

PRİMER AÇIK AÇILI GLOKOMUN MEDİKAL TEDAVİSİNDE ADRENERJİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

M. Levent ALİMGİL*

ÖZET

Glokomun medikal tedavisinde otonom sinir sistemi üzerine etkili bir çok ilaç kullanılmaktadır. Bunlar arasında adrenerjik sistemi uyarıcı ve baskılayan ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu derlemede bu ilaçların farmakolojik ve klinik özelliklerinin toplu bir şekilde özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Glokom medikal tedavisi, Epinefrin, Dipivefrin, Klonidin, Apraklonidin, Beta Blokerler

SUMMARY

ADRENERGIC DRUGS IN THE MEDICAL THERAPY OF PRIMARY OPEN ANGLE GLAUCOMA

Adrenergic agonists and antagonists are major therapeutic agents for lowering of intraocular pressure in the medical therapy of glaucoma. In this article, the pharmacologic and clinical characteristics of the most common used adrenergic drugs have been reviewed.

Key Words: Medical therapy of glaucoma, Epinephrine, Dipivefrin, Clonidine, Apraclonidine, Beta-Blockers

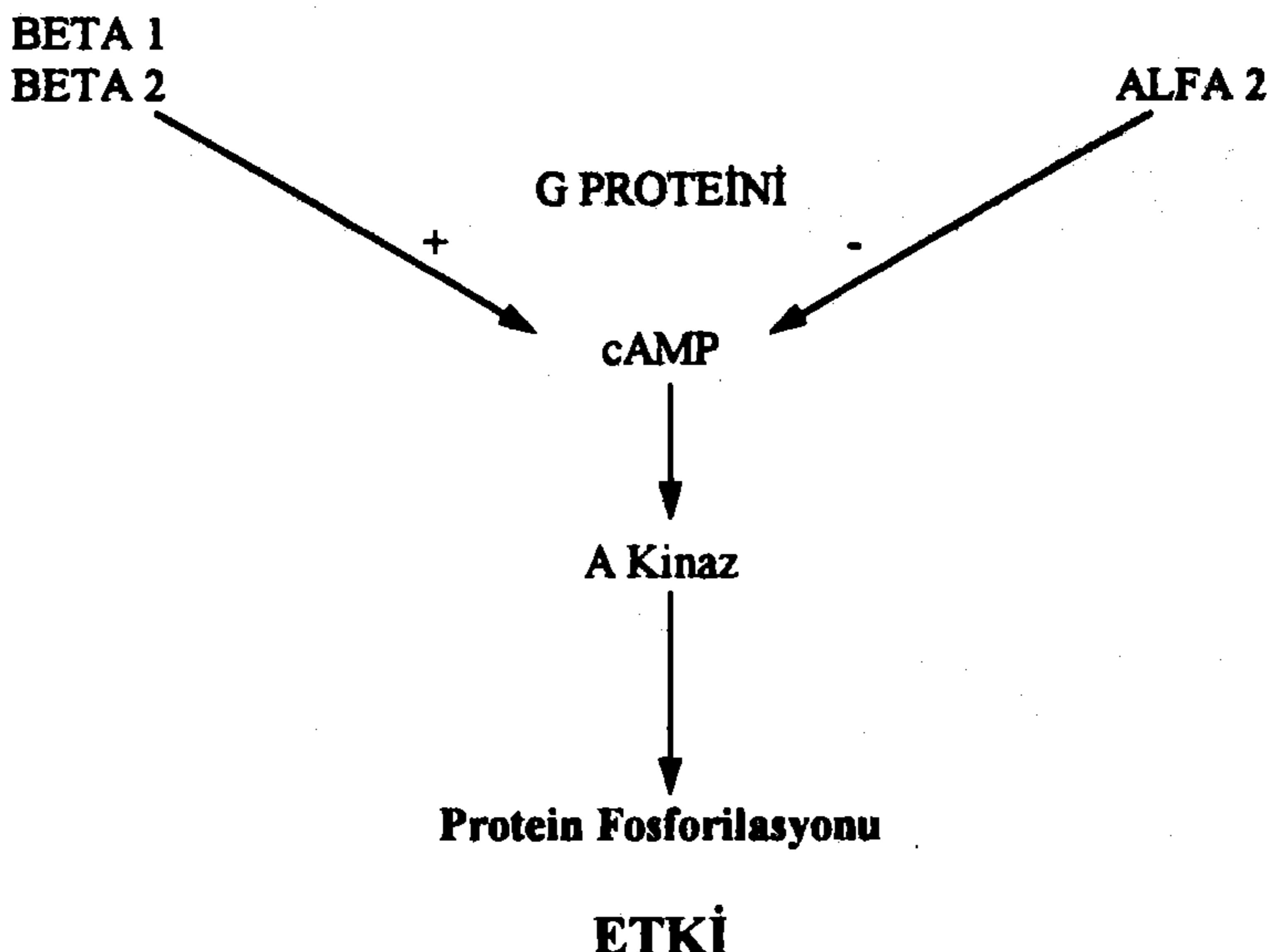
GİRİŞ

Günümüzde glokomun medikal tedavisinde gerek adrenerjik sistemi uyarıcı, gerekse de baskılayan ilaçlar tek tek veya değişik kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Bu ilaçların göz içi basıncı (GİB) üzerine olan etkilerini anlayabilmek için gözün adrenerjik sinir sistemi anatomisinin bilinmesi gereklidir.

ANATOMİ

Bilindiği gibi kamaralar sıvısı siliyer cisimden arka kamaraya salgılanmakta, pupiller aralıktan ön kamaraya geçmekte ve buradan trabeküler sistem ve uveaskleral yol ile gözü terketmektedir. Primer açık açılı glokomda GİB'nin yükselme nedeninin

* Yrd. Doç. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

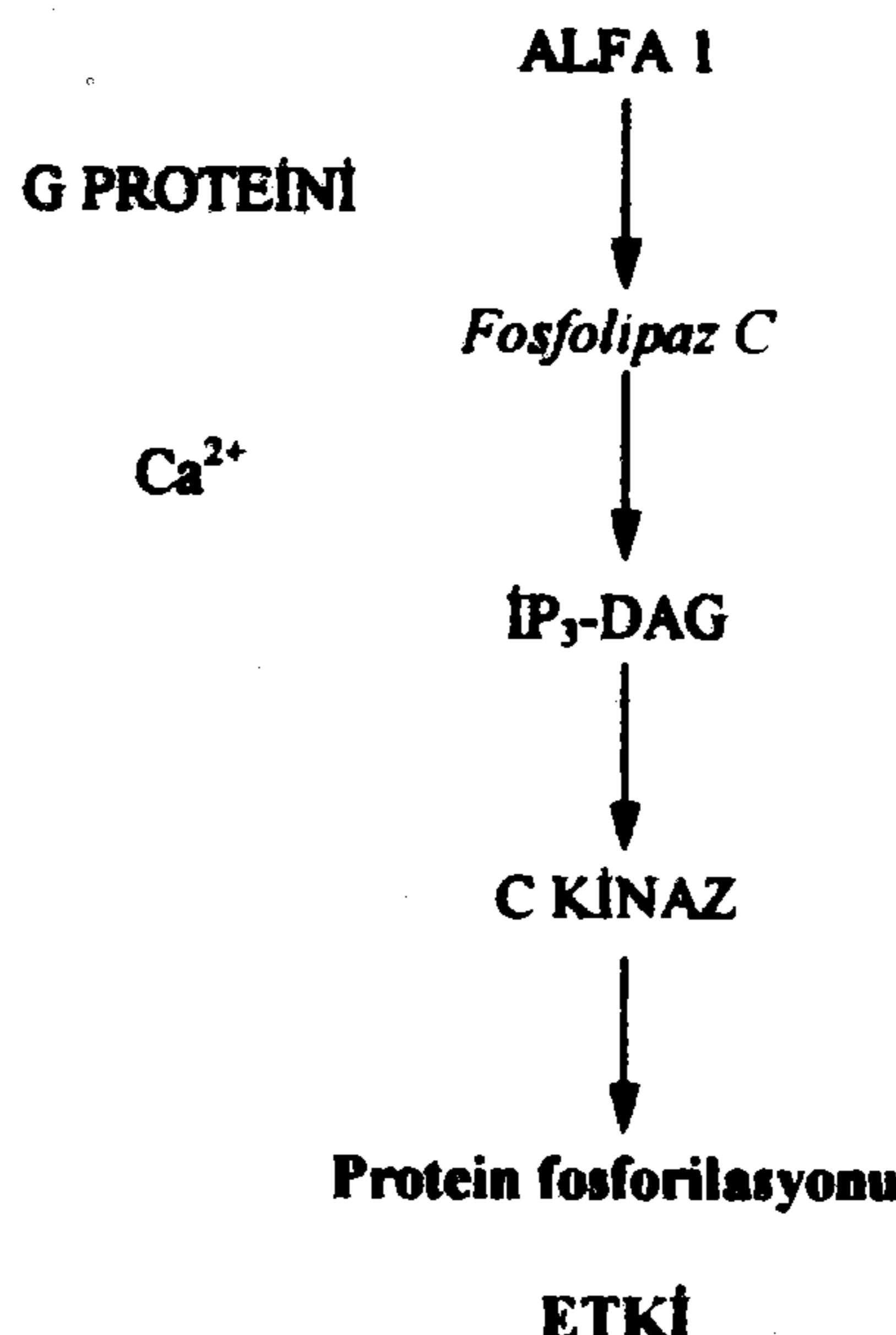


Şekil 1: Beta-1, beta-2 ve alfa-2 reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkan reaksiyonlar dizisi

kamaralar sıvısının dışa akımında ortaya çıkan direnç artışı olduğu bilinmektedir. Tedavide kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu ise kamaralar sıvısının yapımını azaltmaya yönelik ilaçlardır. Bir çelişki gibi görünen bu durumun nedeni, kamaralar sıvısının dışa akımını kolaylaşturan ilaçların, kamaralar sıvısının dışa akımını zorlaştıran asıl nedeni ortadan kaldıramaması ve kimi olgularda etkisiz kalmasıdır (1).

Otonom sinir sisteminin çalışması endojen hormonların reseptörlere bağlanması ve bu olayın çeşitli hücresel yanıtları ortaya çıkarması şeklinde özetlenebilir. Adrenerjik sistemde reseptörlere bağlanan endojen hormon görevini katekolaminler (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin) yapar. Adrenerjik sistem içinde yer alan alfa ve beta reseptörlerin varlığı 40 yıldır bilinmektedir. Daha sonraları her iki reseptörün en az iki alt grubunun varlığı saptanmış ayrıca noradrenalin ve dopamin için de farklı reseptörler olduğu gösterilmiştir (2).

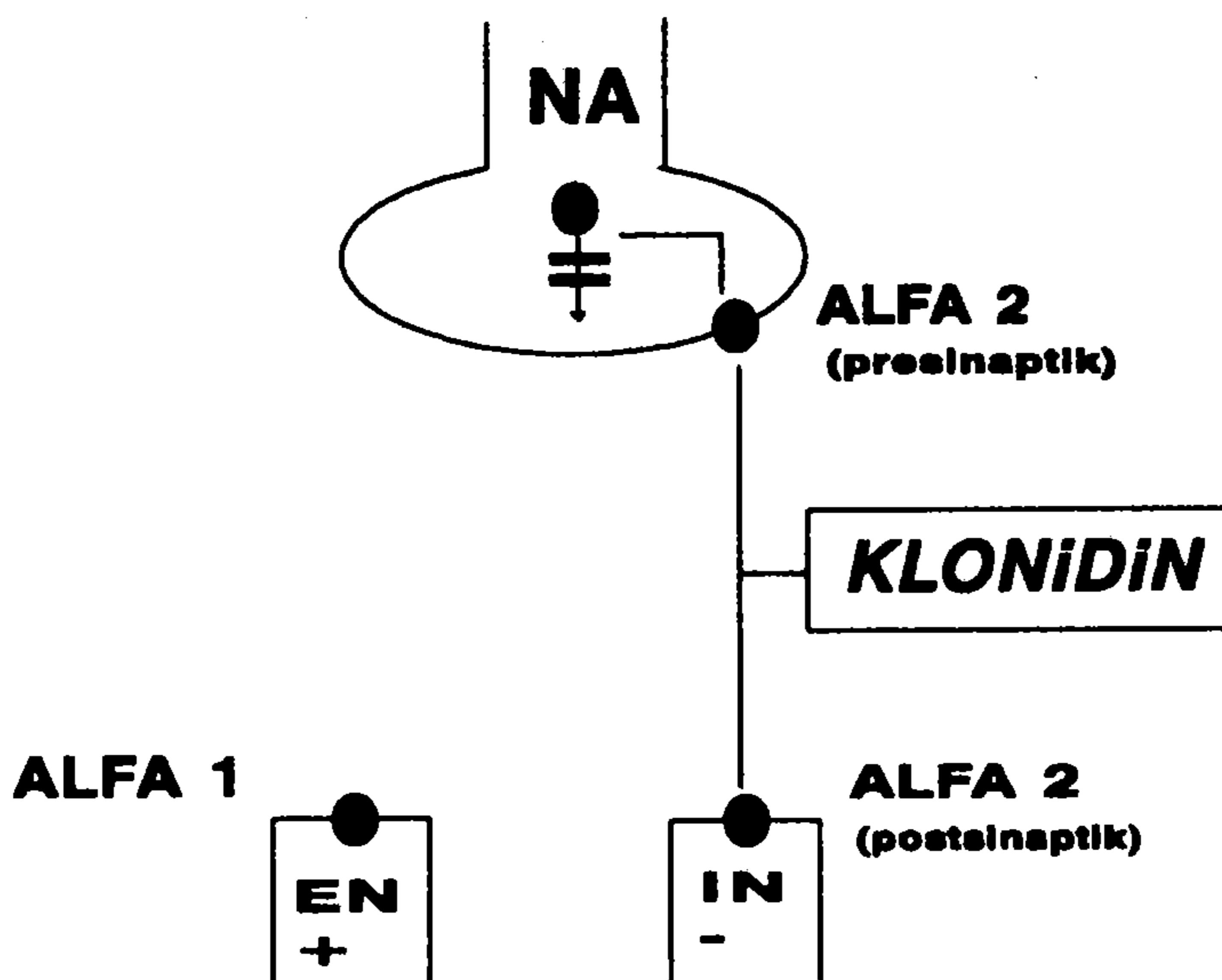
G proteinlerinin spesifik hücre enzimlerini ve iyon kanallarını düzenleyici görevi vardır. Beta-1 ve beta-2 reseptörlerinin uyarılması, uyarıcı tip G proteinlerinin, alfa-2 reseptörünün uyarılması ise baskılıyıcı tip G proteininin aktive olmasını sağlar. Bu iki düzenleyici G proteinin sayesinde ikincil haberci siklik AMP (cAMP) aktivasyonu veya inhibisyonu gerçekleşir. cAMP uyarılması protein kinaz (A Kinaz) enziminin aktivasyonu ile protein fosforilasyonunu sağlarken, cAMP baskılanması bu酶i inhibe eder (Şekil 1).



Şekil II: Alfa-1 reseptörlerinin uyarılması ile ortaya çıkan reaksiyonlar dizisi (IP₃:İno-sitoltrifosfat, DAG:Diasilgliserol).

Alfa-1 reseptörleri ile çalışan G proteini ise spesifik bir fosfolipaz C'yi aktive eder. Fosfolipaz C inositoltrifosfat (IP₃) ve diasilgliserol (DAG) adında ikincil habercilerin oluşumunu sağlar. IP₃, Ca²⁺ iyonlarını mobilize eder ve DAG'nın varlığında farklı bir protein kinaz enzimini (C Kinaz) aktive ederek protein fosforilasyonunu sağlar (Şekil II). Dopamin reseptörlerinin de ikincil haberci oluşumunu uyaran ve baskılanan iki alt grubu vardır (DA₁,DA₂) (2).

Beta-1 reseptörler kardiyostimulan olarak bilinirler. Beta-2 reseptörler uyarıldığında ise bronkodilatasyon, vazodilatasyon ve uterus kaslarında kasılma meydana gelir. Gözün ön segmentinde beta-2 reseptörlerin çoğunlukta olduğu bilinmektedir (3). Alfa-1 reseptörler arteriel damar yatağında daha yoğundur ve uyarılmaları vazokonstriksiyona neden olur (2). Alfa-2 reseptörler merkezi ve periferik olmak üzere iki grupta incelenirler. Merkezi alfa-2 reseptörleri medulla oblongata bulunur ve uyarılması ile sempatik tonus ile birlikte sistemik kan basıncı ve nabız düşer (4). Periferik alfa-2 reseptörler ise venöz damar yatağında daha yoğundur (2). Alfa-2 reseptörlerin pre- ve postsinaptik olmak üzere 2 alt tipi vardır. Presinaptik reseptörlerin uyarılması sinaptik aralığa norepinefrin salınımını azaltırken, postsinaptik reseptörlerin uyarılması inhibitör nöronları uyarır ve böylece her iki yoldan da sempatik tonus baskılanır (2) (Şekil III).



Şekil III: Alfa-2 reseptörler ve Klonidin ile Apraklonidin'in etki mekanizması (NA:Noradrenalin, EN:Eksitatör nöron, IN:İnhibitör Nöron).

SEMPATOMİMETİKLER

Epinefrin

Epinefrin nonselektif bir sempatomimetiktir. G_iB üzerinde olan etkisi çeşitli fazlara ayrılır. İlk olarak alfa-1 etkinin baskınılığı ile siliyer cisim damarlarında vazokonstriksyon gelişir ve ultrafiltrasyonun azalması sonucu kamaralar sıvısı yapımı azalır. Bu etki geçicidir. Daha sonra Epinefrin'in dışa akımı kolaylaştırıcı etkisi ortaya çıkar. Tonografik ölçümler burada uveoskleral dışa akımın arttığını göstermektedir (5). Bu arada Epinefrin ikincil haberci cAMP'yi aktive eder, bu da kamaralar sıvısı yapımını artırır. Fakat ortaya çıkan net sonuç G_iB düşüşüdür (1). Epinefrin kullanılmaya başladıkten 2-3 hafta sonra ortaya çıkan bir etki de glikozaminglikan metabolizmasının etkilenderek lizozomal hialuronidazın aktive olması ve bu şekilde trabeküler ağ içindeki hücreler arası birikimlerin temizlenmesidir. Bu da trabeküler sistem aracılığı ile dışa akımın kolaylaşması sonucunu doğurur (5).

Epinefrin'in yağda çözünürlüğü düşük olduğu için korneadan geçisi iyi değildir. Bu yüzden %1-2 gibi yüksek konsantrasyonlarda kullanılması oküler ve sistemik yan etkilerinin sık görülmesine neden olur (6). Dipivefrin, fenolik hidroksi grubu 2 pivalik

asit molekülü ile bloke edilmiş ve bu şekilde yağda çözünürlüğü 100-600 kat (7), korneadan geçişi 17 kat (5,8) arttırmış Epinefrin molekülüdür. Dipivefrin korneadan geçerken (9) ve ön kamarada (8) esterazlar tarafından Epinefrin'e dönüştürülür. Böylece %0.1'lik Dipivefrin %1-2'lik Epinefrin ile sağlanan GİB düşüşüne eşdeğer düşüş sağlar (5).

%0.025, %0.1, %0.25, %0.50'lik konsantrasyonlardaki Dipivefrinin GİB'yi %10-30 arasında düşürdüğü saptanmıştır (10).

Dipivefrin'in çeşitli antiglokomatöz ilaçlar ile kombine kullanımı da olasıdır. Dipivefrin parasempatomimetiklere eklendiğinde belirgin bir ilave GİB düşüşü sağlar (5,11,12). Dipivefrin beta blokerler ile de kombine edilmiş ve birbirinden farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Bazı çalışmalarda beta blokerlere eklenen Dipivefrin'in GİB'de ilave düşüşe neden olduğu saptanırken (13,14,15,16,17,18,19,20,21), bazlarında da bu tür bir kombinasyonun GİB kontrolünde etkili olmadığı gözlenmiştir (22,23,24,25). Benzer koşullarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi beta bloker Dipivefrin kombinasyonuna alınan yanıtın kişisel bazı faktörlerden etkilendigini düşündürmektedir (15,26).

Epinefrin'in oküler yan etkileri arasında damlatıldığından 1-2 saat sonra ortaya çıkan konjonktiva hiperemisi, folliküler blefarokonjonktivit, konjonktivada adrenokrom depozitler, afak hastalarda görülebilen kısıtk makula ödemi, midriasis ve uzun süreli kullanımda kornea endotel hasarı sayılabilir. Dipivefrin'in devreye girmesinden sonra düşük konsantrasyonda kullanılabilmesi hipertansiyon, taşikardi, aritmi, başağrısı, titreme, sınırlılık gibi sistemik yan etkilerin daha az görülmemesini sağlamıştır (2,5,6).

Klonidin

Klonidin alfa-2 reseptör afinitesi son derece yüksek bir sempatomimetiktir. Klonidin kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçebildiğinden merkezi alfa-2 reseptörleri uyararak sempatik tonusu düşürmekte ve böylece sistemik kan basıncını ve nabız sayısını azaltmaktadır (4). Bu özelliğinden dolayı yıllardır hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. 1966'da Makabe (27), 1969'da Hasslinger (28) sistemik olarak kullanılan Klonidin'in GİB'yi düşürdüğünü saptamıştır. 1974'te Merte (29) ve 1977'de Harrison (30) ise primer açık açılı glokomlu hastalarda ilk olarak Klonidin'in etkisini araştırmıştır.

Klonidin GİB'yi kamaralar sıvısı yapımını azaltarak düşürmekle birlikte etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta GİB'nin merkezi etki yanı sıra (31,32,33) siliyer cisimdeki vazokonstrüksiyon sonucu düşüğü öne sürülmüştür (34,35). Buna karşılık Leydhecker Klonidin'in GİB'yi düşürücü etkisinin sistemik kan basıncını düşürücü etkiden bağımsız olduğunu göstermiştir (36).

Günümüzde merkezi sempatik inhibitör ve lokal vazokonstrüktif etkinin varlığı tartışılmamakla birlikte esas etkinin siliyer cisimdeki alfa-2 reseptörlerin uyarılması ile birlikte ortaya çıkan cAMP baskılanmasına bağlı olduğu sanılmaktadır (37,38,39).

Klonidin %0.25, %0.125 ve %0.0625'lik konsantrasyonlarda, özellikle bazı Avrupa ülkelerinde glokom tedavisinde kullanılmaktadır. GİB'yi kullanılan doza bağımlı olarak %10-40 oranında düşürmekte ve bu etki en az 8 saat devam etmektedir (30,40,41).

Klonidin ile yapılan çalışmalarda bu ilacın GİB'yi etkili şekilde düşürdüğü, fakat bunun yanı sıra sistemik kan basincını da düşürdüğü için optik sinir perfüzyonunu azaltabileceği vurgulanmıştır (30,40,42,43). Bu çalışmaların hepsi tek doz Klonidin'in etkisini araştırmıştır. Leydhecker (44) ve Kriegstein (41) sistemik kan basincını düşürücü etkinin geçici olduğunu ve bir hafta içinde kan basincının tekrar eski düzeyine ulaştığını savunmaktadır. Ayrıca uzun süredir Timolol kullanan hastalara Klonidin ilavesinin 3 aylık takip süresi boyunca sistemik kan basincını etkilemediği Alimgil tarafından gösterilmiştir (21). Buna karşılık oküler hipertansiyonlu bir grupta tek doz Klönidin 9 saatlik takip sırasında sistemik kan basincını anlamlı bir şekilde düşürmüştür (45). Bu sonuçlar zaman içinde sempatik tonusun tekrar eski haline döndüğünü ve kardiyovasküler sistemin merkezi alfa-2 reseptörlerinin uyarılmasına uyum sağladığını düşündürmekle birlikte aynı sonucun sistemik kullanımda ortaya çıktığına dair bir yayın yoktur. Klonidin'in sistemik kan basinci üzerine etkisi daha düşük konsantrasyonlarda kullanılarak (43) ve damla hacmi azaltılarak ta (46) önlenmeye çalışılmıştır.

Klonidin'in oküler perfüzyon üzerine olan etkisi Langham'ın geliştirmiş olduğu oküler pulzatil kan akımı metodu ile araştırılmış ve 3 haftalık %0.125 lik Klonidin tedavisinden sonra çalışma kapsamındaki 20 olgunun tümünde pulzatil kan akımının arttığı saptanmıştır (47). Bunun nedeni Klonidin damlatılmasından sonra ortaya çıkan vazokonstrüksiyonu izleyen uzun süreli vazodilatasyon olabilir.

Klonidin kullanımı ile ortaya çıkan ağız ve burun mukozasındaki kuruluk hissi Klonidin'in vazokonstrüktif etkisi ile açıklanır. Klonidin lokal olarak iyi tolere edilen bir ilaçtır. Konjonktivada soluklaşma, kapak aralığında ve pupillada minimal genişleme gibi oküler yan etkiler bildirilmiştir.

Apraklonidin

Apraklonidin Klonidin'in benzen halkasının C4 pozisyonuna bir NH₂ molekülü yerleştirilmesi sonucu elde edilmiştir. Apraklonidin fizyolojik pH'ta Klonidin'e göre daha yüksek oranda iyonize olmaktadır. Apraklonidin'in bu yüksek polarizasyonu kan beyin bariyerini daha az geçmesine neden olmakta ve böylece sistemik yan etkiler daha az görülmektedir (48). Kornea penetrasyon hızı ise Klonidin'e göre yaklaşık 5 kat yavaştır (49).

GİB'yi düşürücü etkisi siliyer cisimdeki alfa-2 reseptörlerin uyarılması ile cAMP düzeyinin azalması ve böylece kamaralar sıvısı yapımının azalması (38) yanında, Apraklonidin damlatılmasından sonra ortaya çıkan uzun süreli vazokonstrüksiyona da

bağlı olabilir. Apraklonidin gözün ön segmentinde kan akımı azalmasına neden olmaktadır (50,51).

Çeşitli çalışmalarında Apraklonidin'in GİB'yi %20-40 oranında düşürdüğü, etki süresinin 8-12 saat olduğu ve kardiyovasküler sistem üzerine bir yan etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (52,53,54,55).

Yan etkileri arasında en sık ağız ve burun mukozasında kuruluk hissi görülmektedir (39,52). Oküler yan etkileri Klonidin gibidir (49).

Günümüzde Apraklonidin katarakt ameliyatı ve ön segment laser girişimleri sonrası ortaya çıkabilen geçici GİB yükselmelerinin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır (49). Son zamanlarda beta blokerlerle kombine kullanımı ile başarılı sonuçlar yayılanmaktadır (39,56). Apraklonidin'in uzun süredir beta bloker kullanan hastalarda ilave GİB düşüşü sağladığı gösterilmiştir (56). Her iki ilaçın ilk kez birlikte kullanıldığı ve Timolol'e Apraklonidin ilave edilen olgularda kamaralar sıvısı yapımı 20 mikrolitre/dak. düşmüştür, Apraklonidin'e Timolol ilavesi ise 54 mikrolitre/dak.'lık düşüşe neden olmuştur. Ayrıca Apraklonidin'in Timolol'un aksine uykuda da kamaralar sıvısı yapımını azalttığı saptanmıştır. (57). Bir başka çalışmada da daha önce beta bloker kullanmamış normal olgularda Timolol'e Apraklonidin ilavesinin yaklaşık 2 mmHg ek GİB düşüşüne neden olduğu gösterilmiştir (58). Bu bilgilerin ışığı altında Apraklonidin'in GİB'yi alfa-2 sempatomimetik ve vazokonstrüktif etkileri ile düşürdüğü söylenebilir.

SEMPATOLİTİKLER

Beta blokerler

Beta blokerlerin glokomun medikal tedavisinde kullanılması fikri yaklaşık 23 yıl evvel intravenöz propranololun GİB'yi düşürdüğünün saptanması ile başlamıştır. Bu buluştan sonra bir çok beta blokerin etkinliği araştırılmış ve bunlardan bazıları kullanım alanı bulmuştur (3).

Yapılan araştırmalar beta blokerlerin GİB'yi kamaralar sıvısı yapımını azaltarak düşürdüğünü göstermiştir (3,6,59). Kamaralar sıvısı yapımı günlük GİB değişimi göz önüne alındığında endojen adrenerjik agonistlerin plazma düzeyinden etkilenmektedir. Beta blokerler bu etkiyi antagonize etmekte, hücre içi ikincil haberci olan cAMP oluşumunu baskılamaktadır (3). Topper endojen adrenerjik agonistlerin plazma konsantrasyonunun en düşük olduğu gece saatlerinde Timolol'un kamaralar sıvısı yapımını azaltmadığını göstermiştir (60).

Gözün ön segmentinde özellikle beta-2 reseptörler çoğunluktadır. Beta-2 reseptörler solunum sisteminde de yoğun olarak bulunurlar, beta-1 reseptörler ise daha çok kardiovasküler sisteme özgüdür. Bu yüzden kardiyoselektif beta blokerler GİB üzerine daha az etkilidir (3).

Tablo 1: Kullanımda bulunan beta blokerler

	Konsantrasyon	Selektivite	İSA
Befunolol	%0.25, %0.50	$\beta_1-\beta_2$	-
Betaksolol	%0.50	β_1	-
Bupranolol	%0.05, %0.50	$\beta_1-\beta_2$	-
Karteolol	%1.0, %2.0	$\beta_1-\beta_2$	+
Levobunolol	%0.50	$\beta_1-\beta_2$	-
Metipranolol	%0.1, %0.3, %0.6	$\beta_1-\beta_2$	-
Pindolol	%0.50, %1.0	$\beta_1-\beta_2$	+
Timolol	%0.10, %0.25, %0.50	$\beta_1-\beta_2$	-

Bazı beta blokerlerin aynı zamanda sempatomimetik bir etki de ortaya çıkarıldığı bilinmektedir. Bu durum intrinsik sempatomimetik aktivite (İSA) olarak tanımlanır (3,5).

Glokom tedavisinde en sık kullanılan beta blokerler Timolol, Levobunolol ve Betaksolol olmakla birlikte günümüzde dünya piyasasında kullanılmakta olan beta blokerlerin listesi Tablo I de gösterilmiştir (5).

Timolol ve Levobunolol'ün eşit konsantrasyonlarının GİB üzerine olan etkisi hemen hemen aynıdır. Betaksolol ise biraz daha az etkili olmakla birlikte özellikle obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda daha az yan etki oluşturması nedeniyle tercih edilmektedir (3,5). Intrinsik sempotimimetik aktiviteye sahip Karteolol ve Pindolol daha az sistemik yan etkiye yol açmaktadır. Beta blokerler tek başına kullanıldığında GİB'yi %20-25 oranında düşürmektedir (5).

Beta blokerler diğer antiglokomatöz ilaçlarla kombine olarak da kullanılmaktadır. Parasempatomimetiklerle birlikte kullanıldığında iyi bir ek GİB düşüşü sağlanmaktadır. Beta blokerler Epinefrin, Dipivefrin ve karbonikanhidraz inhibitörleri ile de kombine edilebilmektedir (3,5).

Beta blokerlerin bir çok sistemik yan etkisi vardır. Kardiovasküler sisteme predispoze hastalarda bradikardi, aritmİ, hipotansiyon, kalp yetmezliği, senkop gibi yan etkiler görülebilir. Astım gibi obstrüktif akciğer hastalığı olan hastaların yaşamını tehlikeye düşürecek boyutta krizlerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Ayrıca depresyon, konfüzyon, dizartri halusinasyon, davranış bozuklukları gibi santral sinir sistemi; impotans, libido azalması, miyastenik hastaların ağırlaşması gastrointestinal sistem yan etkileri gibi bir çok sistemi etkileyebilir (3,5).

Beta blokerlerin bir çok oküler yan etkisinin varlığı bilinmektedir. Bunlar arasında allerjik blefarokonjonktivit, punktat keratit, kornea epitel erozyonları, epitel rejenerasyon defekti, kuru göz sendromlu hastalarda kötüleşme, uzun süreli kullanımda beta blokerlerin membran stabilize edici etkisi nedeniyle kornea anestezisi sayılabilir (3,5).

Son zamanlarda beta blokerlerin retina perfüzyonu üzerine olan etkileri araştırılmaktadır. Grunwald placebo kontrollü çalışmasında tek taraflı %0.50'lik Timolol damlatılan hastalarda oftalmik arter basincını Timolol damlatılan gözlerde düşük olarak saptamıştır (61). Martin fotoğrafik teknik ile 1 hafta topik Timolol kullanımından sonra retinal arterlerde daralma gelişliğini göstermiştir (62). Buskirk "corrosion casting" tekniği ile büyük damarlara metakrilat enjekte ederek kapiller damarları dokudan disseke etmeyi ve "scanning electron microscopy" yöntemi ile görüntülemeyi başarmıştır. Bu çalışmada nonselektif beta blokerlerin (Timolol) iris büyük arter çemberinde vazokonstrüksiyona neden olduğu, buna karşılık selektif beta-1 bloker olan Betaksolol kullanımında damarların çaplarının değişmediği gösterilmiştir (63). Langham Timolol kullanan olgularda oküler pulzatil kan akımını azalmış, Betaksolol kullanan hastalarda ise artmış olarak gözlenmiştir (47). Wolf ise videoflorescein angiografi ile Timolol'un retina perfüzyonunu artttığını saptamıştır (64).

Bu çalışmaların klinik uzantısı Messmer tarafından yürütülen Betaksolol ve Timolol kullanan hasta gruplarında görme alanı kaybının incelendiği ve 18 aylık sonuçların yayınladığı çalışmадır. Bu çalışma Betaksolol grubunda görme alanında daha belirgin bir ortalama duyarlılık artışı olduğunu göstermektedir (65).

Bütün bu sonuçlar beta blokerlerin ve glokomun medikal tedavisinde kullanılan tüm ilaçların retina ve optik sinir perfüzyonu üzerine olan etkilerinin daha kapsamlı ve daha doğru yöntemlerle araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Belki bu çalışmaların sonuçları glokomun medikal tedavisine bakış açımızı kökten değiştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Sears ML: *Physiology and pharmacology of aqueous formation Implications with respect to treatment.* Ophthalmology Clinics of North America December 1991: Contemporary issues in Glaucoma 767-780,1991.
2. Mittag TW: Adrenergic and dopaminergic drugs in glaucoma. In Ritch R,Shields MB,Krupin T,eds. The Glaucomas Ch:25 St. Lois The C. V. Mosby Company 1989 pp 523-537.
3. Novack GD: *Beta-Blockers.* Ophthalmology Clinics of North America March 1989:New Ophthalmic Drugs 77-96,1989.
4. Hoefke W: Wirkungen und Wirkmechanismen von Clonidin. Bücherei des Augenarztes Heft:63 Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1974 pp 4-10.

5. Kriegstein GK: *Adrenerge Therapie der Glaukome.* Fortschr. Ophtalmol. 85:125-129, 1988.
6. Lewis RA, Phelps CD: Medical Therapy of Glaucoma. In: Duane TD,ed. Clinical Ophtalmology Vol III Ch:56 Harper&Row Publishers Philadelphia, 1986.
7. Wei C, Anderson JA, Leopold I: *Ocular Absorption and Metabolism of Topically Applied Epinephrine and a Dipivalylester of Epinephrine.* Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 17:315-321, 1978.
8. Mandell AI, Stentz F, Kitabchi AE: *Dipivalylepinephrine: A New Pro-drug in the Treatment of Glaucoma.* Ophtalmology 85:268275, 1978.
9. Anderson JA, Dawis WA, Wei CP: *Site of Ocular Hydrolysis of a Prodrug, Dipivesfrin and a Comparison of its Ocular Metabolism with that of Parent Compound, Epinephrine.* Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 19:817-823, 1980.
10. Goldberg I, Kolker AE, Kass MA, Becker B: *Dipivesfrin: Current concepts.* Aust. J. Ophtalmol 8:147-150, 1980.
11. Kriegstein GK, Leydhecker W: *The pressure reducing effect of pilocarpine in combination with dipivalyl epinephrine in glaucoma simplex.* Klin. Mbl. Augenheilk. 175:86-90, 1979.
12. Niedermeier S: *Treatment of glaucoma with a pilocarpine dipivesfrine combination.* Klin. Mbl. Augenheilk. 178:210211, 1981.
13. Öhrström A, Kattström Ö: *Interaction of Timolol and Adrenaline.* Br. J. Ophtalmol. 65:53-55, 1981.
14. Tsoy EA, Meekins BB, Shields MB. : *Comparison of Treatment Schedules for Combined Timolol and Dipivesfrin Therapy.* Am. J. Ophtalmol. 102:320-324, 1986.
15. Parrow KA, Hong YJ, Shin DH, Shi DX, McCarty B: *Is It Worthwile to Add Dipivesfrin HCl 0.1% to Topical β_1 -, β_2 -blocker Therapy?* Ophtalmology 96:1338-1342, 1989.
16. Cyrlin MN, Thomas JV, Epstein DL: *Additive Effect of Epinephrine to Timolol Therapy in Primary Open Angle Glaucoma.* Arch. Ophtalmol. 100:414-418, 1982.
17. Keates EU, Stone RA: Safety and effectiveness of concomitant administration of dipivesfrin and Timolol maleate. Am. J. ophtalmol. 91:243-248, 1981.
18. Knupp JA, Shields MB, Mandell AI, Hurvitz L, Spaeth GL: *Combined Timolol and Epinephrine therapy for open angle glaucoma.* Surv. Ophtalmol. 28(Suppl):280-285, 1983.
19. Keates JA: *Evaluation of Timolol maleate Combination Therapy in Chronic Open Angle Glaucoma.* Am. J. Ophtalmol. 88:565-571, 1979.
20. Merkle W: *Timolol in Kombination mit anderen Antiglaucomatosa.* Klin. Mbl. Augenheilk. 178:50-54, 1981.
21. Alimgil ML, Erda S, Benian Ö: *Kronik basit glokomlu olgularda beta bloker tedavisine dipivesfrin ve klonidin ilavesinin göz içi basinci üzerine olan etkisi.* 26. Ulusal Oftalmoloji Kongresi Bülteni Cilt 2:558-564, 1992.

22. Thomas JV, Epstein DL: *Timolol and Epinephrine in Primary Open Angle Glaucoma.* Arch. Ophtalmol. 99:91-95, 1981.
23. Korey MS, Hodapp E, Kass MA, Goldberg I, Gordon M, Becker B: *Timolol and Epinephrine Long-term Evaluation of Concurrent Administration.* Arch. Ophtalmol. 100:742-745, 1982.
24. Öhrström A, Pandolfi M: *Regulation of Intraocular Pressure and Pupil Size by Betablockers and Epinephrine.* Arch. Ophtalmol. 98:2182-2184, 1980.
25. Goldberg I, Ashburn FS, Palmberg PF, Kass MA, Becker B: *Timolol and Epinephrine A Clinical Study of Ocular Interactions.* Arch. Ophtalmol. 98:484-486, 1980.
26. Drance SM, Saheb NE, Schulzer M: *Response to Topical Epinephrine in Chronic Open Angle Glaucom.* Arh. Ophtalmol. 96:1001-1002, 1978.
27. Makabe R: *Ophthalmologische Untersuchungen mit Dichlorphenylaminoimidazolin.* Dtsch. Med. Wochenschr. 91:1686-1688, 1966.
28. Hasslinger C: *Catapresan, ein neues augeninnendruck-senkendes Medikament.* Klin. Mbl. Augenheilk. 154:95-105, 1969.
29. Merte HJ, Heilmann K: *Clonidin in der Augenheilkunde.* Bücherei des Augenarztes Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1974.
30. Harrison R, Kaufmann CS: *Clonidine, effects of a topically administered solution on intraocular pressure and blood pressure in open angle glaucoma.* Arch. Ophtalmol. 95:1368-1373, 1977.
31. Allen RC, Langham ME: *The intraocular pressure response of conscious rabbits to clonidine.* Invest. Ophthalmol. 15:815-823, 1976.
32. Innemee HC, Van Zwieten PA: *The central hypotensive effect of clonidine.* Albrecht V. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthal. 210:93-102, 1979.
33. Innemee HC, van Zwieten PA: *The influence of clonidin on intraocular pressure.* Doc. Ophthalmol. 46(2):309-315, 1979.
34. Bill A, Heilmann K: *Ocular effects of clonidine in cats and monkeys.* Exp. Eye Res. 21:481-488, 1975.
35. Macri FJ, Cevario SJ: *Clonidine, Effects on aqueous humor formation and intraocular pressure.* Arch. ophthalmol. 96:2111-2113, 1978.
36. Leydhecker W., Hertlein E: *Does Catapres decrease intraocular tension independently of the blood pressure?* Klin. Mbl. Augenheilk. 159:574-577, 1971.
37. Mittag, T. W., Torway, A.: *Drug responses of adenylate cyclase in iris-ciliary body determined by adenine labeling.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26:396-399, 1985.
38. Gharagozloo NZ, Reif SJ, Brubaker RF: *Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, Apraclonidine HCl (ALO 2145).* Ophthalmology 95:1217-1220, 1988.
39. Morrison JC, Robin AL: *Adjunctive glaucoma therapy A comparison of Apraclonidine to Dipivefrine when added to Timolol Maleate.* Ophthalmology 96:3-7, 1989.

40. Hodapp E, Kolker AE, Kass MA, Goldberg I, Becker B, Gordon M: *The effect of topical Clonidine on intraocular pressure.* Arch. Ophthalmol. 99:1208-1211, 1981.
41. Kriegstein GK, Langham ME, Leydhecker W: *The peripheral and central neural actions of clonidine in normal and glaucomatous eyes.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 17:149-158, 1978.
42. Marquardt R, Pillunat LE, Stodtmeister R: *Okulare Haemodynamik nach lokaler Clonidin-Applikation.* Klin. Mbl. Augenheilk. 193:637-641, 1988.
43. Kriegstein GK, Gramer E: *The response of ophthalmic artery pressure to topically applied Clonidine.* Albrecht v. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthal. 207:1-5, 1978.
44. Leydhecker W, Linnert D: *Indikation für Clonidin in der Glaukombehandlung.* Bücherei des Augenarztes 63:82-85, 1972.
45. Çinal A, Alimgil ML, Benian Ö, Pelitli V, Yoleri T: *Oküler hipertansiyonlu hastalarda %1/4 ve %1/8'lik Klonidin hidrokloridin göz içi basinci ve kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri.* TOD 27. Ulusal Kongre Bülteni 1993. (Basında)
46. Petrusson G, Cole R, Hanna C: *Treatment of glaucoma using minidrops of clonidine.* Arch. Ophthalmol. 102:1180-1181, 1984.
47. Langham ME, Ramejko WJ, Tomey K: *The Unfavorable Action of a Beta Adrenoceptor Blocker on Ocular Blood Flow and Vision in Glaucomatous Eyes.* 4th Congress and the Glaucoma Course of the European Glaucoma Society, May 20-24, 1992, Amsterdam, Hollanda. (Sunulmuş bildiri)
48. Sherwood MB: *New Topical Treatments for Glaucoma.* Ophthalmology Clinics of North America Vol:4 December 1991:Contemporary issues in Glaucoma 767-780, 1991.
49. Coleman AL, Robin AL, Pollack IP: *Apraclonidine Hydrochloride.* Ophthalmology Clinics of North America March 1989:New Ophthalmic Drugs 97-108, 1989.
50. Serdahl CL, Galustian J, Lewis RA: *The effects of apraclonidine on conjonctival oxygen tension.* Arch. Ophthalmol. 107:1777-1779, 1989.
51. Fahrenbach WH, Bacon DR, van Buskirk EM: *Vasoactive drug effects on the uveal vasculature of the rabbit:a corrosive casting study.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 30(Suppl):100, 1989.
52. Abrams DA, Robin AL, Pollack IP, DeFaller JM, DeSantis L: *The safety and efficacy of topical 1% ALO 2145 in normal Volunteers.* Arch. Ophthalmol. 105:1205-1207, 1987.
53. Jampel HD, Robin AL, Quigley HA, Pollack IP: *Apraclonidine A one week dose-response study.* Arch. Ophthalmol. 106:1069-1073, 1988.
54. Robin AL: *Short term effects of unilateral 1% Apraclonidine therapy.* Arch. Ophthalmol. 106:912-915, 1988.
55. Coleman AL, Robin AL, Pollack IP, Rudikoff MT, Enger C, Mayer PR: *Cardiovascular and intraocular pressure effects and plasma concentrations of apraclonidine.* Arch. Ophthalmol. 108:1264-1267, 1990.

56. Gharagozloo NZ, Brubaker RF: *Effect of Apraclonidine in Longterm Timolol Users.* Ophthalmology 98:1543-1546, 1991.
57. Koskela T, Brubaker RF: *Apraclonidine and Timolol Combined effects in previously untreated normal subjects.* Arch. Ophthalmol. 109:804-806, 1991.
58. Alimgil ML, Benian Ö, Çınal A, Pelitli V, Yoleri T, Erda S: *Tek doz nonselektif beta blokere klonidin ve apraklonidin ilavesinin göz içi basinci ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.* 28. Ulusal TOD Kongresi bülteni (basında)
59. Coakes RL, Brubaker RF: *The mechanism of Timolol in lowering intraocular pressure.* Arch. Ophthalmol. 96:2045-2048, 1978.
60. Topper JE, Brubaker RF: *Effects of Timolol, Epinephrine and acetazolamide von Aqueous Flow during Sleep.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26:1315-1319, 1985.
61. Grunwald JE, Furubayashi C: *Effect of Timolol Maleate on the ophthalmic Artery Blood Pressure.* Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 30:1095-1100, 1989.
62. Martin XD, Rabineau PA: *Vasoconstrictive effect of topical Timolol on human retinal arteries.* Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 227:526-530, 1989.
63. Van Buskirk EM: Glaucoma, Ocular Blood Flow, and Drug Treatment. In Drance SM ed. International Symposium on Glaucoma, Ocular Blood Flow and Drug Treatment Williams & Wilkins Baltimore USA 1992 pp 7-17.
64. Wolf S, Schulte K, Berg B, Bertram B, Reim M: *Einfluss von Beta-Blockern auf die retinale Haemodynamik.* Klin. Mbl. Augenheilk. 195:229-231, 1989.
65. Messmer C, Flammer J, Stumpfig D: *Influence of Betaxolol and Timolol on the Visual Fields of Patients with Glaucoma.* Am. J. Ophthalmol. 112:678-681, 1991.