

Sigaranın Görme Alanı ve Oküler Kan Akımı Üzerine Etkileri

Selçuk Sızmaz (*), Ömer Faruk Köker (**)

ÖZET

Amaç: Çalışmada sigara içiminin görme alanı ve oküler kan akımı üzerine etkilerini inceleme amaçlandı.

Yöntem: Çalışma kapsamında benzer yaş ve cins dağılımlarına sahip 35 sigara içicisi ve sigara içmeyen 35 katılımcının oftalmik muayenelerini takiben Humphrey bilgisayarlı perimetre ile görme alanı ve renkli Doppler ultrasonografi ile oküler kan akımı incelendi. Verilerin istatistiksel analizi SPSS paket program 12. sürüm kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar: İki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Görme alanı parametrelerinin gruplara göre dağılımı incelendiğinde, sigara içicilerinde ortalama retinal duyarlılıkta azalma, ortalama pattern deviasyon ve pattern standart deviasyonda artma bulundu; sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Parametrelerdeki değişimin sigara içme indeksi ile de anlamlı olduğu tespit edildi. Sigara içenlerde içmeyenlere göre, oftalmik arter pulsatilite indeksi ve posterior silier arter minimum ve ortalama akım hızlarında anlamlı derecede düşüş saptandı.

Tartışma: Sigaranın görme alanını olumsuz etkilediği bulundu. Görme alanı testindeki duyarlılık azalmasının sigaranın oküler kan akımı üzerindeki azaltıcı etkisinden çok, sigara içimi ile bozulan oksidan/antioksidan dengesi ve buna bağlı nörotoksisiteden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sigara, görme alanı, oküler kan akımı, oksidatif stres

SUMMARY

The Effect of Smoking on Visual Field and Ocular Blood Flow

Purpose: The aim of this study was to investigate the effect of cigarette smoking on visual field and ocular blood flow.

Methods: 35 smoking and 35 non-smoking participants were assessed. After ophthalmological examination, visual fields were evaluated with Humphrey automated static perimetry and coloured Doppler ultrasonography was performed for the measurement of ocular blood flow. SPSS ver. 12.0 was used to evaluate the statistical data.

Results: Age and sex distribution of the two groups were not statistically different. In the smoking group, mean retinal sensitivity was found to be lower and mean pattern deviation and

(*) Uz. Dr., Başkent Üniversitesi Tıp fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Adana

(**) Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana

Yazışma adresi: Dr. Selçuk Sızmaz, Güzelyalı mah. 40. sok. Gökçe apt. 4/1, 01170 Seyhan, Adana e-mail: ssizmaz01@yahoo.com

Mecmuaya Geliş Tarihi: 03.02.2005
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 17.03.2005
Kabul Tarihi: 14.07.2005

pattern standard deviation values were found to be higher than the non-smoking group; the differences were statistically significant. The changes in the parameters were significant with the smoking index. Pulsatility index of the ophthalmic artery and minimum and average flow velocities of the posterior ciliary artery were decreased in the smoking group, when compared with the non-smoking group. Correlation analysis between visual field parameters and blood flow parameters of ophthalmic, central retinal and posterior ciliary arteries was done.

Discussion: Smoking was found to depress the visual field. This depression in the visual field is thought to depend on the neurotoxicity that is induced by the dispaired oxidant/antioxidant balance which is due to smoking, rather than the diminished blood flow.

Key Words: Smoking, visual field, ocular blood flow, oxidative stress

GİRİŞ

Sigaranın kalp ve dolaşım sistemi üzerine olumsuz etkilerine dikkat çeken yayınların sayısındaki artış, göz gibi yoğun olarak kanlanan bir organda da sigaraya bağlı işlev bozuklukları olabileceğini düşündürmektedir.

Sigara dumanı inhalasyonundan hemen sonra nikotin absorbe edilir ve arteriyel kanda 50-100 µg/L pik değere ulaşır, venöz kandaki konsantrasyonu ise daha düşüktür çünkü nikotin dokularca yoğun olarak tutulur. Nikotin, beyin, otonom gangliyonlar, adrenal medulla ve nöromusküler kavşaktaki nikotinik tipte kolinerjik reseptörlere bağlanır. Nikotinin sempatik stimülasyonu sonucu adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınımı, adrenal medulladan katekolamin salınımı artışı ve merkezi sinir sistemi uyarılmasına bağlı olarak kardiyovasküler etkiler görülür. Nikotin kalp hızını artırır, periferik vazokonstriksiyon yapar ve geçici olarak kan basıncında yükselme görülür. Kronik sigara tüketimi, damar duvarında lipid çökmesini kolaylaştırarak aterosklerozise yol açar ve trombositlerin adezyonu ve agregasyonunu artırır.

Bunun dışında, sigara dumanındaki karbonmonoksit ve serbest oksijen radikalleri de endotelial vazodilatasyonu olumsuz etkileyen faktörlerdir. Sigara oksidatif stresi uyarır ve sigara içicilerinde vitamin C, vitamin E ve karotenoidlerde azalma görülür; kanlarında siyanid ve tiyosyanid düzeylerinde artış vardır. Sigara dumanı serbest radikaller ve aldehitler yönünden zengindir (1,2,3).

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ekim 2003 - Mart 2004 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalardan gönüllü olanlar çalışma kapsamında değerlendirildi. 21 yaşından küçük, 40 yaşından büyük olma; herhangi bir sistemik hastalık; refraksiyon kusuru dışında bir göz rahatsızlığı çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılanların ayrıntılı anamnezleri alınıp, özgeçmiş ve soygeçmişleri sorgulandıktan sonra rutin oftalmolojik muayeneleri yapıldı. Sigara içenlerin kaç yıldır içici oldukları ve günde ortalama kaç paket sigara içtikleri sorgulandı. Sigara içen grup için düzenli içicilik, içmeyen grup için de hiç içmemiş olma şartı arandı; buna uymayanlar da çalışma kapsamına alınmadı.

Oftalmolojik muayene sonunda uygun bulunan katılımcıların görme alanı ve renkli Doppler ultrasonografik incelemeleri yapıldı. Olası akut etkileri bertaraf etmek için katılımcılardan, testlerden en az 6 saat önce sigara içmemeleri ve kafein içeren gıdalar almamaları istendi (4-6). Görme alanı testi sonuçları güvenilirliği, güvenilirlik indekslerine göre düşük olanlar ve renkli Doppler ultrasonografik inceleme sırasında sonuçları olumsuz etkileyebilecek aritmi yada iki gözde ölçülen değerler arasında yüksek farklılıklar olanlar da çalışma harici tutuldu. Buna göre sigara içen 35 ve kontrol grubu için, sigara içmeyen 35 katılımcı ile çalışma grupları oluşturuldu.

Sigara içenlerin günlük içtikleri ortalama sigara paket sayısı ve içme sürelerinin çarpımı ile paket yılı olarak da bilinen sigara indeksi hesaplandı (6). Daha sonra bu grup, sigara içme indeksi 9 ve altındakiler ile 10 ve üzerindeki olmak üzere ikiye ayrıldı.

Çalışmaya katılanların görme alanı testleri, Humphrey 750 bilgisayarlı görme alanı analizörü (Humphrey Instruments, San Leandro, CA, USA) ile yapıldı. Test öncesinde katılımcıların mutlaka dinlenmesi ve testin yapılacağı odaya adaptasyonları sağlandı. Pupillaların çok dar veya çok geniş olmamasına dikkat edildi. Test sırasında katılımcıların en iyi görme keskinliğine sahip oldukları düzeltmeler kullanıldı. SITA-standart stratejisi ile santral 30-2 eşik testinde 31,5 asb zemin aydınlatması ve III büyüklüğünde beyaz uyarıcı kullanıldı. Test sonunda standart tek alan analizi çıktısı alındı. %20'nin üzerinde fiksasyon kaybı ve/veya yalancı pozitif yada yalancı negatif cevaplardan en az birinin %10'un üzerinde olması durumunda testin güvenilirliği düşük bulunduğu için geçersiz sayıldı.

Tek alan analizi çıktısında nümerik skaladaki retinal duyarlılık değerlerinin 76 nokta için aritmetik ortalaması, pattern deviasyon nümerik skalasındaki sapma değerlerinin 76 nokta için aritmetik ortalaması, mean deviasyon ve pattern standart deviasyon değerleri incelendi. Katılımcıların önce sağ, sonra sol gözleri test edildiği için sol göze ait veriler değerlendirildi. Retinal duyarlılık ve pattern deviasyon değerlerinin desibel biriminden sonuçları analiz edildi.

Acuson Aspen 4,0 (Acuson Co, Mountain View, CA, USA) cihazı ile tüm hastaların her iki gözde oftalmik arter (OA), santral retinal arter (SRA) ve posterior silier artere (PSA) ait maksimum, minimum, ortalama akım hızları ölçüldü, pulsatilite indeksi (PI) ve rezistivite indeksi (RI) hesaplandı.

İnceleme sırasında katılımcıların supin pozisyonda yatması ve göz kapaklarını kapatması istendi. Göz kapaklarının üzerine metil selüloz jel sürülerek, göz küresi üzerine bası yapmadan inceleme yapıldı (7).

Görme alanı testinde sol göze ait değerler kullanıldığı için, renkli Doppler görüntüleme de sol gözün verileri değerlendirildi. Arterlere ait maksimum, minimum ve ortalama akım hızı birimi metre/saniye olarak alındı.

Tüm veriler SPSS paket program 12. sürüm kullanılarak analiz edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya katılan 70 olgunun (37 erkek, 33 kadın) yaş ortalaması $30,29 \pm 5,08$ (23-40) idi. Sigara içen grup 18 erkek, 17 kadın katılımcıdan oluşurken; sigara içmeyen grupta 19 erkek, 16 kadın katılımcı bulunuyordu. Sigara içen grubun yaş ortalaması ve standart sapması $30,77 \pm 5,44$ iken; sigara içmeyenlerde bu değerler $29,80 \pm 4,73$ idi. Yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Ortalama sigara içme indeksi $11,60 \pm 7,96$ (2,50-42) paket yılı olarak hesaplandı.

Sigara içen ve içmeyen katılımcılar arasında ortalama retinal duyarlılık, ortalama pattern deviasyon ve pattern standart deviasyon değerleri anlamlı derecede farklı bulundu. Gruplara göre görme alanı analizi sonuçları Tablo 1'de verildi.

OA pulsatilite indeksi, PSA minimum ve ortalama akım hızları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. Her iki gruba ait renkli Doppler ultrasonografi sonuçları Tablo 2'de belirtildi.

Tüm veriler katılımcıların sigara içme indekslerine göre de yorumlandı. 18 hasta 1 ile 9 paket yılı arası sigara içme indeksine sahip iken, 17 katılımcı 10 paket yılının üzerinde sigara içicisiydi. Görme alanı sonuçlarından ortalama retinal duyarlılık, ortalama pattern deviasyon ve pattern standart deviasyon değerleri yönünden, sigara içmeyenlerle indeksi 1 - 9 arası olanlar, sigara içmeyenlerle indeksi 10 + olanlar ve de indeksi 1 - 9 olanlarla 10 + olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulundu (Tablo 3).

Renkli Doppler ultrasonografi sonuçlarından PSA maksimum ve ortalama akım hızları sigara içme indeksi 10 + olanlarda sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p < 0,05$). Diğer parametreler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark bulunamadı.

TARTIŞMA

Nikotinin (dolayısıyla sigaranın) oküler dolaşım üzerine etkileri hakkındaki bilgilerimiz sınırlı kalmaktadır (8).

Çalışmamız sonucunda sigaranın görme alanını olumsuz yönde etkilediğini ifade edebiliriz; literatürdeki yayınlar da bunu destekler niteliktedir. Hepşen ve Eve-

Tablo 1. Sigara içen ve içmeyen katılımcıların görme alanı verilerinin karşılaştırılması

	Sigara içmeyen (ortalama±st sapma)	Sigara içen (ortalama±st sapma)	p
Ortalama Retinal Duyarlılık	28,70±1,45	25,88±1,96	0,003
Ortalama Pattern Deviasyon	-1,80±0,56	-3,28±1,27	0,022
Mean Deviasyon	-2,24±1,25	-3,65±1,25	0,053
Pattern Standart Deviasyon	2,02±0,52	3,57±1,66	0,005

St sapma: Standart sapma

Tablo 2. Sigara içen ve içmeyen katılımcıların renkli Doppler ultrasonografi verilerinin karşılaştırılması

		Sigara içmeyen (ortalama±st sapma)	Sigara içen (ortalama±st sapma)	p
OA	V maks	0,44±0,13	0,38±0,08	0,987
	V min	0,12±0,04	0,11±0,04	0,883
	V ort	0,19±0,06	0,17±0,05	0,443
	PI	1,69±0,31	1,57±0,43	0,027
	RI	0,73±0,06	0,70±0,07	0,351
SRA	V maks	0,10±0,04	0,10±0,02	0,757
	V min	0,03±0,02	0,02±0,01	0,386
	V ort	0,05±0,02	0,04±0,01	0,832
	PI	1,76±0,54	2,18±0,82	0,568
	RI	0,73±0,09	0,79±0,09	0,424
PSA	V maks	0,22±0,11	0,18±0,06	0,053
	V min	0,08±0,05	0,05±0,02	0,029
	V ort	0,12±0,08	0,09±0,03	0,028
	PI	1,24±0,34	1,46±0,47	0,732
	RI	0,65±0,10	0,69±0,11	0,613

V maks : Maksimum akım hızı

V min : Minimum akım hızı

V ort : Ortalama akım hızı

PI : Pulsatilite indeksi

RI : Rezistivite indeksi

St sapma : Standart sapma

OA : Oftalmik arter

SRA : Santral retinal arter

PSA : Posterior silier arter

rekliöglü da, çalışmamızla paralel şekilde sigara içenlerde total retinal duyarlıkta azalma, mean deviasyon ve pattern standart deviasyonda artma bulmuşlardır (9). Yazarlar, bunu, optik nöropati bulgusu olmaksızın sigaranın retinal ve/veya optik sinir fonksiyonları üzerindeki olası bir kümülatif etkisine bağlamışlardır. Akarsu ve arkadaşları ise, ağır olmayan sigara içicilerinde, ağır içiciler kadar yoğun olmasa da görme alanı depresyonu tespit etmişlerdir (10).

Sigara içicilerinde olası görme alanı değişiklikleri üzerindeki araştırmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle bu konuda halen aydınlatılması gereken pek çok nokta bulunmaktadır. Literatürde de çalışmamızla uyumlu şekilde bulunan görme alanı hasarını açıklayacak net mekanizmalar ortaya konulamamıştır. Sigaraya bağlı olarak bozulan oküler dolaşım, yada sigara dumanındaki toksik maddelerin vücuttaki oksidan - antioksidan den-

gesini bozması sonucu artan serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği hasar sonucunda retinal hücrelerde işlev kaybı gelişmesi etyopatogeneizde sorumlu tutulabilir.

Dolaşım sisteminin genelinin aksine, sigara içiminin oküler dolaşım üzerine etkileri çok net olarak ortaya konamamıştır. Sigaranın oküler kan akımını azalttığını bildiren yayınlar vardır (4,5,11,12). Tamaki ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, sigara içicilerinde optik sinir başı ve koroidde doku kan akım hızında artış bulunmuştur (6). Bazı çalışmalarda ise, sigaranın oküler dolaşım üzerinde farklı etki kalıplarına neden olduğu vurgulanmaktadır (8,13).

Çalışmamızda, sigara içen ve içmeyenler arasında oküler kan akımı farklılıklarını incelediğimizde, PSA minimum ve ortalama kan akım hızları sigara içicilerin-

Tablo 3. Sigara içme indeksine göre görme alanı sonuçları

	Sigara içme indeksi (paket yılı)		
	Sigara içmeyen (ortalama±st sapma)	1 - 9 (ortalama±st sapma)	10 + (ortalama±st sapma)
Ortalama Retinal Duyarlık	28,70±1,45*	26,82±1,63 ^f	24,89±1,81 [†]
Ortalama Pattern Deviasyon	-1,80±0,56**	-2,65±0,92 ^{ff}	-3,94±1,27 [†]
Mean Deviasyon	-2,24±1,25	-3,31±1,71	-4,02±1,95
Pattern Standart Deviasyon	3,57±1,66***	2,92±1,22 ^f	4,27±1,80 [†]

* $p < 0,001$. Sigara içmeyenler ile indeksi 1-9 olanlar

** $p < 0,005$. Sigara içmeyenler ile indeksi 1-9 olanlar

*** $p < 0,05$. Sigara içmeyenler ile indeksi 1-9 olanlar

^f $p < 0,005$. İndeksi 1-9 olanlar ile 10+ olanlar

^{ff} $p < 0,001$. İndeksi 1-9 olanlar ile 10+ olanlar

[†] $p < 0,001$. Sigara içmeyenler ile indeksi 10+ olanlar

St sapma: Standart sapma

de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. PSA maksimum akım hızı, OA ve SRA maksimum, minimum ve ortalama akım hızları da sigara içicilerinde içmeyenlere göre azalmış bulunmakla beraber sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. OA pulsatilite indeksindeki değişim dışında arterlerin Pİ ve Rİ değerlerinde istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Yazıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sigara içenlerle içmeyenlerde OA maksimum, minimum akım hızları ve Rİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik saptanamamışken, SRA maksimum, minimum akım hızlarındaki azalma ve Rİ değerinde artma anlamlı düzeyde bulunmuştur (12). PSA'da ise minimum akım hızı anlamlı düzeyde düşerken, Rİ anlamlı düzeyde artmıştır. Yazarlar, nikotinin vazokonstriksiyon yapıcı etkisi ile bunu açıklamışlardır. OA akım sonuçlarının SRA ve PSA kadar etkilenmemiş olması, bu arterin diğerlerine oranla daha geniş çaplı olması dolayısıyla sigaranın kalıcı etkilerinden daha az etkilenmiş olabileceği savıyla açıklanmaya çalışılmıştır. PSA'nın kıvrıntılı seyri, bu artere ait Doppler açısının değerlendirilmesinde güçlüğe yol açtığı vurgulanmıştır.

Bir başka çalışmada da sigara içme sonucunda SRA ve PSA kan akım hızları azalmış bulunmuştur (11). Azalmış kan akımı nedeniyle glokom, diabetik retinopati, retinal arter/ven tıkanıklıkları, anterior iskemik optik nöropati gibi hastalıkların sigara içenlerde meydana getireceği morbiditenin daha şiddetli olacağına dikkat çekilmiştir.

Çalışmamıza katılanların diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi gibi dolaşımı olumsuz etkileyen hastalıklara sahip olmaması; herhangi bir ilaç kullanma yüklerinin bulunmaması; oftalmolojik muayenelerinin basit refraksiyon kusuru dışında normal olması, bulduğumuz istatistiksel olarak anlamlı sonuçların sigara içimine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Kronik sigara içiminin OA, SRA ve PSA kan akımını arttırdığını bildiren bir çalışmada her sigara içişi sonrasında nikotine bağlı oluşan vazokonstriksiyona göre vazodilatasyonun ağır bastığı belirtilmektedir (8).

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, görme alanı değişikliklerinin oküler kana akımındaki değişikliklerle doğrudan ilişkili olduğunu ifade etmek mümkün değildir. Bunda büyük olasılıkla çalışma grubumuzda bulunan kan akım değerlerinin farklılıklar göstermesinin rolü vardır. Yaş ve sigara içme indeksi yönünden daha homojen ve daha geniş katımlı bir çalışma grubunda daha anlamlı ilişkilerin çıkması olasıdır. Ayrıca, OA ve dallarının renkli Doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesindeki güçlük de sonuçları olumsuz etkileyen bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Daha önce de bahsedildiği gibi sigaranın vücuda zararı sadece dolaşım sistemi üzerinden değildir. Özellikle, oksidatif stres/antioksidan dengesini oksidatif stres lehine bozarak da sistemleri olumsuz etkilemektedir (14, 15). Endotel hücrelerinde oksidatif stresin sigara ile ilişkili nitrik oksit sentez bozukluğunda önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (16). Çalışmada sigara içimi ile

dışarıdan vücuda yoğun serbest radikal girişi olduğu belirtilmektedir.

Serbest radikallerin aşırı oluşumu, lipid, protein ve nükleik asitlerin oksidatif hasarına ve vücuttaki fizyolojik redoks dengesinin bozulmasına yol açar. Sonuçta, hücre içi ve hücre dışı non-enzimatik antioksidanların azalması ve antioksidan enzimlerin inaktivasyonu, antioksidan koruyucu mekanizmaların zayıflamasına yol açar. Sigara dumanına maruziyet akut dönemde lipid peroksidasyon ürünlerinin artışı ve hücre dışı matriks proteinlerinin degradasyonu sonucu doku hasarı meydana gelir (17).

Tütüne bağlı toksik optik nöropati hastalarının serumlarında eser elementlerden özellikle çinko anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (18). Eser elementler dokularda küçük yapısal bileşenler oldukları halde, periferik ve merkezi sinir sistemlerinde önemli görevler üstlenirler (19). Çinko, nükleik asit metabolizmasında önemli göreve sahiptir ve şiddetli çinko eksikliğinin hayvanlarda sinir sistemi gelişim bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (20). Manganez ve çinko, bir antioksidan bariyer olan mitokondrial ve sitoplazmik süperoksit dismutaz enzimlerinin aktivitesi için gereklidir. Bu nedenle sigara içicilerinde meydana gelen manganez ve çinko eksiklikleri, süperoksit dismutaz aktivite bozukluğuna bağlı olarak retinada da zararlı oksijen radikali birikimine yol açar.

Uz ve arkadaşlarının çalışmasında ise, serum manganez ve çinko düzeylerinde azalma ile ilişkili olarak azalmış kontrast duyarlılık değerleri bulunmuştur (19).

Çalışmamızda bulduğumuz sigaraya bağlı görme alanı değişikliklerinin oksidan - antioksidan dengesinin bozulması sonucunda meydana gelen retinal toksisiteye bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bu konunun aydınlatılabilmesi için yeni ve kapsamlı çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO: Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji. 3. Baskı, Ankara: Hacettepe - Taş, 1998; 1210-1217.
2. Dempsey DA, Benowitz NL: Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Safety*, 2001; 24: 277-322.
3. Lind L, et al: The effect of smoking on endothelial vasodilatory function evaluated by local infusion of metacholine in the forearm is dependent on the duration of smoking. *Nicotine & Tobacco Research*, 2003; 5: 125-130.
4. Langhans M et al: Effect of breathing 100% oxygen on retinal and optic nerve head capillary blood flow in smokers and non-smokers. *British Journal of Ophthalmology*, 1997; 81: 365-369.
5. Tamaki Y et al: The acute effects of cigarette smoking on human optic nerve head and posterior fundus circulation in light smokers. *Eye*, 2000; 14: 67-72.
6. Tamaki Y et al: Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina. *Ophthalmology*, 1999; 106: 564-569.
7. Tranquart F, et al: Color doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound*, 2003; 31: 258-273.
8. Kaiser H J, et al: Blood flow velocity in the extraocular vessels in chronic smokers. *Br J Ophthalmol*, 1997; 81 (2): 133-135.
9. Hepşen İF, Evereklioglu Ç. Defective visual field tests in chronic heavy smokers. *Acta Ophthalmol Scand*, 2001; 79: 53-56.
10. Akarsu C, et al: Effects of moderate smoking on the central visual field. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004; 82: 432-435.
11. Steigerwald RD, et al: Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina*, 2000; 20: 394-397.
12. Yazıcı B ve ark: Sigaranın oküler kan akımı üzerine etkisi. *T Klin Oftalmoloji*, 2002; 11: 141-145.
13. Wimpfing B, et al: Response of choroidal blood flow to carbogen breathing in smokers and non-smokers. *Br J Ophthalmol*, 2004; 88: 776-781.
14. Ambrose JA, Barua RS: The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004; 43(10): 1731-1737.
15. Boemi M, et al: Smoking is associated with reduced serum levels of the antioxidant enzyme, paraoxonase, in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*, 2004; 21(5): 423-427.
16. Barua R S, et al: Reactive oxygen species are involved in smoking - induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*, 2003; 107(18): 2342-2347.
17. van der Vaart H, et al: Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress: a review. *Thorax*, 2004; 59: 713-721.
18. Wang Y, et al: Visual functions and trace element metabolism in tobacco-toxic optic neuropathy. *Yan Ke Xue Bao*, 1992; 8: 131-137.
19. Uz E, et al: The relationship between serum trace element changes and visual function in heavy smokers. *Acta Ophthalmol Scand*, 2003; 81(2): 161-165.
20. İlhan A, et al: Serum and hair trace element levels in patients with epilepsy and healthy subjects: does the antiepileptic therapy affect the element concentration of hair. *Eur J Neurol*, 1999; 6: 705-709.