



Topikal Prostaglandin Analogları ve Hiperpigmentasyon

Topical prostaglandin analogues and Hyperpigmentation

Nilay Duman¹, Reşat Duman², Güliz Fatma Yavaş²

*1 Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.
2 Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.*

ÖZ

Topikal prostaglandin analogları glkom tedavisinde sık kullanılan ilaçlar arasında yer alır. Genel olarak güvenli ilaçlar olmalarına rağmen, konjunktival hiperemi, iris hiperpigmentasyonu, kirpiklerde uzama ve koyulaşma ve perioküler deride hiperpigmentasyon gibi lokal yan etkilere sahiptirler. Bu makalenin amacı, topikal prostaglandin analoglarına bağlı gelişen iris, kirpik ve perioküler deri hiperpigmentasyonuna dair mevcut literatür bilgisini derlemek, klinik özellikleri, olası etyopatogenetik mekanizmaları ve klinik sonuçları değerlendirmektir.

Anahtar Kelimeler: prostaglandin analogu, hiperpigmentasyon, iris, kirpik, deri

ABSTRACT

Topical prostaglandin analogues are among commonly used glaucoma medications. These are considerably safe drugs, however they have some local adverse effects such as conjunctival hyperemia, iris hyperpigmentation, elongation and darkening of eyelashes, and periocular skin hyperpigmentation. The aim of the present article is to review available literature data on topical prostaglandin analogue-induced hyperpigmentation of iris, eyelash and periocular skin and to evaluate the clinical features, possible etiopathogenetic mechanisms, and clinical outcomes.

Keywords: prostaglandin analogue, hyperpigmentation, iris, eyelash, skin.

Corresponding Author: Nilay Duman

Address: Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye.

E-mail: nilybayram@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 05-05-2015

Kabul Tarihi/Accepted: 29-05-2015



Giriş

Topikal prostaglandin analogları (PGA'lar) primer açık açılı glokom tedavisinde kullanılan etkin ve güvenilir ilaçlardır ve günümüzde yaygın bir kullanıma sahiptir. Amerika'da glokom tedavisinde onayı olan bimatoprost (Lumigan®), latanoprost (Xalatan®) ve travoprost (Travatan®) dışında Japonya'da kullanılan izopropil unoprostone (Rescula®) ve klinik çalışmalarda yer alan tafluprost (Safutan®) olmak üzere 5 PGF_{2α} analogu glokom tedavisinde kullanılmaktadır.¹ Travoprost ve latanoprost PGF_{2α}'nın ester pro-ilacıdır. Bimatoprost 17-fenil- PGF_{2α}'nın amid pro-ilacıdır. Unoprostone PGF_{2α}'nın pulmoner metabolitinin analogudur, docosanoid olarak da adlandırılır. Tafluprost, PGF_{2α}'nın difloroprostaglandin derivativesidir.¹ PGA'lar, aköz hümanın uveaskleral yol veya trabeküler ağ yoluyla dışa akışını artırarak göz içi basıncını düşürürler.¹

Topikal PGA'lara bağlı görülen yan etkiler arasında; konjonktival hiperemi, kirpiklerde koyulaşma ve uzama, iris hiperpigmentasyonu, göz çevresinde hipertrikoz, iris kistleri, iridosiklit, kistoid maküler ödem, anterior üveit, süperfiyel punktat keratit, herpes simpleks keratiti reaktivasyonu, periorbital yağ kaybı, üst göz kapağı sulkusunda derinleşme ve dermatoşalaziste artış yer alır.²⁻⁴ Son yıllarda, perioküler deride hiperpigmentasyon da topikal PGA'ların yan etkileri arasında bildirilmektedir.^{2,3} Bu makaledeki amacımız PGA-hiperpigmentasyon ilişkisine dair mevcut literatür verilerini derlemek, klinik özellikleri, olası etyopatogenetik mekanizmaları ve klinik sonuçları değerlendirmektir.

PGA-İris Hiperpigmentasyonu

PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonu birçok hayvan ve insan çalışmasında gösterilmiştir.⁵⁻⁸ Çalışmaların çoğu, latanoprostla yapılmıştır.^{6,8} İris

hiperpigmentasyonu, travaprost ile latanoprost benzer sıklıkta, bimatoprost ile daha az sıklıkla, unoprostone ile ise en az sıklıkta bildirilmiştir.⁸ Farklı serilerde 1 yıllık latanoprost tedavisi sonrası %5-58.2 olguda, 3 yıllık latanoprost tedavisi sonrası %8.5-70.4 olguda bildirilmiştir.⁸⁻¹¹ Daha önceki serilerde 3-6 aylık bimatoprost tedavisi sonrası iriste hiperpigmentasyon gelişme sıklığı %5'den az olarak raporlanmasına rağmen, yakın zamanlı bir çalışmada Inoue ve ark.¹² 52 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 6 aylık bimatoprost tedavisi sonrası %50 hastada iriste hiperpigmentasyon bildirmişlerdir. Huang ve ark.⁶ 3 aylık travoprost ile tedavi edilen 73 gözü ve 42 kontrol gözü dahil ettikleri çalışmalarında hasta grubunun %35.6'sında iriste hiperpigmentasyon geliştiğini göstermişlerdir.

PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonunu belirleyen faktörlerden birisi tedavi süresidir. Tedavi süresi uzadıkça iriste hiperpigmentasyon riski artmaktadır.⁶ PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonu için gerekli zaman 3-12 ay gibi durmaktadır, fakat nadiren tedavinin 1. ayında veya daha geç başlangıçlı hiperpigmentasyon olguları bildirilmiştir.⁵ *Latanoprost'un tetiklediği iris pigmentasyonu çalışma grubu* sonuçlarına göre tedavinin 3, 6, 9, 12 ve 15. ayındaki iriste hiperpigmentasyon sıklığı sırasıyla %16.3, %34.2, %49.5, %58.2 ve %58.2 olarak değişkenlik göstermektedir.⁷

PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonunu belirleyen faktörlerden biri de bazal iris rengidir. Heterokromik kahverengi özellikle yeşil-kahve veya sarı-kahve irislerde uniform veya homokromik iris rengi olan hastalara kıyasla risk daha da artmaktadır.^{6,8} Üç yıllık latanoprost tedavisi sonrası mavi/gri iriste koyulaşma oranı %8.5 iken yeşil-kahve ve sarı-kahve irislerde bu oran %69.2 ve %70.4'tür, uniform mavi iriste ise çok nadirdir.^{5,8} Tüm iris renkleri birlikte değerlendirildiğinde bu oran yaklaşık %30'dur.⁵

PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonunun artmış tirozinaz aktivitesine ve melanogeneze bağlı olduğu düşünülmektedir.^{5,6} Prostaglandinlerin melanosit proliferasyonu üzerine etkisi olup olmadığı çeşitli in vitro çalışmalarda incelenmiş, ancak anlamlı artış izlenmemiştir.^{5,8,13-16} İris hiperpigmentasyonunun özellikle anterior yerleşimli olduğu, posterior iris epitelini etkilemediği, ayrıca inflamasyonla ilişkili olmadığı gösterilmiştir.⁸ Bu olgularda histopatolojik inceleme ile iriste malign ya da prekanseröz bir değişiklik tespit edilmemiştir.⁸ Çeşitli çalışmalarla prostaglandinlerin hem tirozinaz gen transkripsiyonunu arttırarak hem de direkt tirozinaz enzim aktivitesini arttırarak melanogenezi arttırdığı, bunun da muhtemelen prostanoit reseptör uyarımı yolu ile olduğu gösterilmiştir.^{2,8,17-20} Elektron mikroskopisi ile yapılan çalışmalarda immatür melanozom ya da matür melanin granüllerinin sayısında değişiklik olmadan var olan melanin granüllerinin boyutunun arttığı gösterilmiştir.⁸

PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonu çoğunlukla tedavinin bitmesine rağmen düzelme göstermez veya çok yavaş gerileme gösterir.^{5,8} Bazı olgularda tedavinin sonlandırılması sonrası çok yavaş spontan renk açılması gösterilmiştir.⁵ Bunun mekanizması olarak melaninin intraselüler katabolizması veya makrofajlar tarafından fagositozu öne sürülmüştür.⁵

Resim 1' de, çift taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan, takibimizde olan 3 hastada gelişen iris pigment değişiklikleri izlenmektedir.

PGA-Kirpik Hiperpigmentasyonu

Kirpiklerde uzama ve koyulaşma PGA'ların iyi bilinen sık yan etkileri arasındadır.^{2,8,21} PGA ilişkili kirpik değişiklikleri farklı serilerde %0.7-76 arasında bildirilmiştir.^{8,22-24} Johnstone ve ark.²⁴, 1997 yılında, tek taraflı topikal latanoprost kullanan

43 hastada tedavi edilen tarafta kirpiklerde uzunluğun, kalınlığın ve pigmentasyonunun anlamlı olarak arttığını göstermiştir. Sonraki yıllarda tüm PGA tipleri ile ilişkili kirpik değişiklikleri bildirilmiştir.² Sasaki ve ark.²⁵ bir fare modelinde $PGF_{2\alpha}$ analoglarının kirpik folikülünü stimüle edici etkilerinin yanında foliküler melanogenezi arttırdığını da göstermişlerdir. $PGF_{2\alpha}$ reseptörlerinin kirpik melanositlerindeki tirozinaz aktivitesini ve melanogenez stimülatörü olarak rol oynayabilen endojen PGE_2 üretimini arttırarak melanogenezi arttırdıklarını öne sürmüşlerdir.²⁵



Resim 1A-C. Çift taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan 3 hastada iriste ortaya çıkan pigment değişiklikleri.

İristeki hiperpigmentasyondan farklı olarak, PGA ilişkili kirpik değişikliklerinin çoğunluğu tedavinin sonlandırılması ile düzelmektedir.^{3,26}

Resim 2' de, çift taraflı veya tek taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan ve takibimizde olan hastalarda gelişen kirpik koyulaşması izlenmektedir.

PGA-Perioküler Deride Hiperpigmentasyon

Çeşitli yayınlarda topikal PGA kullanımına bağlı perioküler deride hiperpigmentasyon bildirilse de neden-sonuç ilişkisi henüz netlik kazanmamıştır.² Anbar ve

ark.²⁷ 18 Gine domuzunu dahil etikleri klinikopatolojik çalışmalarında 4 haftalık topikal PGA (travoprost, bimatoprost ve latanoprost) tedavisinin perioküler deride anlamlı hiperpigmentasyona neden olduğunu göstermişlerdir. Üç tedavi ajanı arasında fark saptamamışlardır. Ayrıca çalışmalarında prostaglandinlere ek olarak darband UVB'nin uygulanması hiperpigmentasyonu daha da arttırmıştır, bunun sebeplerinden biri olarak UVB'nin in situ prostaglandin salınımını arttırması öne sürülmüştür.²⁷



Resim 2A-D. Çift taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan hastalarda her iki gözde kirpiklerde uzama ve koyuşma (A-C) ve tek taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan hastada tedavi edilen tarafta daha belirgin kirpiklerde uzama ve koyulaşma (D).

Perioküler deride hiperpigmentasyon, tüm PGA'lar ile bildirilmiştir.³ Farklı çalışmalarda latanoprost için %0-5.9, travoprost için %2.9-15.4, bimatoprost için %1.6-25.9 arasında bildirilmiştir.³ Üç aydan uzun süredir topikal PGA (travoprost, tafluprost, bimatoprost, veya unoprostone)

kullanan 250 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %4'ünde deride hiperpigmentasyon bildirilmiştir ve bu artışın ilaç tipi, yaş, cinsiyet, uygulanan göz ve intraoküler basınç ile ilişkisiz olduğu gösterilmiştir.³

Çalışma sonuçları arasındaki farklılığı belirleyen faktörlerden birisi tedavi süreleridir. Tedavi süresi uzadıkça deride hiperpigmentasyon riski artmaktadır. Üç aydan kısa tedavi süresi için perioküler hiperpigmentasyon %1.5-2.9 iken 3 aydan uzun tedavi kullanan hastalarda %0-25.9'dur.³ Çalışmalarda kullanılan tanısal tekniklerin (slit lamp veya fotoğrafik değerlendirme) farklılık göstermesi sonuçların farklı olmasına neden olabileceği düşünülür.³

PGA'ya bağlı perioküler hiperpigmentasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İris hiperpigmentasyonuna benzer olarak PGA'ların melanogenezi prostanoid reseptörler aracılığıyla arttırarak perioküler deride hiperpigmentasyona sebep olabileceği düşünülmektedir.^{2,28} Ancak, iris hiperpigmentasyonundan farklı olarak derideki hiperpigmentasyonda, esas olarak melanin granül boyutunun değil, melanin granüllerinin sayısının arttığı gösterilmiştir.²⁹⁻³¹ Bazı yazarlar PGA ilişkili deri hiperpigmentasyonunun perioküler inflamasyona ikincil gelişebileceğini düşünse de bu çok kabul görmemiştir.² Bimatoprost tedavisi kullanan 2 hastanın göz kapağı biyopsilerinin ışık ve elektron mikroskopisi ile incelendiği bir çalışmada, bimatoprost'un tetiklediği perioküler hiperpigmentasyonun melanositlerdeki artmış melanogeneze bağlı olduğu, melanosit proliferasyonu veya inflamasyon ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.³¹

PGA ilişkili perioküler deri hiperpigmentasyonu tedaviye başladıktan 3 hafta-3 yıl sonra gelişebilmektedir.^{2,32,33} PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonu çoğunlukla kalıcı iken deri hiperpigmentasyonu

çoğunlukla ilaç kesilince gerilemektedir, tam geçme süresi tedavi kesiminden sonra 3-12 ay arasında değişmektedir.²

PGA ilişkili deri hiperpigmentasyonu tedavinin sonlandırılması ile gerilerken, iris hiperpigmentasyonunun gerilememesinin nedeni olarak deride dermal melanositlerin melanin granüllerini bazal keratinositlere aktarması ve epidermal döngü ile pigmentin kaybı ancak iris stromal melanositlerin melanini patolojik koşullar dışında bırakmaması öne sürülmüştür.^{2,28} Buna paralel olarak Wand ve ark.³² epidermiste bazal tabakadan-stratum korneuma geçiş zamanı ortalama 5 hafta, stratum korneumun dökülmesi de ortalama 2 hafta sürdüğü için PGA ilişkili deri hiperpigmentasyonunun geçebilmesi için tedavinin sonlandırılmasından sonra en az 7 hafta geçmesi gerektiğini belirtmiştir.³²

Resim 3’de çift taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan ve takibimizde olan hastalarda gelişen perioküler hiperpigmentasyon, Resim 4’te tek taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan hastalarımızda tedavi edilen tarafta daha belirgin olan perioküler hiperpigmentasyon izlenmektedir.

Sonuç

Topikal PGA kullanımı iriste, kirpiklerde ve perioküler deride hiperpigmentasyona neden olabilir. Bu, temel olarak artmış melanogeneze ve tirozinaz aktivitesine bağlı gelişir. PGA ilişkili iris hiperpigmentasyonu tedavi kesimi ile gerilemezken, derideki ve kirpiklerdeki hiperpigmentasyon geriler. Bu tedavileri kullanacak hastalar olası yan etkiler ve klinik sonuçlar açısından bilgilendirilmelidir.



Resim 3A-C. Çift taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan hastalarda her iki perioküler deride hiperpigmentasyon.



Resim 4A, B. Tek taraflı glokom nedeniyle topikal PGA kullanan hastalarda tedavi edilen tarafta daha belirgin kirpiklerde uzama, koyulaşma ve perioküler hiperpigmentasyon.

Referanslar

1. Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(Suppl 1): 107-120.
2. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol* 2008; 53(Suppl 1): 93-105.
3. Inoue K, Shiokawa M, Higa R, Sugahara M, Soga T, Wakakura M, Tomita G. Adverse periocular reactions to five



types of prostaglandin analogs. *Eye (Lond)* 2012; 26(11): 1465-1472.

4. Ung T, Currie ZI. Periocular changes following long-term administration of latanoprost 0.005%. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012; 28(2): e42-44.

5. Stjernschantz JW, Albert DM, Hu DN, Drago F, Wistrand PJ. Mechanism and clinical significance of prostaglandin-induced iris pigmentation. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(Suppl 1): 162-175.

6. Huang P, Zhong Z, Wu L, Liu WJ. Increased iridial pigmentation in Chinese eyes after use of travoprost 0.004%. *Glaucoma* 2009; 18(2): 153-156.

7. Latanoprost-Induced Iris Pigmentation Study Group. Incidence of a latanoprost-induced increase in iris pigmentation in Japanese eyes. *Jpn J Ophthalmol* 2006; 50(2): 96-99.

8. Cracknell KP, Grierson I. Prostaglandin analogues in the anterior eye: their pressure lowering action and side effects. *Exp Eye Res* 2009; 88(4): 786-791.

9. Wistrand P, 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): 129–138.

10. 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; 103(1): 138-147.

11. Chiba T, Kashiwagi K, Kogure S, Abe K, Shibuya T, Furuichi M, Iijima H, Tsukahara S. Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients. *J Glaucoma* 2001; 10(5): 406-410.

12. Inoue K, Shiokawa M, Sugahara M, Higa R, Wakakura M, Tomita G. Iris and periocular adverse reactions to bimatoprost in Japanese patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 111-116.

13. Hu DN, Stjernschantz J, McCormick SA. Effect of prostaglandins A(2), E(1), F(2 alpha) and latanoprost on cultured human iridial melanocytes. *Exp Eye Res* 2000; 70(1): 113-120.

14. Loeffler KU, Sahm M, Spitznas M. Short-time application of latanoprost does not stimulate melanogenesis in bovine ocular melanin-containing cells in vitro. *Ophthalmic Res* 2001; 33(2): 102-106.

15. Friedmann PS, Wren FE, Matthews JNS. Ultraviolet stimulated melanogenesis by human melanocytes is augmented by di-acyl glycerol but not TPA. *J Cell Physiol* 1990; 142(2): 334–341.

16. Tomita Y, Maeda K, Tagami H. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid and metabolites: possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment Cell Res* 1992; 5(5 Pt 2): 357-361.

17. Lindsey JD, Jones HL, Hewitt EG, Angert M, Weinreb RN. Induction of tyrosinase gene transcription in human iris organ cultures exposed to latanoprost. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(6): 853–860.

18. Stjernschantz J, Ocklind A, Wentzel P, Lake S, Hu DN. Latanoprost induced increase of tyrosinase transcription in iridial melanocytes. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(6): 618-22.

19. Park HY, Gilchrist BA. Protein kinase C: biochemical characteristics and role in melanocyte biology. *J Dermatol Sci* 1993; 6(3): 185–193.

20. Park HY, Perez JM, Laursen R, Hara M, Gilchrist BA. Protein kinase C-beta activates tyrosinase by phosphorylating serine residues in its cytoplasmic domain. *J Biol Chem* 1999; 274(23): 16470–16478.

21. Paul LJ, Cohen PR, Kurzrock R. Eyelash trichomegaly: review of congenital, acquired, and drug-associated etiologies for elongation of the eyelashes. *Int J Dermatol* 2012; 51(6): 631-646.

22. 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(2): 141-147.

23. Inoue K, Wakakura M, Inoue J, Matsuo H, Hara T, Tomita G. Adverse reaction after use of latanoprost in Japanese glaucoma patients. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 2006; 110(8): 581-587.

24. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with tek tarafli topical latanoprost. *Am J Ophthalmol* 1997; 124(4): 544-547.

25. Sasaki S, Hozumi Y, Kondo S. Influence of prostaglandin F2 alpha and its analogues on hair regrowth and follicular melanogenesis in a murine model. *Exp Dermatol* 2005; 14(5): 323–328.

26. O'Toole L, Cahill M, O'Brien C. Eyelid hypertrichosis associated with latanoprost is reversible. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11(4): 377-379.

27. Anbar TS, El-Ammawi TS, Barakat M, Fawzy A. Skin pigmentation after NB-UVB and three analogues of prostaglandin F(2alpha) in guinea pigs: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(1): 28-31.

28. Grierson I, Jonsson M, Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48(6): 602-612.

29. Cracknell KP, Grierson I, Hogg P, Appleton P, Pfeiffer N. Latanoprost induced iris darkening: a morphometric study of human peripheral iridectomies. *Exp Eye Res* 2003; 77(6): 721-730.

30. Cracknell KP, Grierson I, Hogg P. Morphometric effects of long-term exposure to latanoprost. *Ophthalmology* 2007; 114(5): 938-948.

31. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol* 2005; 123(11): 1541-1546.

32. Wand M, Ritch R, Isbey EK Jr, Zimmerman TJ. Latanoprost and periocular skin color changes. *Arch Ophthalmol* 2001; 119(4): 614-615.

33. Herndon LW, Robert D Williams, Wand M, Asrani S. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(5): 713-715.