaktadır (107). İristeki koyulaşmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da prostaglandin uyarımlı artmış melanin üretimi üzerinde durulmaktadır (108, 109).

Literatürde bu yan etkinin görülme sıklığı açısından farklı sonuçlar bulunmaktadır. Glokom tanısı almış, büyük çoğunlukla kahverengi gözlü 317 Japon hastayı içeren bir çalışmada 4 ay latanoprost kullanımında hiç iriste koyulaşma bildirilmezken (91), 69 Japon hastayı içeren başka bir çalışmada artan tedavi süresiyle iris rengi koyulaşmasında da artış (%3.5, %9.7 ve %35 oranında, sırasıyla tedavinin 1, 3 ve 6. ayında) bildirilmiştir (110). Patil ve ark. yaptığı bir çalışmada topikal latanoprost kullanımında %5-15 oranında iris pigmentasyonunda artış bildirmiştir (32).

Bimatoprost kullanımında da artan iris pigmentasyonun stromal melanositlerdeki melanozom artışından kaynaklandığı gösterilmiştir (37). Yine iristeki benekler ya da nevüslerde tedavi ile ilişkili bir değişim gözlenmemektedir. Bu yan etki genellikle topikal bimatoprost tedavisinin ilk yılında ortaya çıkmakta ve uzayan tedavi süresiyle artış göstermektedir. Literatürde farklı çalışmalarda farklı oranlar verilmektedir. Brandt ve ark. 3 aylık bimatoprost tedavisi boyunca %0.4 oranında iriste pigmentasyon artışı bildirirken (101), altı ay süreyle bimatoprost kullananlarda yapılan başka bir çalışmada bu yan etki %0.8 oranında hesaplanmıştır (111). Dirks ve ark. ise bir çalışmasında yine 3 aylık takipte latanoprost ve bimatoprost kullananlar arasında iriste renk değişikliği açısından herhangi bir fark saptamamıştır (112). Daha sonra Patil ve ark. tarafından topikal bimatoprost kullanımında %1-3 oranında iris pigmentasyonu bildirilmiştir (32).

Bizim çalışmamızda topikal bimatoprost kullanan gözlerde %25.7 (35 gözün 9'u) oranında iriste pigmentasyon artışı görülürken, latanoprost kullananlarda bu

oran %8.9 (34 gözün 3'ü) olarak hesaplandı. Bu değişimin ortaya çıkması, bimatoprost tedavisinin altıncı ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Latanoprost tedavisinde görülen iristeki koyulaşma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.025$ ). Kontrol grubunda takip süresi sonunda herhangi bir değişim izlenmedi. Literatüre kıyasla daha yüksek bulduğumuz bu oranları görece uzun takip süremize ve özellikle bilateral tedavi alan koyu göz rengine sahip kişilerde bu yan etkinin diğer araştırmacılarca fark edilememiş olabileceğine bağladık.

Poliozis pek çok herediter sendromda görülebildiği gibi, inflamasyon, radyasyon ya da infeksiyon sonrası edinilmiş olarak da karşımıza çıkabilir. Ayırıcı tanıda Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı (113), sempatik oftalmi (113), Alezzandrini'nin hastalığı, tüberoskleroz, Waardenberg sendromu, siklosporin A ve klorokin fosfat kullanımı (114) akla getirilmelidir.

Prostaglandin analogu tedavisine sekonder gelişebilen poliozisin patogenezi hala kesin olarak bilinmemektedir. Melanogenezis, kirpik folikülü hücre siklusunun yalnızca anogen fazında meydana gelmektedir. Prostaglandinler bu fazı indükleyerek uzatabilirler. Böylelikle yeni folikül büyümesine ya da var olan kirpik foliküllerinde hipertrofiye neden olabilirler (26). Anogen fazı boyunca, önceden belirlenmiş genetik farklılıklar sayesinde kıl folikülleri üzerine hem mitojenik hem de inhibitör faktörler etki etmektedir. Prostaglandinlerin, kirpik folikülleri üzerine değişken etkilerini açıklamakta belki bu mekanizmalar kullanılabilir.

Literatürde ilk defa Waheed ve ark. tarafından topikal latanoprost kullanımına bağlı bilateral granümatöz anterior üveit ve poliozis yayınlanmıştır. Tedaviye başlandıktan iki ay sonra bu etkilerin ortaya çıktığı ve ilacın kesilmesinden 2 hafta sonra, herhangi bir tedavi verilmeden üveitin kaybolduğu ve poliozisin de azaldığı gösterilmiştir. Yaklaşık 10 ay sonra ise poliozisin neredeyse tamamen ortadan kaybolduğu, fakat tedavinin kesilmesinden 1 ay sonra ortaya çıkan hipotrikozisin 10 ay içinde daha da arttığı bildirilmiştir (115).

Chen ve ark. tarafından farklı prostaglandin analogu (latanoprost, travoprost ya da bimatoprost) kullanan 7 hastanın hepsinde bilateral poliozis gösterilmiştir. Bu yan etki, altı aylık tedavi süresi içerisinde, en erken olarak 6. haftada latanoprost ve

bimatoprost kullanan iki hastada izlenmiştir. Yazarlar poliozisin tek başına ya da prostaglandinlerin daha önceden bildirilmiş diğer yan etkileri ile birlikte görülebileceğini ve etkilenen kirpiklerin, normal pigmente kirpikler arasında gelişigüzel yer aldığını bildirmektedir. Ayrıca bu beyaz kirpiklerin yeni oluştuğunu, yani bu yan etkinin yeni uyarılan kirpik büyümesi esnasında pigmentasyonda bir inhibisyon ya da daha önce fark edilmemiş beyaz kirpiklerde büyüme sonucu oluştuğunu düşünmektedir (27).

Çalışmamızda bir yıllık tedavi sonunda topikal bimatoprost kullanan 35 olgunun 6'sında (%17.1), latanoprost kullanan 34 olgunun ise 2'sinde (%5.9) poliozis görüldü. İstatistiksel olarak bu yan etki bimatoprost kullanan grupta anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Tedavi sürecine bakıldığında her iki grupta da altıncı aydan itibaren bu yan etki ortaya çıktı ve yine bimatoprost kullanan grupta bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Kontrol grubunda herhangi bir değişim izlenmedi.

Konjonktival hiperemi de topikal prostaglandin analogu tedavisinde yaygın görülen bir yan etkidir (106). Genellikle tedaviye başlandıktan birkaç gün sonra ortaya çıkar, 2 ile 4 hafta içinde azalır ve hastaların büyük çoğunluğunda bu etki hafif seyreder (116). Latanoprost kullananlara kıyasla, bimatoprost kullanımında bu yan etki daha sık görülmektedir (117-119). Literatürde bunun sebebinin latanoprost molekülü ve onun farklı farmokolojik reseptör profilinden kaynaklandığı gösterilmiştir (120). Bimatoprost tedavisi alanların yaklaşık yarısında hafif konjonktival hiperemi görülebilmektedir (32). Oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Fakat nitrik oksit üretimine bağlı bir vazodilatasyon olabileceği üzerinde durulmaktadır (33). Ayrıca topikal bimatoprost tedavisi görenlerden alınan konjonktiva biyopsileriyle yapılan bir çalışmada, inflamasyonla ilişkili herhangi bir histopatolojik işaret varlığı gösterilememiştir (121). Oldukça yaygın görülen bu yan etki Parrish ve ark. tarafından 3 aylık tedavi sonunda latanoprost için %5-20, bimatoprost için ise %15-55 oranında bildirilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda da topikal bimatoprost kullanan gözlerde, konjonktival hiperemi %51.4 (35 gözün 18'i) oranında görülürken, latanoprost kullanımında bu oran %14.7 (34 gözün 5'i) olarak hesaplandı. Ayrıca bu değişimin bimatoprost

kullanan gözlerde tedavinin üçüncü ayından itibaren; latanoprost kullananlarda ise tedavinin altıncı ayından itibaren ortaya çıkması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Kontrol grubunda herhangi bir değişim gözlenmedi.

Literatür araştırmamız sonucunda prostaglandin analoglarının nazolakrimal kanal ile ilişkisini inceleyen tek bir çalışmaya rastlandı. Bu çalışmada Artunay ve ark. tarafından en az 5 yıl ve üzeri süreyle primer açık açılı glokom nedeniyle düzenli olarak topikal timolol maleat ve/veya prostaglandin analogu kullanan 110 hastanın 205 gözü ile en az 5 yıldır glokom şüphesi nedeniyle ilaçsız takip edilen 92 hastanın 184 gözü kontrol grubu olarak incelenmiştir. Nazolakrimal kanal tıkanıklığı tanısı dijital substraksiyon makrodakriosistografi ile konulmuştur. İlaç kullananların %13.7'sinde, kullanmayan kontrollerin ise %7.1'inde nazolakrimal kanal tıkanıklığı saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İlaç kullananlar kendi içinde incelendiğinde ise, nazolakrimal kanal tıkanıklığı olanların %28.5'inde yalnız timolol maleat, %21.5'inde yalnız prostaglandin analogu, %50'sinde ise her iki ilacın birlikte kullanıldığı saptanmıştır. Dosyaların geriye dönük olarak tarandığı ve hastaların son kontrollerinde nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile ilgili septomlar açısından bir kez daha değerlendirildiği bu çalışmada ortalama nazolakrimal kanal tıkanıklığı gelişim süresi  $4.8 \pm 2.4$  yıl olarak bildirilmiştir (122).

Çalışmamızda biz de topikal prostaglandin analogu kullanımı ile nazolakrimal kanal tıkanıklığı ilişkisini araştırdık. Topikal bimatoprost veya latanoprost kullananlarda tedavi öncesi ve bir yıllık takip süresince nazolakrimal kanal lavajı ile lakrimal drenaj sistemini değerlendirdik. Bir yıllık izlem boyunca hiçbir olguda nazolakrimal kanal tıkanıklığı gelişimi saptamadık. Elde edilen sonuçların daha sağlıklı yorumlanabilmesi için daha fazla sayıda olgunun, daha uzun süreli takiplerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

Çalışmamızda glokomda monoterapide oldukça sık tercih edilen topikal prostaglandin analogu kullanılmasında gözlenebilen perioküler değişiklikleri inceledik ve bu ilaçların olası nazolakrimal kanal tıkanıklığı ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızın sonuçlarını şu şekilde özetleyebiliriz.

Kırk üç hasta ve 26 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 69 katılımcının 121 gözü prospektif olarak 3 grup altında incelendi. Topikal bimatoprost kullanan 21 hastanın 35 gözü grup 1'i, latanoprost kullanan 22 hastanın 34 gözü grup 2'yi ve 26 sağlıklı katılımcının 52 gözü grup 3'ü oluşturmaktaydı.

Grup 1'de hastaların yaş ortalaması  $63.9 \pm 9.3$  (46-78) yıl, grup 2'de  $58.1 \pm 11.6$  (37-76) yıl, grup 3'te ise  $59.1 \pm 10.6$  (40-79) yıl olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen toplam 69 kişinin 40'ı (%58) kadın, 29'u ise (%42) erkek idi. Gruplar arası dağılıma bakıldığında grup 1'de bulunan 21 hastanın 12'si (%57.1) kadın, 9'u (%42.9) erkek; grup 2'de toplam 22 hastanın 12'si (%54.5) kadın, 10'u (%45.5) erkek idi. Kontrol grubunu ise 16 (%61.5) kadın, 10 (%38.5) erkek oluşturmaktaydı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Grup 1'de toplam 35 gözün 17'sinde (%48.6) pseudoeksfoliatif glokom, 14'ünde (%40) primer açık açılı glokom, 4'ünde ise (%11.4) oküler hipertansiyon tanısı mevcuttu. Grup 2'de ise 34 gözün 10'unda (%29.4) pseudoeksfoliatif glokom, 19'unda (%55.9) primer açık açılı glokom, 5'inde ise (%14.7) oküler hipertansiyon yer almaktaydı. Tanı açısından gruplar arası dağılım istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Topikal prostaglandin analogu kullanımında perioküler pigmentasyon artışıyla ilgili yan etkilerin cilt tipi ile olası ilişkisini anlamaya yönelik tüm katılımcılara Fitzpatrick cilt tipi belirleme anketi uygulandı. Katılımcıların hiçbirinde tip I ya da tip V-VI cilt tipi saptanmadı. Toplam 69 kişinin 13'ünde (%18.8) tip II, 47'sinde (%68.1) tip III ve 9'unda (%13) tip IV cilt tipi tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar ile sağlıklı kontrollerin, tedavi öncesi ve tedavinin 1, 3, 6 ve 12. ayında muayeneleri yapıldı. Her kontrolde olgular, palpebral fissür, kapak kıvrımı, levator fonksiyonu ölçümleri ile üst göz kapağı sulkusunda derinleşme, perioküler pigmentasyon artışı, hipertrikozis, iris pigmentasyonunda artış, poliozis, konjonktival hiperemi ve nazolakrimal kanal tıkanıklığı açısından değerlendirildi.

İlk muayenede topikal bimatoprost kullanan gözlerde palpebral fissür değeri  $9.6 \pm 0.15$  mm, latanoprost kullananlarda  $9.6 \pm 0.16$  mm ve sağlıklı kontrol grubunda ise  $10.2 \pm 0.14$  mm olarak hesaplandı. İzlem süresi sonunda topikal bimatoprost kullanan gözlerde palpebral fissür değeri  $10.4 \pm 0.18$  mm, latanoprost kullananlarda  $10.1 \pm 0.18$  mm ve sağlıklı kontrol grubunda ise  $10.1 \pm 0.15$  mm olarak kaydedildi. İzlem süresi sonunda gruplardaki palpebral fissür değerlerinin zaman içindeki değişimi (grup-zaman etkileşimi) her üç grupta da anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Üst göz kapak kıvrımı açısından incelendiğinde grup 1’de topikal bimatoprost kullanan hastalarda ilk muayenede hesaplanan kapak kıvrımı değeri  $6.6 \pm 0.29$  mm iken, latanoprost kullanan grup 2’de  $7.3 \pm 0.30$  mm, sağlıklı kontrol grubunda ise  $6.2 \pm 0.26$  mm olarak hesaplandı. İzlem süresi sonunda topikal bimatoprost kullanan gözlerde kapak kıvrımı değeri  $7.7 \pm 0.36$  mm, latanoprost kullananlarda  $7.6 \pm 0.37$  mm ve sağlıklı kontrol grubunda ise  $6.1 \pm 0.15$  mm olarak kaydedildi. Zaman içerisindeki değişim yönünden incelendiğinde bimatoprost kullanan grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla üst kapak kıvrımında, istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi ( $p<0.05$ ). Latanoprost kullanan olgularda ve sağlıklı kontrollerde anlamlı grup-zaman etkileşimi bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Levator fonksiyonu değerleri ise ilk muayenede topikal bimatoprost kullanan gözlerde  $15.5 \pm 0.25$  mm, latanoprost kullanan gözlerde  $16 \pm 0.25$  mm, kontrol grubunda ise  $15.8 \pm 0.22$  mm olarak ölçüldü. İzlem süresi sonunda levator fonksiyonu değerleri topikal bimatoprost kullanan gözlerde  $15.2 \pm 0.27$  mm, latanoprost kullanan gözlerde  $16.4 \pm 0.27$  mm, kontrol grubunda ise  $16.1 \pm 0.22$  mm olarak kaydedildi. Takip sonunda her üç grupta yine grup-zaman etkileşimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

İzlem süresi sonunda üst göz kapağı sulkusunda derinleşme, topikal bimatoprost kullanan grup 1'deki hastaların %34.3'ünde (35 gözün 12'sinde), latanoprost kullanan grup 2'deki hastaların ise %2.9'unda (34 gözün ise yalnızca 1'inde) tespit edildi. Bu değişim topikal bimatoprost kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Perioküler pigmentasyon artışı grup 1'de %60 (35 gözün 21'i), grup 2'de ise %26.5 (34 gözün 9'u) oranında izlendi. Her iki grupta da tedavinin üçüncü ayından itibaren gelişen bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Hipertrikozis sıklığı, grup 1'de %68.6 (35 gözün 24'ü), grup 2'de ise %76.5 (34 gözün 26'sı) olarak kaydedildi. Bu yan etkinin her iki grupta tedavinin üçüncü ayından itibaren gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Topikal bimatoprost kullanan gözlerde %25.7 (35 gözün 9'u) oranında iriste pigmentasyon artışı görülürken, latanoprost kullananlarda bu oran %8.9 (34 gözün 3'ü) olarak hesaplandı. Bu değişimin ortaya çıkması, bimatoprost tedavisinin altıncı ayından itibaren istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Latanoprost tedavisinde görülen iristeki koyulaşma ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.025$ ). Poliozis ise grup 1'de %17.1 (35 gözün 6'sı), grup 2'de %5.9 (34 gözün 2'si) oranında görüldü. İstatistiksel olarak bu yan etki gelişimi bimatoprost kullanan grupta anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Konjonktival hiperemi bimatoprost kullanan hastaların %51.4'ünde (35 gözün 18'i), latanoprost kullananların ise %14.7'sinde (34 gözün 5'i) saptandı. Her iki grupta da bu yan etkinin gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Literatür bilgisiyle uyumlu fakat daha yüksek olan bu oranlarımızı, çalışmamızın prospektif olmasına ve böylelikle daha dikkatli yakın inspeksiyon yapabilmesine bağladık.

Çalışmamızda, literatürde daha önce değerlendirilmemiş olan, perioküler pigmentasyon artışı ile cilt tipi arasındaki ilişkiyi inceledik. Topikal bimatoprost kullanan hastalarda tip II ve tip III cilt tiplerinde, latanoprost kullananlarda ise tip III cilt tipinde tedavinin üçüncü ayından itibaren gelişen perioküler pigmentasyon artışı anlamlı bulundu ( $p<0.008$ ). Türk popülasyonunun ağırlıklı olarak tip III ve tip IV cilt tipine sahip olduğu göz önüne alındığında, bu etkinin toplumun görece daha açık tenli insanlarında daha sık ve daha erken ortaya çıkabileceğini düşünmekteyiz.

İzlem süresi boyunca her kontrolde lakrimal sistem lavajı yapılan olguların hiçbirinin lakrimal drenaj sisteminde tıkanıklık izlenmedi. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunduğundan elde edilen sonuçların daha sağlıklı yorumlanabilmesi için daha fazla sayıda olgunun, daha uzun süreli takiplerine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda, topikal bimatoprost tedavisinin, topikal latanoprost tedavisine oranla daha fazla perioküler değişikliğe sebep olduğunu tespit ettik. Araştırmamızda bimatoprost kullanımında üst kapak sulkusunda derinleşme, perioküler pigmentasyon artışı, hipertrikozis, iriste pigmentasyon artışı, poliozis ve konjonktival hiperemi gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Topikal latanoprost kullanımında ise perioküler pigmentasyon artışı, hipertrikozis ve konjonktival hiperemi gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.025$ ). Kapak motilitesi ve pozisyonu açısından değerlendirildiğinde yalnızca bimatoprost kullananlarda üst kapak kıvrımında anlamlı yükselme saptandı ( $p<0.05$ ). Latanoprost kullanımının kapaklar üzerine herhangi bir etkisi tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Lakrimal drenaj sistemine üzerine de her iki ilaç grubunun bir etkisi tespit edilmedi.

Özetle, glokomda monoterapide oldukça etkili olan prostaglandin analoglarının kullanımında ortaya çıkabilecek perioküler yan etkilerinin takip eden doktorlarca iyi bilinmesi ve tedavi öncesi hastalara bu olası değişimlerin ayrıntılı olarak anlatılması gerektiğini düşünmekteyiz. Özellikle tek taraflı göz içi basıncı kontrolünün hedeflendiği durumlarda topikal prostaglandin analoglarına daha temkinli yaklaşılması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

## 7. ÖZET

### **Topikal Prostaglandin Analogu Kullanımında Gözlenen Perioküler Değişiklikler**

**Amaç:** Topikal prostaglandin analogu kullanımında gözlenen perioküler değişikliklerin değerlendirilmesi ve ilaç kullanımının lakrimal drenaj sistemine etkisinin incelenmesi

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 69 kişinin 121 gözü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Mayıs 2009 ile Şubat 2011 tarihleri arasında prospektif olarak incelendi. Kırk üç hastanın 21'ine (35 göz, grup 1) bimatoprost tedavisi, 22'sine (34 göz, grup 2) latanoprost tedavisi verildi. Geriye kalan 26 katılımcı (52 göz, grup 3) sağlıklıydı ve kontrol grubunu oluşturmaktaydı.

Tüm katılımcılar tedavi öncesinde ve tedavinin birinci, üçüncü, altıncı ve on ikinci ayında muayene edildi. Her kontrol muayenesinde palpebral fissür, kapak kıvrımı ve levator fonksiyonu bir cetvel aracılığıyla aynı araştırmacı tarafından ölçüldü. Üst kapak sulkus muayenesinde asimetri mevcutsa not edildi. Perioküler pigmentasyon, hipertrikozis, iriste pigmentasyon artışı, poliozis ve konjonktival hiperemi her kontrolde değerlendirildi. Yakın plan yüz fotoğrafları aynı kamera ile aynı araştırmacı tarafından çekildi.

Tüm katılımcılara 'Fitzpatrick Skin-Type Chart' anketi uygulandı. Soru-cevap yöntemiyle genetik yatkınlık, güneş ışığına reaksiyon ve bronzlaşma alışkanlıkları sorgulandı.

İlaç kullanımının lakrimal drenaj sistemine etkilerini inceleme amaçlı hastalara her kontrol vizitinde lakrimal sistem lavajı yapıldı.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması bimatoprost kullananlarda (grup 1)  $63.9 \pm 9.3$  (46-78) yaş olarak, latanoprost kullananlarda (grup 2)  $58.1 \pm 11.6$  (37-76) yaş olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise ortalama yaş  $59.1 \pm 10.6$  (40-79) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen toplam 69 kişinin 40'ı (%58) kadın, 29'u ise (%42) erkek idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

İzlem süresi sonunda gruplar arası palpebral fissür değerlerinin ve levator fonksiyonlarının zaman içindeki değişimi (grup-zaman etkileşimi) her üç grupta da anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ). Üst kapak kıvrımı açısından değerlendirildiğinde ise bimatoprost kullanan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edilirken ( $p<0.05$ ), latanoprost kullanan gözlerde izlem esnasında belirgin artış saptanmadı ( $p>0.05$ ).

İzlem süresi sonunda üst göz kapağı sulkusunda derinleşme, topikal bimatoprost kullanan grup 1'deki hastaların %34.3'ünde (35 gözün 12'si) ( $p<0.025$ ), latanoprost kullanan grup 2'deki hastaların ise %2.9'unda (34 gözün 1'i) ( $p>0.025$ ) tespit edildi. Perioküler pigmentasyon artışı grup 1'de %60 (35 gözün 21'i) ( $p<0.025$ ), grup 2'de ise %26.5 (34 gözün 9'u) ( $p<0.025$ ) oranında izlendi. Hipertrikozis sıklığı, grup 1'de %68.6 (35 gözün 24'ü) ( $p<0.025$ ), grup 2'de ise %76.5 (34 gözün 26'si) ( $p<0.025$ ) olarak kaydedildi. İriste pigmentasyon artışı grup 1'de %25.7 (35 gözün 9'u) ( $p<0.025$ ) oranında, grup 2'de ise %8.9 (34 gözün 3'ü) ( $p>0.025$ ) oranında görüldü. Poliozis ise grup 1'de %17.1 (35 gözün 6'si) ( $p<0.025$ ), grup 2'de %5.9 (34 gözün 2'si) ( $p>0.025$ ) oranında görüldü. Konjonktival hiperemi bimatoprost kullanan hastaların %51.4'ünde (35 gözün 18'i) ( $p<0.025$ ), latanoprost kullananların ise %14.7'sinde (34 gözün 5'i) ( $p<0.025$ ) saptandı.

Toplam 69 kişinin 13'ünde (%18.8) tip II, 47'sinde (%68.1) tip III ve 9'unda (%13) tip IV cilt tipi tespit edildi. Perioküler pigmentasyon artışı ile cilt tipi arasındaki ilişkiyi incelendiğinde topikal bimatoprost kullanan hastalarda tip II ve tip III cilt tiplerinde, latanoprost kullananlarda ise tip III cilt tipinde tedavinin üçüncü ayından itibaren gelişen perioküler pigmentasyon artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.008$ ).

İzlem süresi boyunca olguların hiçbirinin lakrimal drenaj sisteminde tıkanıklık izlenmedi.

**Sonuç:** Topikal bimatoprost tedavisi, topikal latanoprost tedavisine oranla daha fazla perioküler değişikliğe sebep olur. Tek taraflı glokom olgularında bu ilaçlarla tedavi süresince ortaya çıkabilecek olası perioküler değişiklikler doktorlarca iyi bilinmeli ve prostaglandin analogları ile tedavi öncesi hastalar bu olası değişimler hakkında iyi bilgilendirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Bimatoprost, latanoprost, perioküler yan etkiler, göz kapağı, lakrimal drenaj sistemi

## 8. SUMMARY

### **Periocular Changes in Topical Prostaglandin Analog Use**

**Purpose:** To evaluate the periocular changes due to topical prostaglandin analog use and to investigate the effects of these agents on lacrimal drainage system.

**Materials and Methods:** One hundred twenty-one eyes of 69 participants were evaluated prospectively between May 2009 and February 2011 at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology. Of 43 patients, 21 patients (35 eyes, group 1) were treated with bimatoprost therapy and 22 patients (34 eyes, group 2) were treated with latanoprost therapy. The remaining 26 participants (52 eyes, group 3) were healthy and accounted for the control group.

All participants were examined before the prostaglandin therapy and then prospectively at one, three, six and twelve months of the therapy. On every examination palpebral fissure, upper eyelid crease and levator function were measured by a ruler by the same researcher. Upper eyelid sulcus asymmetry was noted whenever it was observed. Periocular hyperpigmentation, hypertrichosis, increased iris pigmentation, poliosis and conjunctival hyperemia were evaluated at every visit. All close-up photographs were taken by the same researcher by the same camera.

All participants had 'Fitzpatrick Skin-Type Chart'. By this questionnaire genetic disposition, reaction to sun exposure and tanning habits were interrogated.

To investigate the effects of the prostaglandin analog therapy on lacrimal drainage system, lacrimal system drainage irrigation was performed to all patients on every examination.

**Results:** The mean age  $\pm$  SD of group 1 was  $63.9 \pm 9.3$  years (range 46-78), the mean age of group 2 was  $58.1 \pm 11.6$  years (range 37-76). The mean age of control group was  $59.1 \pm 10.6$  years (range 40-79). There was no significant difference between the groups ( $p > 0.05$ ).

Of 69 participants, 40 (58%) were female, 29 (42%) were male. There was no significant difference between the groups ( $p>0.05$ ).

On the final examination, in terms of palpebral fissure and levator function, no significant change was identified during the follow-up in all groups ( $p>0.05$ ). In terms of upper eyelid crease, in group 1 (bimatoprost use) a statistically significant increase was established according to control group ( $p<0.05$ ), however in patients who use latanoprost there were no significant increase during the follow-up ( $p>0.05$ ).

At the end of the follow-up, the incidence of deepening upper eyelid sulcus was 34.3% (12 of 35 eyes) ( $p<0.025$ ) in group 1 and 2.9% (1 of 34 eyes) ( $p>0.025$ ) in group 2. The incidence of periocular hyperpigmentation was 60% (21 of 35 eyes) ( $p<0.025$ ) in group 1 and 26.5% (9 of 34 eyes) ( $p<0.025$ ) in group 2. The frequency of hypertrichosis was 68.6% (24 of 35 eyes) ( $p<0.025$ ) in group 1, 76.5% (26 of 34 eyes) ( $p<0.025$ ) in group 2. Increased iris pigmentation was seen 25.7% (9 of 35 eyes) ( $p<0.025$ ) in group 1 and 8.9% (3 of 34 eyes) ( $p>0.025$ ) in group 2. Poliosis was seen 17.1% (6 of 35 eyes) ( $p<0.025$ ) of the patients in group 1, and 5.9% (2 of 34 eyes) ( $p>0.025$ ) of the patients in group 2; conjunctival hyperemia was seen in 51.4% (18 of 35) ( $p<0.025$ ) of the patients in group 1 and 14.7% (5 of 34 eyes) ( $p<0.025$ ) of the patients in group 2.

Of 69 participants, 13 had (18.8%) skin type II, 47 had (68.1%) has skin type III and 9 had (13%) skin type IV. We researched the relationship between the periocular pigmentation increase and skin type. In group 1, in patients with skin type II and III; in group 2, in patients with skin type III we found a statistically significant increase in pigmentation after the following three months of the therapy ( $p<0.008$ ).

During the follow-up no lacrimal drainage system obstruction was seen.

**Conclusion:** Topical bimatoprost therapy cause more periocular changes than topical latanoprost therapy. In unilateral glaucoma patients, probable periocular changes should be well known by the doctors and patients should be well informed about these probable changes before prostaglandin analog therapy.

**Key words:** Bimatoprost, latanoprost, periocular side effects, eyelid, lacrimal drainage system

## 9. KAYNAKLAR

1. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B, Komaroff E. Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr Opin Ophthalmol* 2004 Apr; 15(2): 102-6
2. Avrupa Glokom Derneği, Glokom için Terminoloji ve Rehber, 3.Baskı, syf 124-126
3. Camras CB, Bito LZ. Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*aotus trivirgatus*) eyes by topically applied prostaglandin F<sub>2α</sub>. *Curr Eye Res* 1981; 1: 205-209
4. Ishida N, Odani-Kawabata N, Shimazaki A, Hara H. Prostanoids in the Therapy of Glaucoma. *Cardiovascular Drug Reviews* 2006; 24(1): 1-10
5. Chapter 30. Prostaglandins and hypotensive lipids. In: Allingham R, Damji K, Freedman S, et al., editors. *Shield's textbook of glaucoma*. 5th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 472-473
6. Update on prostaglandin analogs. Hylton C, Robin AL. *Curr Opin Ophthalmol*. 2003; 14: 65-69
7. Wand M, Ritch R, Isbey Jr EK, et al. Latanoprost and periocular skin color changes. *Arch Ophthalmol* 2001 Apr; 119(4): 614-615
8. Kook MS, Lee K. Increased eyelid pigmentation associated with use of latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2000 Jun; 129(6): 804-806
9. Bito LZ. Prostaglandins: a new approach to glaucoma management with a new, intriguing side effect. *Surv Ophthalmol* 1997; 41 Suppl. 2: S1-14
10. Wand M. Latanoprost and hyperpigmentation of eyelashes. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1206-1208
11. Law SK. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clin Ophthalmol* 2010 Apr; 26; 4: 349-358
12. Camras CB. Comparison of latanoprost and timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma: a six-month masked, multicenter trial in the United States. The United States Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1996 Jan; 103(1): 138-147

13. Moreno M, Villena A, Cabarga C, et al. Impression cytology of the conjunctival epithelium after antiglaucomatous treatment with latanoprost. *Eur J Ophthalmol* 2003 Jul; 13(6): 553-559
14. Stefan C, Dumitrica DM. Ocular surface dysfunction in glaucoma. *Oftalmologia* 2008; 52(3): 114-119
15. Meitz H, Schlötzer-Schrehardt U, Strassfeld C, et al. Effect of latanoprost and timolol on the histopathology of the rabbit conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001 Mar; 42(3): 679-687
16. Mietz H, Esser JM, Welsandt G, et al. Latanoprost stimulates secretion of matrix metalloproteinases in tenon fibroblasts both in vitro and in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003 Dec; 33(12): 5182- 5188
17. Kroll DM, Schuman JS. Reactivation of herpes simplex virus keratitis after initiating bimatoprost treatment for glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2002 Mar; 133(3): 401-403
18. Ekatomatis P. Herpes simplex dendritic keratitis after treatment with latanoprost for primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2001 Aug; 85(8): 1008-1009
19. Servat JJ, Bernardino CR. Effects of common topical antiglaucoma medications on the ocular surface, eyelids and periorbital tissue. *Drugs Aging* 2011; 28(4): 267-282
20. Alm A, Stjernschantz J. Effects on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost appliede once daily evening or morning: a comparison with timolol. Scandinavian Latanoprost Study Group. *Ophthalmology* 1995 Dec; 102(12): 1743-1752
21. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, et al. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002 Aug; 47 Suppl. 1: S 162-175
22. Glaucoma. American Academy of Ophthalmology 2010-2011 Chapter 7. 175-176
23. Teus MA, Arranz-Marquez E, Lucea-Suescun P. Incidence of iris color change in latanoprost treated eyes. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86: 1085-1088

24. Chiba T, Kashiwagi K, Ishijima K, Furuichi M, Kogure S, Abe K, Chiba N, Tsukahara S. A prospective study of iridial pigmentation and eyelash changes due to ophthalmic treatment with latanoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2004; 48: 141-147
25. Chou SY, Chou CK, Kuang TM, Hsu WM. Incidence and severity of iris pigmentation on latanoprost-treated glaucoma eyes. *Eye.* 2005; 19: 7684-7687
26. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 1997; 124: 544-547
27. Chen CS, Wells J, Craig JE. Topical prostaglandin F<sub>2α</sub> analog induced poliosis. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 965-966
28. Casson RJ, Selva D. Lash ptosis caused by latanoprost. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 932-933
29. Herndon LW, Williams RD, Wand M, Asrani S. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135: 713-715
30. Gupta V, Srinivasan G, Sharma A et al. Comparative evaluation of bimatoprost monotherapy in primary chronic angle closure and primary open angle glaucoma eyes: a three-year study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007; 234: 351-358
31. Woodward DF, Krauss AH, Wang JW, et al. Identification of an antagonist that selectively blocks the activity of prostamides (prostaglandin-ethanolamides) in the feline iris. *Br J Pharmacol* 2007; 1503: 342-352
32. Patil AJ, Vajaranant TS, Edward DP. Bimatoprost- a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(16): 2759-2768
33. Astin M, Stjernschantz J, Selen G. Role of nitric oxide in PGF<sub>2</sub> alpha-induced ocular hyperemia. *Exp Eye Res.* 1994; 594: 401-407
34. Tosti A, Pazzaglia M, Voudouris S, Tosti G. Hypertrichosis of the eyelashes caused by bimatoprost. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Nov; 5: S149-150
35. Lumigan-Package Insert. Allergan, Irvine; 2006
36. Centofanti M, Oddone F, Chimenti S, et al. Prevention of dermatologic side effects of bimatoprost 0.03 % topical therapy. *Am J Ophthalmol* 2006; 1426: 1059-1060

37. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin pigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11): 1541-1546
38. Doshi M, Edward DP, Osmanovic. Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians. *Ophthalmology* 2006; 113(11): 1961-1967
39. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2008; 24(4): 302-307
40. Kaufmann PL, Mittag TW. Medical therapy of glaucoma. *Glaucoma text book of ophthalmology* 1994; 9-27
41. Stamber RL, Lieberman MN, Drake MV. Prostaglandins. In: Buckwalter W, (ed). *Becker- Shaffers's Diagnosis and Therapy of Glaucoma*. Mosby, St. Louis 1999: 498-507
42. Orbit, Eyelids and Lacrimal System. *American Academy of Ophthalmology* 2010-2011 Chapter 13. 259-264
43. Fundamentals and Principles of Ophthalmology. *American Academy of Ophthalmology* 2010-2011 Chapter 1. 22-34
44. Muzaffar AR, Mendelson BC, Adams WP Jr. Surgical anatomy of the ligamentous attachments of the lower lid and lateral canthus. *Plast Reconstr Surg*. 2002; 110: 873-884
45. Wulc AE, Dryden RM, Khatchaturian T. Where is gray line? *Arch Ophthalmol*. 1987; 105: 1092-1098
46. Sires BS, Lemke BN, Dortzbach RK, Gonnering RS. Characterization of human orbital fat and connective tissue. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1998; 14: 403-414
47. Sires BS, Saari JC, Garwin GG, et al. The color difference in orbital fat. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 868-871
48. Persichetti P, Di Lella F, Delfino S, Scuder N. Adipose compartments of the upper eyelid: the anatomy, applied to blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 382-380

49. Lemke BN, Stasior OG. The anatomy of eyebrow ptosis. *Arch Ophthalmol* 1982; 100(6): 981-986
50. Wolfram- Gabel R, Kahn JL. Adipose body of the orbit. *Clin Anat* 2002; 15: 186-192
51. Kakizaki H, Malhotra R, Madge SN, Selva D. Lower eyelid anatomy: an update. *Ann Plast Surg* 2009; 63: 344-351
52. Korn BS, Kikkawa DO, Hicok KC. Identification and characterization of adult stem cells from human orbital adipose tissue. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2009; 25: 27-32
53. Johnston MC, Noden DM, Hazelton RD, et al. Origins of avian ocular and periocular tissues. *Exp Eye Res* 1979; 29: 27-43
54. Meyer DR, Linberg JV, W obig JL, McCormick SA. Anatomy of the orbital septum and associated eyelid connective tissues. Implications for ptosis surgery. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 1991; 7: 104-113
55. Codere F, Tucker NA, Renaldi B. The anatomy of Whitnall ligament. *Ophthalmology*. 1995; 102: 2016-2019
56. Stasior GO, Lemke BN, Wallow IH, Dortzbach RK. Levator aponeurosis elastic fiber network. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1993; 9: 1-10
57. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, Voorhees JJ. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1462-1470
58. Lee J, Jung E, Lee H, Seo Y, Koh J, Park D. Evaluation of the effects of a preparation containing asiaticoside on periocular wrinkles of human volunteers. *International Journal of Cosmetic Science* 2008; 30: 167-173
59. Griffiths CEM, Maddin S, Wiedow O, Marks R, Donald AE, Kahlon G. Treatment of photoaged skin with a cream containing 0.05% isotretinon and sunscreens. *Journal Of Dermatological Treatment* 2005; 16: 79-86
60. Kahn DM, Shaw RB Jr. Aging of the bony orbit: a three-dimensional computed tomographic study. *Aesthetic Surg J* 2008; 28: 258-264
61. Shaw RB Jr, Kahn DM. Aging of the midface bony elements: a three-dimensional computed tomographic study. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 675-681

62. Sichel A. Aphorismes pratiques sur divers points d'ophtalmologie. *Ann Ocul* 1844; 12: 185
63. Castanares S. Blepharoplasty for herniated intraorbital fat: anatomic basis for a new approach. *Plast Reconstr Surg* 1951; 8(1): 46-58
64. Camirand A, Doucet J, Harris J. Anatomy, pathophysiology and prevention of senile enophthalmia and associated herniated lower eyelid fat pads. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(6): 1535-1546
65. Putterman AM, Urist MJ. Baggy eyelids- a true hernia. *Ann Ophthalmol* 1973; 5(9): 1029-1032
66. Korn BS, Kikkawa DO, Cohen SR. Transcutaneous lower eyelid blepharoplasty with orbitomalar suspension: retrospective review of 212 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 315-323
67. Lucarelli MJ, Khwarg SI, Lemke BN, et al. The anatomy of midfacial ptosis. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2000; 16: 7-22
68. De la Plaza R, Arroya JM. A new technique for the treatment of palpebral bags. *Plast Reconstr Surg* 1988; 81(5): 677-687
69. Glat PM, Jelks GW, Jelks EB, Wood M, Gadangi P, Longaker MT. Evaluation of lateral canthoplasty: techniques and indications. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100(6): 1396- 1405
70. Darcy SJ, Miller TA, Goldberg RA, Villablanca JP, Demer JL, Rudkin GH. Magnetic resonance imaging characterization of orbital changes with age and associated contributions to lower eyelid prominence. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(3): 921-929
71. Chen YS, Tsai TH, Wu ML, Chang KC, Lin TW. Evaluation of age-related intraorbital fat herniation through computed tomography. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(4): 1191-1198
72. Sang-Rog O, Weerawan C, Annunziata CC, Korn BS, Kikkawa DO. Paper presentation. ASOPRS Fall Scientific Symposium, San Francisco, CA, October 21, 2009
73. Oh SR, Chokthaweesak W, Annunziata CC, Priel A, Korn BS, Kikkawa DO. Analysis of eyelid fat pad changes with aging. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg* 2011; 27(5): 348-351

74. Arner P. Human fat cell lipolysis: biochemistry, regulation and clinical role. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec; 19(4): 471-82
75. Miller CW, Casimir DA, Ntambi JM. The mechanism of inhibition of 3T3-L1 preadipocyte differentiation by prostaglandin F2alpha. *Endocrinology.* 1996 Dec; 137(12): 5641-50
76. Serrero G, Lepak NM. Prostaglandin F2alpha receptor (FP receptor) agonists are potent adipose differentiation inhibitors for primary culture of adipocyte precursors in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Apr 7; 233(1): 200-2
77. Woodward DF, Krauss AH, Chen J, et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 May; 305(2): 772-85
78. Peplinski LS, Albiani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci.* 2004 Aug; 81(8): 574-7
79. Sooranna SR, Grigsby P, Myatt L, et al. Prostanoid receptors in human uterine myocytes: the effect of reproductive state and stretch. *Mol Hum Reprod.* 2005 Dec; 11(12): 859-64
80. Tappeiner C, Perren B, Iliev ME, Frueh BE, Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost--can bimatoprost cause enophthalmos? *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008 May; 225(5): 443-5
81. Yam JC, Yuen NS, Chan CW. Bilateral deepening of upper lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009 Oct; 25(5): 471-2
82. Jayaprakasam A, Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy - an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit.* 2010 Dec; 29(6): 357-9
83. Park J, Cho HK, Moon JI. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2011 Jan; 55(1): 22-7
84. Aihara M, Shirato S, Sakata R. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from latanoprost to bimatoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2011 Nov; 55(6): 600-4
85. Nakakura S, Tabuchi H, Kiuchi Y. Latanoprost therapy after sunken eyes caused by travoprost or bimatoprost. *Optom Vis Sci.* 2011 Sep; 88(9): 1140-4

86. Altieri M, Ferrari E. Do prostaglandin analogs affect eyelid position and motility? *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011 Oct; 27(5): 511-7
87. Aydin S, Işikligil I, Tekşen YA, Kir E. Recovery of orbital fat pad prolapsus and deepening of the lid sulcus from topical bimatoprost therapy: 2 case reports and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol.* 2010 Sep; 29(3): 212-6
88. Abdel-Malek ZA, Swope VB, Amornsiripanitch N, Nordlund JJ. In vitro modulation of proliferation and melanization of S91 melanoma cells by prostaglandins. *Cancer Res* 1987; 47: 3141-6
89. Imesch PD, Wallow IHL, Albert DM. The color of the human eye. A review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Surv Ophthalmol* 1997; 41: S117-23
90. Jimbow K. Formation, chemical compositions and functions of melanin pigments in mammals. In: Matoltsy AG, editor. *Biology of the Integument.* Springer Verlag; New York; 1986. p. 278
91. Demitsu T, Manabe M, Harima N, et al. Hypertrichosis induced by latanoprost. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(4): 721-3
92. Sodhi PK, Verma L, Ratan SK. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol.* 2004; 137: 783
93. Sodhi PK, Pandey RM, Ratan SK. Efficacy and safety of brimonidine, dorzolamide and latanoprost as adjunctive therapy in patients of primary open angle glaucoma: A randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 875–878
94. Sharpe ED, Reynolds AC, Skuta GL, Jenkins JN, Stewart WC. The clinical impact and incidence of periocular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. *Curr Eye Res.* 2007 Dec;32(12):1037-43
95. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008 Nov; 53 Suppl1: S93-105
96. Digiuni M, Fogagnolo P, Rossetti L. A review of the use of latanoprost for glaucoma since its launch. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Apr; 13(5): 723-45. Epub 2012 Feb 21
97. Johnstone MA, Albert DM. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Suppl 1): S185-202

98. Gandolfi S, Simmons ST, Sturm R, Bimatoprost Study Group 3. Three-month comparison of bimatoprost and latanoprost in patients with glaucoma and ocular hypertension. *Adv Ther* 2001; 18(3): 110-21
99. Burnett JW, Harvey VM. Circumscribed palmar or plantar hypokeratosis: report of two additional cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 843-4
100. Inouye 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
101. 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: 1023-31
102. 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
103. Food and Drug Administration, Division of Anti-infective and Ophthalmology Products Advisory Committee. Briefing information: bimatoprost ophthalmic solution for the treatment of hypotrichosis of the eyelashes. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4397b1-03-FDA.pdf> [Accessed 30 September 2011]
104. O'Toole L, Cahill M, O'Brien C. Eyelid hypertrichosis associated with latanoprost is reversible. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11: 377-9
105. Modschiedler K, von den Driesch P, Paus R. Hyperpigmentation and hypertrichosis of the eyelids after use of bimatoprost eye drops. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Apr; 3(4): 276-7
106. Susanna R Jr, Medeiros FA. The pros and cons of different prostanoids in the medical management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12(2): 149-56
107. Camras CB, Alm A, Watson P, Stjernschantz J. Latanoprost, a prostaglandin analog, for glaucoma therapy. Efficacy and safety after 1 year of treatment in 198 patients. Latanoprost Study Groups. *Ophthalmology* 1996; 103(11): 1916-24

108. 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(Suppl 2): S129-38
109. Grierson I, Lee WR, Albert DM. The fine structure of an iridectomy specimen from a patient with latanoprost-induced eye color change. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(3): 394-6
110. Chiba T, Kashiwagi K, Kogure S, et al. Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 2001; 10(5): 406-10
111. Noecker RS, Dirks MS, Choplin NT, Bernstein P, Batoosingh AL, Whitcup SM; Bimatoprost/latanoprost study group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:55–63
112. Dirks MS, Noecker RJ, Earl M, Roh S, Silverstein SM, Williams RD. A 3-month clinical trial comparing the IOP-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with normal-tension glaucoma. *Adv Ther.* 2006; 23:385–394
113. Hampton RF. *Ocular differential diagnosis*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993, 1–766
114. Bublin JG, Thompson DF. Drug-induced hair color changes. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 297–302
115. Waheed K, Laganowski H. Bilateral poliosis and granulomatous anterior uveitis associated with latanoprost use and apparent hypotrichosis on its withdrawal. *Eye (Lond)*. 2001 Jun; 15(Pt 3): 347-9
116. Patel SS, Spencer CM. Latanoprost. A review of its pharmacological properties, clinical efficacy and tolerability in the management of primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Drugs Aging* 1996; 9(5): 363-78
117. Hollo G. The side effects of the prostaglandin analogues. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 45-52

118. Feldman RM. Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension. *J Ocul Pharmacol Ther* 2003; 19: 23-35)
119. Stewart WC, Kolkler AE, Stewart JA, et al. Conjunctival hyperemia in healthy subjects after short-term dosing with latanoprost, bimatoprost, and travoprost. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 314-20
120. Stjernschantz JW. From PGF (2 alpha)- isopropylester to latanoprost: a review of the development of xalatan: the Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1134-45
121. Leal BC, Medeiros FA, Medeiros FW, Santo RM, Susanna R Jr. Conjunctival hyperemia associated with bimatoprost use: a histopathologic study. *Am J Ophthalmol* 2004; 132(8): 310-313
122. Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E, Şengül A, Raiser R, Bahçecioğlu H. Antiglomatöz ilaç kullanımı ile nazolakrimal kanal tıkanıklığı ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol* 2010; 19(3): 150-4