

Normal Tansiyonlu Glokomda Betaksololün Görme Alanı ve Oküler Kan Akımı Üzerindeki Erken Dönem Etkisi

M.Erol TURAÇLI*, Rabia Gürses ÖZDEN**, Yavuz BARDAK***, Kamuran M.YAZICIOĞLU

ÖZET

Glokom fizyopatolojisinde, glomatöz hasarı açıklayan vasküler teori son zamanlarda oldukça fazla destek görmektedir. Beta-1 selektif blokör ajanların oküler kan akımına etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, beta-1 selektif blokör betaksololün, normal tansiyonlu glokomda, oküler kan akımı ve görme alanı sonuçlarına etkisi olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Kliniğimizde normal tansiyonlu glokom tanısı konulan 15 olguya ilaç başlamadan önce bilgisayarlı görme alanı yapılmıştır. Renkli Doppler ultrasonografi ile her iki gözdeki oftalmik arter, santral retinal arter ve postehor silier arterlerdeki kan akımları ve rezistif indeksler ölçülmüştür. Daha sonra bütün olgulara betaksolol HCl 2x1 olarak başlanıp, ortalama 4 ay sonra bilgisayarlı görme alanı ve Renkli Doppler ultrasonografi tetkikleri tekrarlanmıştır. Renkli Doppler ultrasonografi ölçümlerinde oftalmik arter ve santral retinal arter rezistif indekslerinde düşüş, posterior silier arter rezistif indeksinde ise artış gözlenmiştir. Tekrarlanan bilgisayarlı görme alanı -OS, PSSS ve DPSS değerlerinde düşme saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ve literatür ışığı altında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Normal tansiyonlu glokom, Betaksolol, Renki Doppler ultrasonografi

T Klin Oftalmoloji 1995, 4:345-349

SUMMARY

EARLY EFFECTS OF BETAXOLOL ON THE VISUAL FIELDS AND OCULAR BLOOD FLOW IN NORMAL TENSION GLAUCOMA

Recently, vascular theory in glaucoma physiopathology is very popular and it is thought beta-1 selective blockers have an effect on ocular blood flow. In this study, our aim was to determine the effects of betaxolol HCl (a beta-1 selective blocker) on ocular blood flow and visual fields in normal-tension glaucoma patients. Fifteen patients, diagnosed as normal-tension glaucoma in our clinic, were included in this study. Before prescribing the drug, automated perimetry and Color Doppler Ultrasonography (CDU) were applied to all patients. Then, betaxolol HCl was given twice a day. Approximately 4 months later, automated perimetry and CDU were repeated. In the second CDU, a decrease in resistive index of ophthalmic artery and central retinal artery, and an increase in resistive index of posterior ciliary artery were observed. -OS, PSSS and DPSS parameters of automated perimetry showed a decrease. Results are not statistically significant and discussed in the light of relevant literature.

Key Words: Normal-tension glaucoma, Betaxolol HCl, Color Doppler Ultrasonography

T Klin J Ophthalmol 1995, 4:345-349

Geliş Tarihi: 23.09.1995

* Prof.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fak. Göz Hastalıkları ABD,
** Araş.Gör.Dr.Ankara Üniv.Tıp Fak. Göz Hastalıkları ABD,
*** Araş.Gör.Dr.Ankara Üniv. Tıp Fak. Radyodiagnostik ABD,
ANKARA

Yazışma Adresi: M. Erol TURAÇLI
Ankara Üniv. Tıp Fak.
Göz Hastalıkları ABD,
ANKARA

Giriş

Primer açık açılı glokom, artmış göziçi basıncı (GİB), görme alanındaki kayıplar ve optik sinir başındaki değişikliklerle karakterizedir. Ama bu hastalık her zaman bu kadar basit olarak karşımıza çıkmaz. Oküler hipertansiyonda artmış GİB olmasına rağmen glomatöz görme alanı kaybına rastlanmaz. Normal tansiyonlu glokomda (NTG) ise glomatöz görme alanı

kaybı ve optik sinir başı değişiklikleri olduğu halde GİB'nda artış görülmez. Açıkça görüldüğü gibi sinir hücrelerindeki hasarı sadece artmış GİB ile açıklamak mümkün olmamaktadır (1). Glukomatöz hasarı açıklayabilecek faktörlerden biri, son zamanlarda oldukça fazla destek gören optik sinir başı kan akımındaki düzensizliklerdir (vasküler teori) (2). Yapılan bir çalışmada NTG'lu hastalarda ve anterior iskemik optik nöropatisi olan hastalarda sistolik silier perfüzyon basıncı düşük bulunmuştur. Bu hastalarda sistemik kan basıncı, kalp hızı ve retina! perfüzyon basıncı normal deneklerle karşılaştırıldığında fark bulunamamıştır. Böylece düşük silier kan akımı fonksiyonel bozukluklarla (otoregüasyonda bozukluk) birlikte optik sinir başı bozukluklarına neden olabilir (3).

Bugüne kadar, glukomu tedavi etmenin klasik yolu, genellikle GİB'ni düşürmek olmuştur. Ama kullanılan antiglukomatöz ilaçlar GİB'ni düşürürken optik sinir başı kan akımını da azaltıyorsa, yapılan tedavi yetersiz kalmış, hatta daha kötü bir etki yaratmış olur. O zaman glukom tedavisinde amaç, sadece GİB'ni düşürmek değil, fundus patolojilerinin anmamasını sağlayarak görme alanının korunması veya daha iyi bir hale getirilmesi olmalıdır (4). Son yıllarda, glukom tedavisinde kullanılan ilaçların, özellikle beta adnerejik blokların, oküler kan akımına etkileri araştırılmaktadır. Normal deneklerle yapılan çalışmalarda, nonselektif bir beta blokör olan timololün, 1 haftalık kullanımdan sonra, retinal arterlerde vazokonstriksiyona neden olduğu görülmüştür. Diğer bir çalışmada, yine normal deneklerde 3 gün timolol, betaksolol, karteolol, pilokarpın ve asetozolamid kullanılmış ve sonuçta karteolol grubu dışında hiçbir grupta retinal ve silier kan akımında azalma saptanamamıştır.

Günümüze kadar, oküler kan akım analizi için birçok teknik kullanılmıştır. Bunlardan biri olan işaretlenmiş mikrosferler sadece hayvan modellerinde kullanılmaktadır. Lazer Doppler hız ölçer, vasküler yapının doğrudan gözlenmesine dayandığı için sadece retinal damarların gözlenmesine olanak verir (5,6,7). Ayrıca bu metod oküler damar ağı üzerinde doğrudan etkili olabilecek topikal midriyazis gerektirdiği için antiglukomatöz ilaçların kan akımı üzerine etkilerini bu yolla gözlemek yanlış olabilir (4). Mavi alan entoptik fenomeni ile sadece maküler kan akımı ölçülebilir ve yorumlar tetkiki yapan kişiye göre değişkenlik gösterir. Okülo-ossilodinamografi, oküler pnömopletizmografi ve kompresyon oftalmodinamometri ise globun üzerine basınç uygulanması gibi anormal fizyolojik ortamlarda ölçüm yapılmaktadır. Renkli Doppler ultrasonografi (RDU), kan akımı hızını değerlendirmekte kullanılan, invazif olmayan bir metottur. Son yıllarda oftalmolojide de uygulamaya giren RDU, kullanım için diğer farmakolojik ajanlara ve anormal fizyolojik ortamlara ihtiyaç göstermez(8).

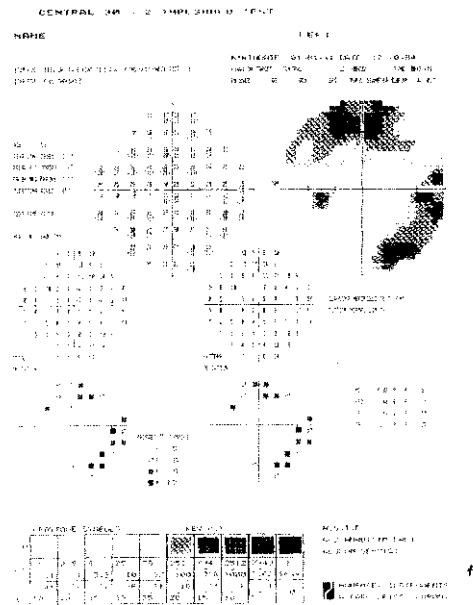
Biz, çalışmamızda, oküler kan akımındaki değişikliklerin öneminin daha fazla olduğu düşünülen NTG'lu hastalarda, beta-t selektif blokör olan Betaksolol HCl'ün oküler kan akımına ve görme alanı üzerine etki-

sini incelemeyi amaçladık. Ayrıca, glukomlu hastaların izleminde, RDU'nln kullanılabilirliğini değerlendirmek istedik.

Yöntem

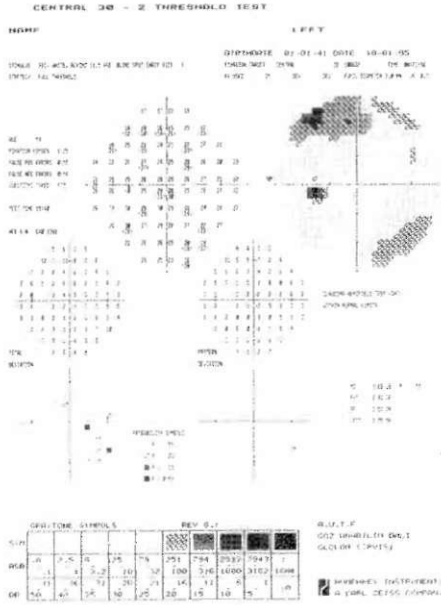
Kliniğimizin glukom biriminde ilk defa NTG tanısı almış ve daha önce hiç ilaç kullanmamış, düzenli bir şekilde kontrollerine gelen 9'u erkek, 6'sı kadın olmak üzere 15 olgu araştırmaya alındı. Bu hastalara, ilaç kullanmaya başlamadan önce bilgisayarlı görme alanı ile olgulardaki görme alanı değerleri saptandı ve RDU ile oküler kan akım ölçümleri yapıldı. Hastalara, bu ölçümlerden sonra Betaksolol HCl 2x1 damla/gün olarak başlandı. Aynı ölçümler, ortalama 4.ayda tekrarlandı.

Bilgisayarlı görme alanı olarak Humphrey Field Analyser (HFA) 640 kullanıldı. Beyaz zemin üzerine beyaz uyaranlı Santral 30-2 eşik (S 30-2) testi uygulandı. Testlerin yapılması ve değerlendirilmesi esnasında daha önceden tanımlanan esaslara uyuldu (9). Santral 30-2 eşik testi; santral 30 derecelik alanda toplam 76 ayrı noktada 6 derecelik ara ile retinal duyarlılığı dB cinsinden ölçerek gri skala ve rakamsal sonuçları bildirir. Sonuçlardan ortalama sapma (OS), o yaşa göre olması gereken retinal duyarlılıktan uzaklaşmayı gösterir. Negatif değerlerle tanımlanan OS grafiksel anlatımda kolaylık sağlaması amacı ile negatif OS(-OS) olarak alınmıştır. Kısa dönem fluktuasyon (KF), test süresince retinal duyarlılıktaki değişkenliğin bir ölçütüdür. Patern standart sapma (PSS), olgunun görme alanı şeklinin, yaşa göre düzeltilmiş görme alanı şeklinden farkının ölçütüdür. Düzeltilmiş patern standart sapma

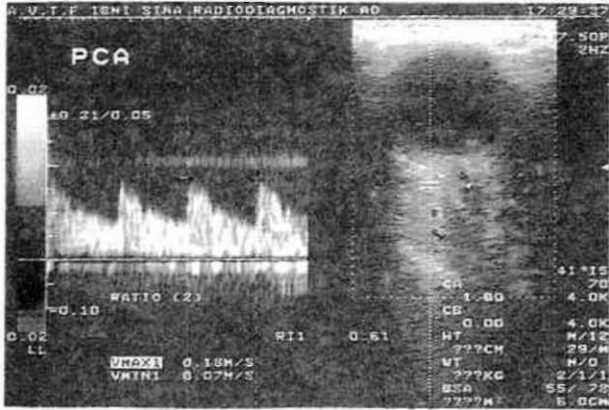


Resim 1. Tedavi öncesi, santral 30-2 testi.

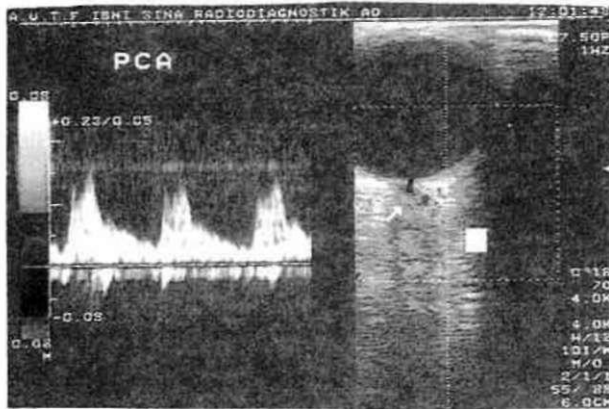
NORMAL TANSİYONLU GLOKOMDA BETAKSOLÖLÜN GÖRME ALANI VE OKÜLER KAN AKIMI ÜZERİNDEKİ ERKEN DÖNEM ETKİSİ



Resim 2. Tedavi sonrası, **santral 30-2 testi**.



Resim 3. Tedavi öncesi, renkli Doppler ultrasonografi ile posterior silier arterin ölçümü.



Resim 4. Tedavi sonrası, renkli Doppler ultrasonografi ile posterior silier arterin ölçümü.

(DPSS) ise olgunun görme alanı PSS değerinin KF'a göre düzeltilmesi ile elde edilir (10).

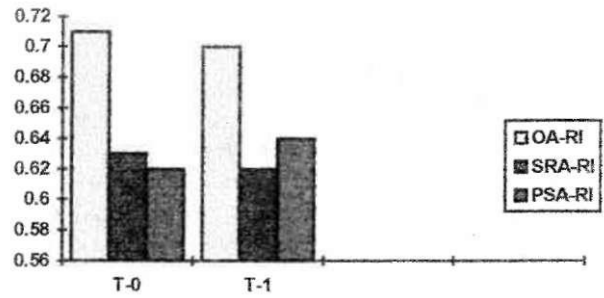
Resim 1'de tedavi öncesi S 30-2 testi, Resim 2'de tedavi sonrası aynı olgunun aynı göze S 30-2 testi görülüyor.

Resim 3'te tedavi öncesi RDU ile posterior silier arter, Şekil 4'te aynı olgunun aynı gözündeki RDU ile posterior silier arter ölçümleri izleniyor.

RDU ile ölçüm yapılırken 7.5 Hz'lik prob kullanıldı. Ottalmik arter, santral retinal arter ve posterior silier arterlerin, maksimum sistolik hızı, minimum diastolik hız (diastol sonu hızı) ölçülüp, [(maksimum sistolik hız-dlastol sonu hızı)/maksimum sistolik hız] formülü ile her arter için rezistif indeks değerleri hesaplandı. Yapılan bir çalışmada, oküler RDU'da ailerlerdeki hız ölçümlerinin fazla güvenilir olmadığı, onun için İncelemelerin hız yerine rezistif indekse yapılmasının daha doğru olacağı belirtilmiştir (11). Santral retinal arter ve ottalmik arter ölçümlerinde en doğru parametrenin rezistif indeks olduğu vurgulanmıştır (11). Bu nedenle, biz çalışma sonuçlarımızı karşılaştırırken, ölçümler sonucu hesaplanan rezistif indeks değerlerini kullandık. İstatistiksel ölçümlerde t-testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı p:0.05 olarak alındı.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan 15 olgunun 9'u erkek, 6'sı kadındır. Ortalama yaş 48.3±6'dır. Olguların ortalama 4



OA-RI: Oftalmik arter **rezistif indeksi**

SRA-RI: Santral retinal **arter rezistif indeksi**

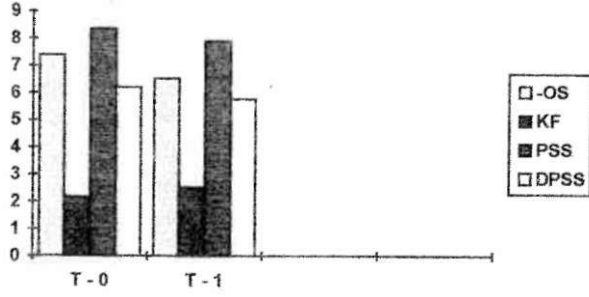
PSRA-RI: Posterior silier **arter rezistif indeksi**

Şekil 1. Oküler dolaşımda to ve ti zamanlarında saptanan rezistif indekslerin karşılaştırılması.

Tablo 1. Oküler dolaşımda to ve ti zamanlarında saptanan rezistif indekslerin karşılaştırılması*

	To	Ti
Oftalmik arter (OA)	0.71 ±0.1	0.70-0.2
Santral retial arter (SRA)	0.63±0.1	0.62±0.1
Posterior silier arter (PSA)	0.62±0.3	0.64-0.2

*to ve ti zamanlarındaki OA, SRA ve PSA **rezistif indeks ölçümlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.**



-OS: Ortalama sapma
 KF: Kısa dönem fluktuasyon
 PSS: Patern standart sapma
 DPSS: Düzeltilmiş patern standart sapma

Şekil 2. to ve ti zamanlarındaki bilgisayarlı görme alanı sonuçlarının karşılaştırılması.

Tablo 2 to ve ti zamanlarındaki bilgisayarlı görme alanı sonuçlarının karşılaştırılması

	to	ti
-OS	7.38±4.36	6.53±5.11
KF	2.17±0.54	2.53±0.87
PSS	8.35±5.14	7.89±4.32
OPSS	6.21±3.71	5.76±4.68

*to ve ti zamanlarında yapılan Bilgisayarlı görme alanı sonuçları arasında -OS, KF, PSS ve DPSS değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

ay sona tekrarlanan RDU ölçümlerinde (ti ölçümü), oftalmik arter ve santral retinal arterlerin rezistif indekslerinde, ilk ölçümlere (to ölçümü) göre az bir düşüş saptandı. Posterior silier arter ölçümlerinde ise ikinci ölçümde rezistif indeks değerinin arttığı görüldü (Şekil 1). Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Çalışmamızdaki olgulara, ilaç başladıktan ortalama 4 ay sonra yapılan (ti sonucu) bilgisayarlı görme alanı sonuçları karşılaştırılmış ve -OS, PSS ve DPSS değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Bu sonuçlar bilgisayarlı görme alanı bulgularının iyiye gittiği şeklinde değerlendirilebilir (Şekil 2). Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tartışma

Artmış GİB olmadan, görme alanı kayıplarının ve optik sinir başı değişikliklerinin gözlemlendiği NTG, özellikle son yıllarda üzerinde çok durulan bir glokom çeşidi olmuştur. Glokomun oluşmasında artmış GİB'ndan daha değişik faktörlerin rol oynadığının belirtildiği ilk yazılı belge 1857 yılında Von Graefe tarafından sunulmuştur. Von Graef, "hastalarda, artmış GİB olmaksızın ekskavasyonun eşlik ettiği amorozis" ile NTG'un bilinen ilk

tanımlamasını yapmıştır. 1993 yılında Güney Afrika Oftalmoloji Topluluğunun Cape Town'daki toplantısında E.M. van Buskirk'e göre glokomatöz optik nöropati gelişen pek çok olguda geliştirilen teorilerden biri de vasküler teoridir (2).

Vasküler teori üzerinde çalışılırken, kullanılan anti-glokomatöz ilaçların oküler kan akımına etkileri araştırılmaya başlanmıştır. Van Buskirk ve arkadaşlarının tavşanlar üzerinde yaptığı bir çalışmada, fenilefrin, betaksolol ve timololün silier dolaşıma etkileri incelenmiştir. Sistemik olarak verilen ilaçlardan iki saat sonra silier proseslerde vazokonstriksiyon olduğu ama bunun damarlardaki kan akımını etkilemediği görülmüştür. 7 haftalık bir tedavi sonucunda fenilefrin ve betaksololün vazokonstriktif etkisine karşı tolerans geliştiği ama timololün vazokonstriksiyon etkisinin devam ettiği gözlemlenmiştir. Yazarlar, vazokonstriksiyon etkisinin özellikle arka segmentte oluşursa zararlı bir etkiyi neden olabileceğini belirtiyorlar (13).

Pullinat ve arkadaşlarının normal denekler üzerinde yaptığı bir çalışmada ise timolol, betaksolol, karteolol ve asetozolamid lokal olarak 3 gün kullanılmış ve sistolik retinal perfüzyon basıncı pilokarpin grubu dışında azalmış olarak bulunmuştur. Sistolik silier perfüzyon basıncında ise pilokarpin dışında bütün gruplarda az miktarlarda düşüşe rastlanmış ama karteolol grubunda bu düşüşün çok belirgin olduğu görülmüştür. Karteololün intrinsik sempatomimetik etkisinin buna neden olabileceği belirtilmiştir (14).

Biz çalışmamızda, p1 selektif bloker olan Betaksololün, oftalmik arter ve santral retinal arter rezistif indekslerinde ortalama 4 ay sonucunda az bir düşüşe neden olduğunu saptadık. Posterior silier arter rezistif indekslerinde ise artış görülmüştür. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hayreh ve arkadaşları şu anda kullanılan RDU aletleriyle posterior silier arter gibi 0.3 mm'den küçük çaplı arterlerde yeterli bir görüntüleme yapılamayacağını bildirmişlerdir (15). O nedenle, posterior silier arterlerin rezistif indekslerinden istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bu düşüşün, ölçümün yeterince güvenilir olmamasından kaynaklanabileceği de göz ardı edilmemelidir.

Literatürde, nonselektif bir p bloker olan timolol ile yapılan çalışmalarda çoğunlukla timololün oküler dolaşım üzerinde vazokonstriktif bir etkisi olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır. Martin ve arkadaşları, 1 hafta süren tedavi sonucunda normal insan retinal arterlerinde vazokonstriksiyona rastlandığını bildirmişlerdir (4). Yoshida ve arkadaşları ise timololün normal deneklerde, retinal kan akım hızında azalmaya sebep olmadığını, ama koroidal akımda belirgin bir azalmaya yol açtığını belirtmektedirler (16). Bu bulguların tersine, Grunwald, normal deneklerde yaptığı bir çalışmada, timololün, uygulamadan 90 dakika sonra, retinal kan akımını artırdığını bulmuştur (17). Williamson ve arkadaşları da normal deneklerde timololü 3 gün kullan-

**NORMAL TANSİYONLU GLOKOMDA BETAKSOLOLÜN GÖRME ALANI
VE OKÜLER KAN AKIMI ÜZERİNDEKİ ERKEN DÖNEM ETKİSİ**

mişlar ve timoiolün retinal kan akımını artırdığını saptamışlardır (18). Görüldüğü gibi çalışmalar çoğunlukla normal denekler üzerinde ve 90 dak, 3 gün gibi çok kısa süreler içerisinde yapılmıştır. Bu nedenle, bahsedilen çalışmaların güvenilirliğini değerlendirmek güçtür.

Glokomlu hastaların tedavisi sırasında asıl amaç, GİB'deki yanıtıcı düşme değil, görme alanının korunması olmalıdır. Çalışmamızda, betaksolol kullanılmaya başladıktan ortalama 4 ay sonra tekrarlanan görme alanı sonuçlarında bir düzelme olduğu görülmüş ama izlem süresi 1 yıldan az olduğu için aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Meesmer ve arkadaşları, açık açılı glokomu olan hastalarda timolol ve betaksolol kullanarak yaptıkları çalışmada görme alanları ilk 8 ay içerisinde heriki ilaç grubunda da iyileşme göstermiş, daha sonra bu iyileşmede bir durma olduğu görülmüştür. Daha sonra betaksololle tedavi edilen grupta zamanla iyiye gidış olduğu görülmüştür (2). Colignon-Brach betaksololle tedavi edilen hastaların 1. ve 2. yıl kontrollerinde retinal sensitivitede artma olduğunu bildirmiştir (12). Görüldüğü gibi uzun süreli takiplerde betaksolol görme alanlarında daha iyi bir sonuç vermektedir. Biz de hastalarımızın ilerdeki takiplerinde anlamlı sonuçlar alacağımızı umuyoruz.

RDU. son yıllarda oftalmoloji pratiğine giren bir görüntüleme yöntemidir. Biz çalışmamız sırasında posterior silier arter ölçümlerinin zorluğu dışında bir sorunla karşılaşmadık. Noninvazif ve kolayca uygulanabilir bir tetkik olan RDU ile, standardize, tekrarlanabilir, karşılaştırılabilir şekilde oküler kan akımlarını ve bunlardaki patolojik durumları kolayca saptamak mümkündür. Günümüzde glokomlu hastalarda kullanılmakta olan veya üzerinde araştırmaların devam ettiği ilaçların oküler vasküler yapıya etkilerini belirlemek bu tanı yöntemi ile daha kolay bir hale gelmiştir (19). Ayrıca NTG'da bir aracı olarak kullanılabilme olasılığı da unutulmamalıdır ve bu konu üzerindeki çalışmalara hız verilmelidir. Günümüzde ilerleyen tanı yöntemleri, gkoxsmun değişik türlerinin tanı ve tedavisini etkilerken, NTG'un hiç de küçümsenmeyecek oranlarda olması bu konuya olan ihtiyacı artırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Turaçlı M E. Primer glokom. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi*, Glokom özel sayısı Mart 1992; Cilt 1, Sayı 1, 14-22.
2. Kent-Smith B. Beta blockers and the theory of glaucoma. *S A Ophthalmic News* - March 1994.
3. Pillunat L E, Stodtmeister R, Wilmanns I. Pressure compliance of the optic nerve head in low tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 1987;71:181-7.
4. Martin X D, Rabineau PA. Vasoconstrictive effect of topical timolol on human arteries. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1989;27:526-30.
5. Riva C E, Grunwald G E, Sinclair S H, Petrig B L. Blood velocity and volumetric flow rate in human retinal vessels, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26:1124.
6. Turaçlı M E, Bardak Y. Glokom ve Renkli Doppler Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Oftalmoloji Dergisi*, Haziran 1995; Cilt 4, Sayı 2. 167-75.
7. Williamson T H, Harris A. Ocular blood flow measurement. *Br J Ophthalmol*, 1994;78:939-45.
8. Baxter G M, Williamson T H, McKillop G, Dutton G N. Color Doppler Ultrasound of orbital and optic nerve blood flow. Effects of Posture and Timolol 0.5% *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992;Vol 33;No 3, 604-10.
9. Cansu K, Turaçlı M E, Bardak Y. Otomatik kompüterize perimetri ile glokom olgularında seçilecek testier. *TOD 27. Ulusal Kongre Bülteni*, 1993; Cilt2, 1255-6.
10. Haley M J. *The field analyser primer*. 2. Ed, 1987; San Leandro Allergan Humphrey, 134-5.
11. Rankin S J A, Walman B E, Buckley A R, Drance S M. Color Doppler Imaging and spectral analysis in optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1995; Vol 119, No 6, 685-93.
12. Colignon-Brach J Long term effects of ophthalmic p adreno-receptor antagonists on intraocular pressure and retinal sensitivity in primary open angle glaucoma. *Cur Eye Res* 1992;11(1):1-3.
13. Van Buskirk E M, Bacon D R, Fahrenbach W H. Ciliary vasoconstriction after topical adrenergic drugs. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:511-17.
14. Pullinat L, Stodtmeister R. Effect of different antiglaucomatous drugs on ocular perfusion pressure, *J Ocular Pharm* 1988;4(3):231-42.
15. Hayreh S S, Beach KW. Discussion. Optic nerve sheath decompression. *Ophthalmology*, 1993;100:303-5.
16. Yoshida A, Feke G T. Effect of timolol on human retinal, choroidal and optic nerve head circulation. *Ophthalmic Res* 1991;23:162-70.
17. Grunwald G E. Effect of timolol on the human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;27:1713-19.
18. Williamson T H, Baxter G N. Color Doppler velocimetry of the arterial vasculature of the optic nerve head and orbit. *Eye*, 1993; 7, 74-9.
19. Netland P A, Grosskreutz C L, Feke G T, Hart L J Color Doppler Ultrasound analysis of ocular circulation after topical calcium channel blocker. *Am J Ophthalmol*, 1995; Vol 119, No 8, 694-700.