

# Prostaglandin Analoglarının Etkinliği

## Efficacy of Prostaglandin Analogs

Yasemin ÜN<sup>1</sup>, Mehmet TETİKOĞLU<sup>2</sup>, Fatma Saadet ONURLU YILMAZ<sup>3</sup>, Muzaffer ÖZTÜRK<sup>4</sup>, Mustafa ELÇİOĞLU<sup>5</sup>

Klinik Çalışma

Original Article

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada, prostaglandin analoglarının göz içi basıncını (GİB) düşürmedeki etkinlikleri incelendi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya glokom veya oküler hipertansiyon tanısı konulmuş, Latanoprost kullanan 15 hastanın 30 gözü, Travoprost kullanan 14 hastanın 28 gözü ve Bimatoprost kullanan 10 hastanın 20 gözü dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar tedavinin 1., 3. ve 6. ayında kontrole çağrıldı, GİB ölçümü ve ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %56.4'ü kadın (n=22), %43.6'sı erkek (n=17) idi. Yaş ortalamaları  $54.08 \pm 11.57$  idi (21-78 aralığında). Cinsiyet ve yaş ortalaması açısından 3 ilaç grubu birbirleriyle benzerdi. Üç ilaç arasında GİB düşürücü etkinlik açısından aralarında anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu çalışmada glokom tedavisinde kullanılan ve prostaglandin analogu olan her 3 ilacın da benzer etkinliği olduğu izlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bimatoprost, glokom, Latanoprost, prostaglandin analogları, Travoprost.

### ABSTRACT

**Purpose:** Intraocular pressure lowering efficacy of prostaglandin analog therapy have been studied in this study.

**Materials and Methods:** 30 eyes of 15 patients using Latanoprost, 28 eyes of 14 patients using Travoprost and 20 eyes of 10 patients using Bimatoprost with diagnosis of glaucoma or ocular hypertension are included in this study. The control examinations and intraocular pressure measurements are done at the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months of treatment.

**Results:** 56.4% of patients included in the study was female and 43.6% was male. The mean age of the patients was 54.08 years. No difference was found between the groups in the intraocular lowering efficacy.

**Conclusions:** According to this study, all 3 prostaglandin analog therapies were found to have similar efficacy.

**Key Words:** Bimatoprost, glaucoma, Latanoprost, prostaglandin analogs, Travoprost.

*Glo-Kat 2011;6:246-249*

**Geliş Tarihi : 16/10/2011**

**Kabul Tarihi : 19/12/2011**

**Received : October 16, 2011**

**Accepted : December 19, 2011**

- 1- S.B. Gebze Fatih Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kocaeli, Uz. Dr.
- 2- S.B. Muş Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Muş, Uz. Dr.
- 3- S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Uz. Dr.
- 4- Ataköy Dünya Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Uz. Dr.
- 5- S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Prof. Dr.

- 1- M.D., Gebze Fatih State Hospital Eye Clinic Kocaeli/TURKEY  
ÜN Y., malkocyasemin@hotmail.com
- 2- M.D., Muş Statec Hospital Eye Clinic Muş/TURKEY  
TETİKOĞLU M., drtetikoglu@yahoo.com
- 3- M.D., Okmeydanı Training and Research Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY  
ONURLU YILMAZ F.S.,
- 4- Ataköy Dünya Göz Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY  
ÖZTÜRK M.,
- 5- M.D. Professor, Okmeydanı Training and Research Hospital Eye Clinic İstanbul/TURKEY  
ELÇİOĞLU M., melcioglu@gmail.com

**Correspondence:** M.D., Yasemin ÜN  
Gebze Fatih State Hospital Eye Clinic Kocaeli/TURKEY

## GİRİŞ

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

Tüm glokom çeşitlerindeki ortak mekanizma retina ganglion sinir liflerindeki artmış apoptozisdir. Hastalığın progresyonunu durdurma veya yavaşlatmada göz içi basıncının (GİB) medikal veya cerrahi olarak düşürülmesi günümüzdeki kanıtla dayalı tıpta tek tedavi yöntemidir.<sup>4</sup>

Glokomun medikal tedavisinde ilk basamak genellikle tedaviye monoterapi şeklinde başlamaktır ve son yıllarda prostaglandin analogları güçlü GİB düşürücü etkileriyle sıklıkla ilk tedavi seçeneği olarak kabul görmektedir.<sup>7</sup> Latanoprost, Travoprost ve Bimatoprost gibi sıklıkla reçete edilen prostaglandin analoglarıdır.

Bu çalışma yaygın olarak kullanılan prostaglandin analoglarının GİB'ni düşürücü etkinliğini değerlendirmek amacıyla planlanmış, ilk defa prostaglandin analogu kullanacak glokom veya oküler hipertansiyon hastalarının dahil olduğu prospektif bir çalışmadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğinde Ekim 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında başvuran ve primer açık açılı glokom, normotansif glokom, pseudoekfoliatif glokom, pigmenter glokom ve oküler hipertansiyon tanıları konulan 39 hastanın 78 gözü çalışma kapsamına alındı. 14 hastanın 28 gözüne Travoprost (%0.004), 15 hastanın 30 gözüne Latanoprost (%0.005), 10 hastanın 20 gözüne Bimatoprost (%0.03) tedavisi başlandı ve hastalar takibe alındı.

On sekiz yaşından küçük olanlar, dar açılı glokomu olanlar, son 3 ay içinde intraoküler cerrahi geçirenler, ALT veya lazer iridotomi gibi lazer işlemi geçirenler, herhangi bir zaman diliminde komplikasyonlu katarakt cerrahisi geçirenler, ön kamara intraoküler lensi olanlar, vitrektomize gözler oküler inflamasyon veya enfeksiyon öyküsü olanlar, çalışma süresi içinde ilaç değişikliği gereken hastalar, tek ilaçla yeterli GİB düşüşü sağlanamayan hastalar, düzenli takiplere gelemeyecek şehir dışından gelen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların GİB ölçümleri saat 9.00-12.00 arasında Goldmann aplanasyon tonometresi ile, hep aynı cihaz kullanılarak yapıldı.

Tüm hastalara Pentacam ile topografik pakimetre yapıldı ve merkezi kornea kalınlıkları kaydedildi. Ölçülen tüm GİB değerleri MKK değerlerine göre düzeltildi. Tedavi başlanan bütün hastalara damlalarını günde 1 kez, her gün aynı saatte, gece yatmadan önce damlatmaları söylendi. Hastaların takipleri süresinceki GİB ölçümleri kaydedildi ve Latanoprost, Travoprost ve Bimatoprost kullanan hastalarda bu ölçümler birbirleriyle kıyaslandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı ölçütler (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) kullanıldı. Verilerin yüzde değişimleri [(2. ölçüm-1. ölçüm)/1.ölçümx100] formülüne göre hesaplandı.

Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup durumunda, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ikiden fazla grup durumunda Friedman testi, ikili karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Glokom veya oküler hipertansiyon tanısı konulan 39 hastanın 78 gözü çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %56,4'ü kadın (n=22), %43,6'sı erkek (n=17) idi. Yaş ortalamaları 54.08±11.57 idi (21-78 aralığında). Travoprost uygulanan 14 hastanın 28 gözü "Travoprost" grubu; Latanoprost uygulanan 15 hastanın 30 gözü "Latanoprost" grubu; Bimatoprost uygulanan 10 hastanın 20 gözü "Bimatoprost" grubu olarak adlandırıldı. Gruplara göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p>0.05). Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların %53.8'ine (n=21) primer açık açılı glokom (PAAG), %18'ine (n=7) normotansif glokom (NTG), %20.5'ine (n=8) oküler hipertansiyon (OHT), %5.1'ine (n=2) psödoekfoliatif glokom (PES glokomu), %2.6'ına (n=1) pigmenter glokom nedeni ile tedavi başlandı.

**Tablo 1:** Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre dağılımı.

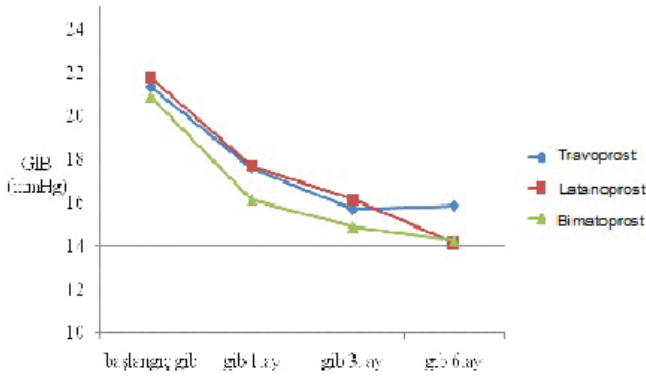
		Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
		Ort	SS	Ort	SS	Ort	SS	
Yaş		58.21	13.68	51.87	11.67	51.60	6.42	0.162
		N	%	N	%	N	%	
Cinsiyet	Erkek	6	42.9%	5	33.3%	6	60.0%	0.419
	Kadın	8	57.1%	10	66.7%	4	40.0%	

**Tablo 2:** Gruplara göre hastaların glokom tipi dağılımı.

		Travoprost		Latanoprost		Bimatoprost		P
		N	%	N	%	N	%	
<b>Glokom tipi</b>	NTG	2	14.3	3	20.0	2	20.0	0.373
	OHT	1	7.1	5	33.3	2	20.0	
	PAAG	9	64.3	6	40.0	6	60.0	
	PES Glokomu	2	14.3	0	0.0	0	0.0	
	Pigmenter Glokom	0	0.0	1	6.7	0	0.0	

**Tablo 3:** Gözlerin GİB değerlerinin gruplara göre dağılımı.

<b>Göz İçi Basıncı</b>	<b>Travoprost</b>		<b>Latanoprost</b>		<b>Bimatoprost</b>		<b>P</b>
	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	<b>Ort</b>	<b>SS</b>	
<b>Başlangıç</b>	22.71	5.98	21.67	3.10	22.40	4.38	0.827
<b>1. Ay</b>	17.25	3.79	17.83	3.18	16.90	2.27	0.409
<b>3. Ay</b>	15.50	3.27	16.03	3.10	15.20	4.54	0.755
<b>6. Ay</b>	15.89	3.70	14.17	2.74	15.10	2.92	0.171

**Grafik:** Gözlerin GİB değerlerinin gruplara göre dağılımı.

Üç ilaç grubunda; glokom tipi dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ), (Tablo 2). GİB değerleri açısından gruplar arasında başlangıç, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda anlamlı fark bulunamadı. ( $p>0.05$ ). Başlangıç, 1. ay, 3. ve 6. ay ortalama GİB değerlerinin gruplara göre dağılımı tablo 3'te gösterilmiştir. Travoprost kullanan gözlerde başlangıç değerine göre 1. ayda meydana gelen düşüş (%21) ve 1. ay değerine göre 3. ayda meydana gelen düşüş (%12) anlamlıydı ( $p<0.05$ ). 3. ay değerine göre 6. ayda meydana gelen artış (%1) anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Latanoprost kullanan gözlerde başlangıç değerine göre 1. ayda meydana gelen düşüş (%23) ve 1. ay değerine göre 3. ayda meydana gelen düşüş (%9); 3. ay değerine göre 6. ayda meydana gelen düşüş (%14) anlamlıydı. ( $p<0.05$ ). Bimatoprost kullanan gözlerde başlangıç değerine göre 1. ayda meydana gelen düşüş (%29) anlamlıydı ( $p<0.05$ ). 1. ay değerine göre 3. ayda meydana gelen düşüş (%8) ve 3. ay değerine göre 6. ayda meydana gelen düşüş (%4) anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Birinci ay, 3. ve 6. ay ortalama GİB değerlerinin gruplara göre dağılımı grafik'te gösterilmiştir.

Sonuç olarak Travoprost grubunda başlangıca göre 6. ay GİB ölçümlerinde %30, Latanoprost grubunda %34, Travoprost grubunda ise %32 oranında bir düşüş saptandı. 3 ilaç grubunda GİB ölçümlerindeki düşürücü etkinlik göz önüne alındığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## TARTIŞMA

Sıklıkla kullanılan ve bizim de reçete ettiğimiz prostaglandin analogları Latanoprost (%0.05), Travoprost (%0.004) ve Bimatoprost (%0.03)'tür. Latanoprost biyolojik olarak inaktif, selektif FP reseptör agonist etkinliği olan bir ön ilaçtır ve GİB'nı uveoskleral dışı akımı artırarak düşürür. Latanoprost günde tek doz olarak uygulanır. Latanoprostun GİB'nı Timolol'den daha iyi düşürür. Altı aydan uzun süreli çalışmalarda Latanoprostun ortalama %25-34 arasında GİB düşüşü sağladığı görülmüştür.

Parrish ve ark., 2003'te 3 ay boyunca 411 hastayı dahil ettikleri klinik çalışmada Latanoprostun GİB düşürücü etkisini Bimatoprost ve Travoprost ile kıyaslamışlardır. Bu çalışmada 3 grup arasında ortalama GİB düşüşü açısından anlamlı bir fark bulunamamış ancak çalışmada Bimatoprostun Latanoprost ve Travoprostta göre sürekli daha fazla düşüş sağladığı belirtilmiştir. Travoprost bir çeşit sentetik prostaglandin F2 $\alpha$  reseptör agonistidir. İsviçre'de Przydryga ve ark., yaptıkları 1590 hastayı dahil ettikleri çalışmada, daha önce tek ilaç kullanan veya hiç ilaç kullanmayan hastalarda Travoprost tedavisi GİB'nı daha önceki tedavilerden daha düşük seviyelere çekmiştir. Tüm gruplarda tedavinin 1. ayında ortalama GİB 18 mmHg'nin altında bulunmuş ve GİB kontrolü 3. ayda sağlanmıştır. Netland ve ark., Travoprost, Latanoprost ve Timolol'ün 12 aylık etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, Travoprost Timolol'den daha etkili ve latanoprost ile eşit etkinlikte bulunmuştur.

Ortalama diüurnal GİB düşüşü 6.6-8.1 mmHg bulunmuştur. Parrish ve ark., ise Travoprostun ortalama 8 mmHg; Latanoprostun ortalama 8.6; Bimatoprost'un ortalama 8.7 mmHg GİB düşüşü sağladığını rapor etmiştir. Bimatoprost sentetik prostamid analogudur ve GİB düşüşünü trabeküler dışa akımı ve uveoskleral dışa akımı artırarak çift yönlü mekanizma ile sağlar. Higginbotham ve ark., 12 ay boyunca günde tek doz Bimatoprost ile 2 doz Timolol maleatı karşılaştırdıkları randomize klinik çalışmasında Bimatoprost'un tüm zaman dilimlerinde ve tüm vizitlerde Timololden anlamlı olarak daha fazla GİB düşüşü sağladığı rapor edilmiştir. Noecker ve ark., Bimatoprost ve Latanoprost'u 6 ay süreyle karşılaştırdıkları çok merkezli, prospektif çalışmasında Bimatoprost grubunda daha çok hastanın tüm zaman dilimlerinde daha düşük hedef GİB değerine ulaştığı rapor edilmiştir. Bu çalışmada yapılan hedef GİB analizinde glokomatöz progresyon riskinin Bimatoprost ile daha fazla düşürülebileceği belirtilmiştir.

İkibin dokuz yılında Oghenowede ve ark., tarafından yayınlanan prostaglandin analoglarının etkinlik ve güvenilirliğinin incelendiği meta analizde 3 prostaglandin analogunun da GİB düşüşü açısından benzer etkinliği olduğu ancak konjunktiva hiperemisi açısından farklı etkilerinin olduğu rapor edilmiştir.

Travoprost kullanan gözlerde başlangıç değerine göre 1. ayda meydana gelen düşüş (%21) ve 1. ay değerine göre 3. ayda meydana gelen düşüş (%12) anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Üçüncü ay değerine göre 6. ayda meydana gelen artış (%1) anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Latanoprost kullanan gözlerde başlangıç değerine göre 1. ayda meydana gelen düşüş (%23) ve 1. ay değerine göre 3. ayda meydana gelen düşüş (%9); 3. ay değerine göre 6. ayda meydana gelen düşüş (%14) anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Bimatoprost kullanan gözlerde başlangıç değerine göre 1. ayda meydana gelen düşüş (%29) anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). 1. ay değerine göre 3. ayda meydana gelen düşüş (%8) ve 3. ay değerine göre 6. ayda meydana gelen düşüş (%4) anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Birinci ay, 3. ve 6. ay ortalama GİB değerlerinin gruplara göre dağılımı grafikte gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda Latanoprost kullanan 15 hastanın 30 gözü, Travoprost kullanan 14 hastanın 28 gözü ve Bimatoprost kullanan 10 hastanın 20 gözü incelendi. Üç ilaç grubu arasında hastaların yaşları, cinsiyetleri, glokom tipleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların başlangıç GİB değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Travoprost grubunda başlangıç ortalama GİB 22.71 mmHg, 1. ay ortalama GİB düşüşü %21, 1. aya göre 3. ay ortalama GİB düşüşü %12 ve 3. aya göre 6. ay ortalama GİB düşüşü %1 idi. Latanoprost grubunda başlangıç ortalama GİB 21.67 mmHg, 1. ay ortalama GİB düşüşü %23, 1. aya göre 3. ay ortalama GİB düşüşü %9 ve 3. aya göre 6. ay ortalama GİB düşüşü %14 idi. Bimatoprost grubunda başlangıç ortalama GİB 22.40 mmHg, 1. ay ortalama GİB düşüşü %29, 1. aya göre 3. ay ortalama GİB düşüşü %8 ve 3. aya göre 6. ay ortalama GİB düşüşü %4 idi.

Üç grupta da 1. ayda anlamlı bir GİB düşüşü sağlandı ( $p < 0.005$ ) 1. aya göre 3. ayda meydana gelen düşüş de istatistiki olarak anlamlıydı. Bunun nedeni, hastaların ilk kontrollerinde genellikle 1 aylık damlalarını erkenden bitirmiş olması ve bir veya birkaç günlük tedavisiz periyot sonrasında ilk muayenelerinin yapılması olabilir. Bu kontrollerinde kesintisiz tedavinin önemi bir kez daha vurgulanarak tedavi uyumu sağlanmaya çalışıldı.

Sonuç olarak sadece Travoprost kullanan grupta başlangıca göre 6. ayda meydana gelen ortalama GİB düşüşü %30, Latanoprost grubundaki ortalama GİB düşüşü %34 ve Bimatoprost grubundaki ortalama GİB düşüşü %32 oranında olup 3 ilaç arasında GİB düşürücü etkinlik açısından anlamlı bir farklılık bulmadık.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Kroese N, Burton H, Vordy S, et al.: Prevalence of primary open angle glaucoma in the United Kingdom. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:987-990.
2. Anton A, Andrate MT, Mujica V, et al.: Prevalence of open angle glaucoma in a Spanish population. *J Glaucoma.* 2004;13:371-376.
3. Friedman DS, Jampel HD, Monoz B, et al.: The Prevalence of open angle glaucoma among blacks and whites 73 years and older: the Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124:1625-1630.
4. European Glaucoma Society.: Glokom için terminoloji ve rehber (3. Basım). DOGMA S.r.l, Sanova, Italy. 2009.
5. Kanner E, Tsai JC.: Glaucoma medications: use and safety in the elderly population. *Drugs Aging.* 2006;23:321-332.
6. Torris CB, Camras CB, Yablonski ME.: Effects of PhXA41, a PGF $\alpha$  analogue, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology.* 1993;100:1297-1304.
7. Sihota R, Saxena R, Agarwal HC, et al.: Crossover comparison of Timolol and Latanoprost in chronic primary angle-closure glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:185-189.
8. Camros CB., United States Latanoprost Study Group.: Comparison of Latanoprost and Timolol in patients with ocular hypertension and glaucoma. A six month, masked, multi center trial in the United States. *Ophthalmology.* 1996;103:138-147.
9. Watson P, Stjernschanz J, Latanoprost Study Group.: A six month randomized double masked study comparing to Timolol in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1996;103:126-137.
10. Parrish RK, Palmberg P, Sheu WP.: A comparison of Latanoprost, Bimatoprost, and Travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12 week, randomized, masked-evaluator multicenter study. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:688-703.
11. Przydyga JT, Egloff C, and Swiss Start Study group.: Intraocular pressure lowering efficacy of Travoprost. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:416-422.
12. Netland PA, Landry T, Sullivan EK, et al.: Travoprost compared with Latanoprost and Timolol in patients with open angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:472-484.
13. Brubaker RF.: Mechanism of action of Bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol.* 2001;45:347-352.
14. Higginbotham EJ, Schuman JS, Goldberg I, et al.: One year randomized study comparing Bimatoprost and Timolol in glaucoma and ocular hypertension. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1286-1293.
15. Noecker RJ, Dirks MS, Choplin NT, et al.: 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.
16. Eyavo O, Nachega J, Lefebvre P, et al.: Efficacy and safety of prostaglandin analogues in patients with predominantly primary open angle glaucoma or ocular hypertension: a meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2009;3:447-456.