

Sigara ve Göze Olan Yan Etkileri

Ayşe Gül Koçak Altıntaş*

* S.B.Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Göz Kliniği

ÖZET

Bir çok epidemiyolojik çalışma sigara içiminin, farklı organ ve dokular için risk faktörü olduğunu kanıtlamıştır. Sigara dumanına maruz kalmak, konjonktivada kronik iritasyonların meydana getirdiği patolojik değişikliklere benzer iritasyonlar oluşturmaktadır. Sigara içiminin katarakt, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, iskemik optik nöropati ve diğer iskemik vasküler hastalıklar başta olmak üzere bir çok göz hastalığının etyolojisinde yer aldığı bildirilmiştir. Bu yazıda sigaranın göze olan etkileri incelenmiştir.

Akciğer Arşivi: 2002; 4: 214-219.

Anahtar kelime: Sigara içimi, katarakt, glokom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, konjonktival iritasyon.

SUMMARY

Effects of Smoking to Eye

Many epidemiological studies have revealed that cigarette smoking is a strong risk factor for different tissues and systems. Exposure to tobacco smoke can cause irritation of conjunctiva and pathologic changes which is very similar to conjunctival response to chronic irritants. Cigarette smoking is reported to increase the risk of several ophthalmic pathology including cataract, glaucoma, aged related maculopathy, ischemic optic neuropathy and other ophthalmic vascular disease. In this article the effects of cigarette on eye were evaluated.

Archives of Pulmonary: 2002; 4: 214-219.

Key word: Cigarette smoking, cataract, glaucoma, aged related maculopathy, conjunctival irritation.

Giriş

Sigara kullanımı dünyada başta gelen halk sağlığı problemlerindedir. Sigara dumanı polisiklik aromatik hidrokarbonlar, prooksidanlar, reaktif oksijen ürünleri, metal iyonları başta olmak üzere 4000 civarında aktif komponent içermektedir. Bu maddelerin çoğu değişik doku ve organlara akut yada kronik olarak toksik etki göstermektedir (1,2).

Gözün sigara dumanından etkilenmesi direkt dumanın yüzeyel oküler dokulara teması yada inhalasyon sonunda sistemik olarak absorbe edilen maddelerin derin oküler dokulara ulaşmasıyla olabilmektedir. Oftalmolojide etyolojik faktörler arasında sigaranın yer aldığı patolojilerin sayısı gün geçtikçe artmakta, ciddi görme kaybına yol açabilecek hastalıkların oluşumu yada prognozunu kötüleşmesinde, iskemik yada oksidatif mekanizmalarla olumsuz bir rol almaktadır (1,2).

Yazışma Adresi: Doç.Dr.Ayşe Gül Koçak Altıntaş
Kenedi Cad. No:72/12, Kavaklıdere – Ankara, 06660
Tel: 0312 4369393

Sigaranın Yüzeyel Oküler Dokulara Etkisi

Bir çok kişi sigara dumanına maruz kaldığında gözlerinde yanma, batma, kaşıntı şikayetleri, kızarma, sulanma ve göz kırpmaya refleksinde artma görülür. Bu bulgular sigara dumanındaki iritasyon maddelerin yüzeyel oküler dokular ve göz yaşı film tabakasına etki etmesiyle oluşmaktadır (3,4). Normal bir gözyaşı tabakası, kornea ve konjonktivanın metabolik, immünolojik, fizyolojik ve optik açıdan sağlıklı bir durumda olmasını sağlamaktadır. Normal bulbar konjonktivadaki yüzeyel epitel hücreleri çok sayıda mikrovillus içermektedir. Bu mikrovilluslar epitel yüzey alanını arttırmakta, göz yaşı film tabakasının stabil kalmasını sağlamaktadır (3,5). Sigara dumanına maruz kalan gözlerde mikrovillusların kaybı, yapısının bozulması, hücreler arası ve epitel hücreleri ile bazal membran arasındaki bağlantıda önemli olan desmazomların kaybı gözlenmiştir. Bu durum kuru göz semptomlarının oluşumuna neden olur (3). Basu ve ark. sigara içmeyen sağlıklı bireylerin, sigara dumanının bulunduğu ortamda kısa bir

süre kalmalarının, göz yaşının fonksiyonunu belirleyen ve normalde 10 sn ve daha yüksek olması gereken gözyaşı kırılma zamanını %35-40 oranında azalttığını gözlemişlerdir. Bu durum göz yaşını oluşturan 3 tabakada da yapısal değişikliğin olduğunu, muhtemelen aköz kısmının buharlaşması, musin ve lipid komponentlerinin üretiminin bozulduğunu göstermektedir (6).

Ortamda sigara dumanının arttığı konjonktivaların histolojik incelenmesinde konjonktival epitelyal skuamöz metaplazi, yer yer epitelyal atrofi alanları ile karakterize genel olarak epitel tabakasının incelenmesi saptanmıştır. Bu bulgular şiddetli olmayan kronik strese karşı geliştirilen adaptif cevaplardandır (3,7). İrritanlar uzun süre maruz kalındığında subepitelyal stromadaki kollegen fibrillerde genişleme, kalınlık farklılıkları oluşması ve fragmantasyonlar gelişmektedir. Histolojik farklılıkların oluşması kuru göz, allerjik konjonktivit gibi patolojilerin yanı sıra malignite gelişmesine de zemin hazırlamaktadır (3,7).

Sigaranın Katarakt Oluşumu ve Progresyonuna Etkisi

Günümüzde körlüklerin %42'si katarakta bağlı olup yaklaşık 17 milyon kişi kataraktlıdır ve her gün 28 000 yeni katarakt olgusunun oluştuğu tahmin edilmektedir. Özellikle 50 yaş ve üzerindeki kişilerde sık görülmekte olup, katarakt için en büyük risk faktörü ilerlemiş yaştır. Ancak metabolik ve sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, ultraviyole, ısı ve değişik kimyasal maddeler katarakt oluşumunu hızlandırmaktadır (1,8). Sigara içerdiği toksik ve irritan maddelerle katarakt oluşumunda bir risk faktörü kabul edilmektedir. Hiller ve ark. inceledikleri 2675 olgulu populasyondan, lenslerinde herhangi bir opaklaşma olmayan 660 bireyin, 12.5 yıllık izlenmeleri sonunda sigara içiminin katarakt gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu gözlemişlerdir. Günde 20 adetten fazla sigara içiminin, özellikle bayanlarda, nükleer opasifikasyonları arttırdığını saptamışlardır. Diabetes mellituslu olgularda sigara içimi lens korteksi opaklaşmasını arttırmaktadır (9).

Christen ve ark. 20.000 erkek hekim üzerinde yaptıkları incelemede, günde 20'den fazla sigara içenlerde hem nükleer, hem de posterior subkapsüler kataraktın oranının arttığını bildirmişlerdir (10). Hankinson ve ark. 50.000 bayan sağlık personelinin kapsayan araştırmasında, günde 35 sigara içenlerde katarakt ameliyatı geçirme insidansının %63 oranında arttığını yayınlamışlardır (11). West ve ekibi 442 erkek bireyi içeren gözlemlerinde, sigara içmeye devam edenlerde nükleer kesafetin ilerleme oranını, hiç sigara içmemişlere ve daha önce içip bırakanlara oranla 2.4 kat fazla bulmuşlardır (12). Cumming ve ark. 3654 olguyu kapsayan toplum taramasında sigara içiminin nükleer katarakt oluşumu rölatif prevalansını %30, posterior subkapsüler katarakt oluşumunu %50 arttırdığını saptamışlardır. Bu çalışmaya göre sigara içmeyenlerde nükleer katarakt prevalansı %21'ken, sigara içenlerde %27'ye, posterior subkapsüler katarakt insidansı ise %6'dan %9'a çıkmaktadır (13).

Kataraktlı lenslerde normal lense göre erimeyen, yüksek moleküler ağırlıklı protein oranı artmaktadır. Sigaranın hangi mekanizmayla katarakt oluşumunu artırdığı bilinmemekle birlikte, oksidatif hasar, sigara dumanında bulunan kadmium, isosiyanat gibi maddelerin etkisi yada ısı etkisiyle olabileceği düşünülmektedir (9,13).

Normal sağlıklı bir lenste askorbik asit, glutatyon peroksidaz, süperoksit dizmutaz, katalaz ve peroksidaz gibi aktif ve etkili antioksidan maddeler mevcuttur. Oksidatif stresin arttığı yada antioksidan maddelerin azaldığı dokularda moleküler ve fonksiyonel hasar başlar. Lens, metabolik aktivitesi çok yavaş olduğu için, normal metabolik aktiviteli dokulardan kolayca elimine edilebilecek kronik az düzeydeki, bu tür streslerden çok daha fazla etkilenir. Dokulardaki reaktif oksijen ürünleri 2 yolla oluşmaktadır. Bunlardan birincisi olan fotodinamik yolda, ışık absorpsiyonuyla yüksek elektronik faza geçen sensitize molekülden, diğer yol ise fenton reaksiyonuyla O₂'nin daha toksik olan serbest oksijen radikale ve hidroksil radikallerine indirgenmesiyle oluşur (14). Oksidatif hasarın karanlık fazı tüm dokularda aynıdır. An-

çak ışıktan etkilenen fazı ışığa direkt maruz kalan cilt ve gözde belirgindir. Cildin yenilenme kapasitesinin yüksek olması hasarın kolayca elimine edilebilmesini sağlamaktadır (8). Oysa lensteki oksidatif stres lipidlerin oksidasyonuna yol açmakta, Na-K ATPase aktivitesini, elektrolit transportunu bozmakta, hücre membranını eritmekte, lipoproteinleri modifiye etmekte, lens kapsül permeabilitesini arttırıp lens rengini değiştirmekte, lenste opasifikasyonlara ve lentiküler DNA'da hasara neden olmaktadır. (8,14-16)

Sigara dumanında 10-80 ng/g düzeyinde Mn,Fe,Cu,Ni ve Pb gibi H₂O₂ ve OH yapımına neden olan metaller bulunur. Sigara dumanına maruz kalanların lenslerinde Fe seviyesi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ancak aynı lensteki Cu oranında artış gözlenmemiştir. Cu süperoksidaz dizmutaz gibi bazı aktif antioksidan enzimlerin aktivitesi için gerekli olan bir enzimdir. Bu durum sigara dumanının yarattığı oksidatif hasarın önlenmesi amacıyla, antioksidan maddelerin fazla kullanıldığını ortaya koymaktadır. Sigara dumanıyla etkilenmiş lenslerdeki Zn konsantrasyonu azalmaktadır. Zn'da superoksidaz dizmutaz, glutasyon peroksidaz, katalaz gibi antioksidan enzimlerin co-faktörüdür. Zn oranının sigara etkisiyle azalması bu lenslerdeki antioksidan sistemin normalden daha fazla harcanmasının bir göstergesidir (14,17,18). Sigara dumanının etkisiyle lens hücrelerindeki Ca konsantrasyonu artmaktadır. Fazla Ca, hücre içi destek yapıyı bozmakta, Ca'a bağlı enzimlerin kontrolsüz çalışmasına ve planlı hücre intiharı olarak tanımlanan apoptozisin başlamasına yol açmaktadır (14,15). Sigaraya bağlı katarakt oluşumu ve lenste metal birikimi arasındaki bağlantıyı araştıranlardan Ramakrishnon ve ekibi sigara içenlerde lenste kadmiyum birikiminin ve nükleer katarakt oranının sigara içmeyenlere oranla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (15).

Lenste bulunan toksik maddeler lense iki yolla ulaşabilirler.

Birinci yol korneal yoldur. Korneadan penetre olan maddeler, kornea ve lens arasındaki humor aköz aracılığıyla lense difüze olabilirler.

İkinci yol sistemik yoldur. Avunduk ve ark. deneysel çalışmalarında sigara dumanına maruz kalanların lens değişikliği ile yüksek plazma tiyosiyanat seviyesi arasında bağlantı olduğunu gözlemişlerdir (15). Tiyosiyanat sigara dumanında bulunan, hidrojen siyanitin metaboliti olup sigara içenlerin sigara içmeyenlerden ayrımında kullanılmaktadır (15). Naftalenin oral, parenteral yada dumanının inhalasyonu ile alınması sonrası hümör aköz ve lenste naftalen saptanmış ve naftalene bağlı katarakt gelişimi bildirilmiştir (8).

Sıcak iklimlerde yaşayanlarda katarakt prevalansının yüksek olması, sığağa maruz kalınarak uygulanan mesleklerdeki kişilerde kataraktın sık görülmesi ısının katarakt oluşumunda bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Pipo içenlerdeki katarakt oranı sigara içenlere göre daha fazladır. Pipo içenler dumanı, sigara içenlere göre daha az inhale eder ve çevreye daha fazla direkt sıcak pipo dumanı yayılır (18). Roy ilk kez tütün kullanımına bağlı katarakt oluşumunda lense difüze olan toksik maddelerin yanı sıra, dumanın lokal ısı artışının da etkili olabileceğini savunmuştur (19).

Cumming ve ekibi alkol kullanımının kortikal katarakt gelişimini önleyici etki gösterdiğini gözlemişlerdir. Alkol aterosklerotik kalp hastalıkları riskini azaltmaktadır. Kortikal katarakt lensin metabolik olarak aktif olan dış kısmında meydana gelir. Alkol uveal damarlardaki ateroskleroz düzeyini azaltıp, lensin korteksine daha fazla besleyici maddelerin ve oksijenin gitmesini sağlamaktadır. Ancak aynı araştırmada alkol alımının sadece sigara içenlerde özellikle nükleer katarakt oranını arttırdığı bulunmuştur. Bu sonuç alkolün aterosklerozu azaltıcı etkisinin sigara içimiyle ortadan kalktığını gösterir (13).

Sigaranın Oküler Vasküler Sistem ve Arka Segmente Etkisi

Sigara içiminin vasküler yapıda meydana getirdiği değişikliğe bağlı olarak hedef organların kanlanması azaltıldığı bilinmektedir. Hara sigara

ranın oküler vasküler sirkülasyona olan etkisini incelediği deneysel çalışmada, sigaranın gözün en vasküler tabakası olan koroidde, vasküler rezistansı anlamlı oranda arttırdığını bulmuştur (20). Lietz-Portzsch ve ark. sigaranın papillanın kan akımı düzeyine olan etkisini incelemiş sigara kullanan bireylerde tek bir sigara içimiyle optik sinirdeki kan akımının %11.2±3.5 oranında azaldığını, normal bireylerde ise farklı ölçümlerdeki akım hızındaki değişikliğin %2.9±2.2 olduğunu, sigara içiminin optik sinir vasküler beslenmesini ciddi oranda azalttığını bildirmişlerdir (21).

Santral retinal arter retinanın, posterior silier arter özellikle optik sinirin beslenmesini sağlayan küçük çaplı damarlardır. Bu damar sistemi, cildin mikrosirkülasyonunu oluşturan damarlara benzemektedir. Sigara içenlerde ciltte periferik vasküler rezistans artar ve periferik kan akımı azalmaktadır. Tek bir sigara içimi ise cilt mikrosirkülasyonunu %38.1 oranında azaltmakta, sigara alışkanlığı olan bireylerde normal akıma dönüş, sigara içmeyenlere oranla daha yavaş olmaktadır. Bu durum damarsal değişikliğin kalıcı olduğunu göstermektedir (22-24). Steigerwalt ve ark. çalışmada günde 20'den fazla sigara içenlerde santral retinal arter akım hızının, sigara içmeyenlere oranla sistolde %36, diastolde %56, posterior silier arterlerde sistolde %29, diastolde %52 oranında azaldığını belirlemişlerdir (22). Robinson ve ark. 7-10 mikron çapındaki kapillerden oluşan, makular mikrosirkülasyona sigaranın akut etkisini araştırdıkları çalışmalarında, sigara içimiyle makuler sirkülasyonun akut dönemde arttığını saptamıştır. Ancak bu artış sistemik tansiyon yükselmesinin bir yansıması olup, sigara içiminden ortalama 11 dakika sonra gözlenen ve sistemik tansiyonun dinlenme düzeyinin %50 ve üstüne çıktığı zaman meydana gelen geçici bir artıştır (25). Akut dönemde retinal kan akım değişikliği, sigaradaki nikotinin sempatik sistemi uyarması ve vazokonstriksiyona bağlı iken, zamanla damarsal yapıdaki kalıcı değişikliklere bağlı rezistansın artmasıyla olmaktadır (22, 25).

Orbital ve oküler kan akımının azalması diabetik retinopati, glokom, santral retinal arter oklüzyonu, anterior iskemik optik nöropati, temporal arterit gibi hastalıkların oluşumu ve ilerlemesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle diabet, yaygın ateroskleroz gibi etiyolojisinde vasküler patolojilerin olduğu hastalıkların varlığında, göz tutulumunun önlenmesi amacıyla sigaraya hiç başlanmaması yada sigara içiminin kesilmesi prognoz açısından önemlidir (22,26-28).

Yıldırım ve ark. 15'i diabetik retinopatili, 8'i 6 aydan daha uzun süre önce retinal ven dal tıkanıklığı geçirmiş olgular ile, 13 normal bireyi içeren çalışmalarında, sigara içiminin pulsatil oküler kan akımında azalma meydana getirdiğini gözlemişlerdir. Bu durum sigaranın vasküler sisteme olan etkilerini ve vaskülopatisi olan hastalarda mevcut iskemiye daha da arttıracaklarını düşündürmektedir. İncelenen olguların tamamında yatar pozisyonda göz içi basıncında artma saptanmıştır. Yatar pozisyonda oftalmik arter diastolik basıncında ve episkleral venöz basınçta meydana gelen artmanın göz içi basıncının artmasına yol açtığı, sigara içiminin glokomatöz etkisi olduğu bildirilmiştir (29).

Öztürk ve ark. 15 yıllık alkol bağımlısı ve 25 yıldır günde 1.5 paket sigara içen bir olguyla, 19 yıl alkol kullanan ve özellikle son 6 aydır günde 4 paket sigara içen iki olguda Tütün-alkol ambliyopisi gelişimi gözlemişlerdir. Ani görme azalması ve görme alanı defekti ile karakterize olan Tütün-alkol ambliyopisinin etiyolojisinde yer alan tütünün, içerdiği maddelere bağlı olarak toksik optik nöropati yaptığı, alkolün ise yetersiz ve dengesiz beslenmeye yol açarak bir yardımcı faktör olarak rol aldığı savunulmaktadır (30).

Yaşa bağlı makula dejenerasyonu (YBMD) 75 yaş ve üstündeki bireylerde en sık kalıcı körlük nedeni olup, etyopatogenezi tam aydınlatılmamış ve geçerli bir medikal tedavisi daha bulunamamıştır (31). Bir çok araştırmada sigara içiminin özellikle eksudatif form YBMD oluşumunu ve bu olgulardaki subretinal neovaskülarizasyon rekürrens oranını arttırdığı bildirilmiştir. Sigara antioksidanları

baskılamakta ve koroidal kan akımını azaltmakta, bu etkileriyle de YBMD oluşumunda bir risk faktörü olabilmektedir (31,32). Sigara eksudatif YBMD olgularının laser fotokoagulasyonla tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemekte, günde 10 yada daha fazla sigara içenlerde, eksudasyonun devam etmesi ve tekrar fotokoagulasyon yapılma ihtiyacı, 9 yada daha az sigara içenlere göre 1.7 kez daha fazla görülmektedir (32). İdiopatik subretinal neovaskülarizasyonu olup başarılı bir laser fotokoagulasyon uygulanan olgulardan, günde 10'dan fazla sigara içenlerdeki nüks, 9 yada daha az sigara içenlere göre 2.1 kez fazladır (32). Sistemik histoplazmozisi olan ve günde 25'den fazla sigara içenlerde makulada subretinal neovaskülarizasyonların oluşum oranı, daha az sigara içenlere göre yüksektir (31,32). Bu sonuçlar normalde vasküler olmayan makuler bölgenin patolojik vaskülarizasyonunun oluşması ve tedavinin başarısızlığındaki sigaranın olumsuz rolünü göstermektedir.

Sigara plasental kan akımını azaltmakta, transplasental geçişle fetal anomalilere yol açmaktadır. Hamilelik sırasında sigara içiminin bebeklerde şaşılık gelişme riskini arttırabileceği belirtilmiştir (2).

Sonuç olarak sigara direkt diffüzyon ve sistemik absorpsiyonla ciddi göz patolojilerine yol açmakta, bu etki aktif içicilerle sınırlı kalmayıp, pasif içiciler ve sonraki nesillerde de görülmektedir (2,3,6,7,18).

Kaynaklar

1. Thiagarajon G, Chandani S, Sundara CS, Rao SH, Kulkarni AV, Balasubramanian D. Antioxidant properties of green and black tea, and their potential ability to retard the progression of eye lens cataract. *Exp Eye Res.* 2001; 73: 393-401.
2. Solberg Y, Rosner M, Belkin M. The association between cigarette smoking and ocular disease. *Surv Ophthalmol* 1998; 6:535-47.
3. Avunduk AM, Avunduk MC, Evirgen O, Yardımcı S, Taştan H, Güven C, Çetinkaya K. Histopathological and ultrastructural examination of the rat conjunctiva after exposure to tobacco smoke. *Ophthalmologica* 1997;211: 296-300.
4. Walker JC, Kendal-Reed M, Utell MJ, Coin WS. Human breathing and eye blink rate responses to air borne chemicals. *Environ Health Perspect.* 2001;109: 507-12.
5. Nicholas B, Dawson CR, Tagni B: Surface features of the conjunctiva and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:570-6.
6. Basu PK, Pimm PE, Shephard RJ, Silverman F. The effect of cigarette smoke on the human tear film. *Can J Ophthalmol.* 1978; 13:22-6.
7. Basurur PK, Basu PK. Effect of cigarette smoke on the surface structure of the conjunctival epithelium. *Can J Ophthalmol* 1980;15:20-3.
8. Shalini VK, Luthra M, Srinivas L, Rao SH, Basti S, Reddy M, Balasubramanian D. Oxidative damage to the eye lens caused by cigarette smoke and fuel smoke condensates. *Indian J Biochem Biophys.* 1994; 31:261-6.
9. Hiller R, Superduto RD, Podgor MJ, Wilson PWF, Ferris FL, Colton T, D'Agostino RB, Roseman MJ, Stockman ME, Milton RC. Cigarette smoking and the risk of development of lens opacities. *Arch ophthalmol.*1997;115: 1113-8.
10. Christen WG, Manson JE, Seddon JM, Glynn RJ, Buring JE, Rosner B, Hennekes CH. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men. *JAMA* 1992; 268: 989-93.
11. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Seddon JM, Rosner B, Spiezer FE, Stamfer MJ. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract surgery in women. *JAMA* 1992; 268: 994-8.
12. West S, Munoz B, Schein OD, Vitale S, Maguire M, Taylor HR. Cigarette smoking and risk for progression of nuclear opacities. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:1377-80.
13. Cumming RG, Mitchell P. Alcohol, smoking, and cataracts. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115:1296-1303.
14. Avunduk AM, Yardımcı S, Avunduk MC, Kurnaz L. Cataractous changes in rat lens following cigarette smoke exposure is prevented by parental deferoxamine therapy. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117: 1368-72.
15. Avunduk AM, Yardımcı S, Avunduk MC, Kurnaz L, Koçkar MC. Determination of some trace and heavy metals in rat lenses after tobacco smoke exposure and their relationships to lens injury. *Exp Eye Res* 1997; 65: 417-23.
16. Shalini VK, Luthra M, Srinivas L, Rao SH, Basti S, Reddy M, Balasubramanian D. Oxidative damage to the eye lens caused by cigarette smoke and fuel smoke condensates. *Ind J Biochem. Biophys* 1994; 31:261-6.

17. Bray TM, Bettger WJ. The physiological role of zinc as an antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 281-91.
18. Siney DH. Physical factors in cataractogenesis: ambient ultraviolet radiation and temperature. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986;27:781-91.
19. Roy H. Cigarette smoking and risk of cataract. *JAMA* 1993; 269:748.
20. Hara K. Effects of cigarette smoking on ocular circulation chronic effect on choroidal circulation. *Nippon Ganka Gakki Zasshi* 1991, 10: 939-43.
21. Leitz-Portzsch A, Griesser SM, Flammer J, Haefliger IO. Decreased Heidelberg Retina Flowmeter (HRF) parameter 'flow' at the papilla shortly after smoking a cigarette. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 281: 332-4.
22. Steigerwalt RD, Laurara G, Incondela L, Cesari MR, Belcara GV, Sactis MT. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina.* 2000; 20:394-7.
23. Richardson D. Effects of tobacco smoke inhalation on capillary blood flow in human skin. *Arch Environ Health.* 1987; 42:19-25.
24. Monfrecola G, Riccio G, Savaresa C, Posteraro G, Procaccini EM. The acute effect of smoking on cutaneous microcirculation blood flow in habitual smokers and nonsmokers. *Dermatology* 1998;197: 115-8.
25. Robinson F, Petrig BL, Rivo CE. The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985-26: 609-13.
26. Grunwald JE, Riva CE, Baine J, Brucker AJ. Total retinal volumetric flow rate in diabetic patients with poor glycemic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992; 23: 356-63.
27. Orgül S, Kaiser HJ, Flammer J, Gasser P. Systemic blood pressure and capillary blood-cell velocity in glaucoma patients: a preliminary study. *Eur J Ophthalmol* 1995; 5: 88-91.
28. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhojsky P, Alward WM. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J. Ophthalmol* 1994; 117:603-24.
29. Yıldırım N, Başmak H, Özer A, Topbaş S. Diabetik, Retinal ven dal obstrüksiyonlu ve normal bireylerde sigaranın pulsatil oküler kan akımına etkisi. *T Klin. Oftalmoloji* 1997;6:183-7.
30. Öztürk F, İlker SS, Kurt E, Yoldaş T, Saraç M, Özdemir E, Uyanık BS. Beslenme ile ilgili Optik nöropatiler-Tütün – alkol ambliyopisi. *T. Klin Oftalmoloji* 1998, 7: 128-33.
31. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, Demets DL. The Beaver Dam Eye Study. The relation of age related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137:190-200.
32. Macular photocoagulation study Group. Recurrent choroidal neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986;104:503-12.