



# Kafein ve Görme: Göz Üzerindeki Etkileri

## Caffeine and Vision: Effects on the Eye

© Audrey Yan<sup>1</sup>, © Antonio La Rosa<sup>2</sup>, © Preeti Patil Chhablani<sup>3</sup>, © Jay Chhablani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>West Virginia Osteopatik Tıp Fakültesi, Tıp Anabilim Dalı, Lewisburg, ABD

<sup>2</sup>IRCCS Humanitas Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Milano, İtalya

<sup>3</sup>Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Pittsburg, ABD

### Öz

Kahve ve çayda yaygın olarak bulunan kafein, adozin reseptörlerini bloke ederek, gözyaşı üretimi, göz içi basıncı, maküla perfüzyonu ve koroid kalınlığını etkileyerek çeşitli yönleriyle göz sağlığı üzerinde etkilere sahiptir. Bununla birlikte, glom ve katarakt gibi göz hastalıkları ile bağlantısı, araştırma sonuçlarının çelişkili olması nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Bazı çalışmalar katarakta faydaları olabileceğini ileri sürerken, diğerleri glomda sık kafein alımının göz içi basıncında artışa neden olarak cerrahi ihtiyacı doğuracağı konusunda uyarılmaktadır. Kuru göz, maküla dejenerasyonu, miyopi/hipermetropi, diyabetik retinopati, prematüre retinopati ve santral seröz retinopati üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili kanıtlar da mevcuttur. Kafein, kuru göz için bir risk faktörü gibi görünmemekle beraber, çalışmalar kafeinin yaş tip yaşa bağlı maküler dejenerasyona karşı koruma sağlayabileceğini ve 7-metilksantin metabolitinin miyopi için umut verici bir tedavi olabileceğini göstermiştir. Ayrıca, kafein titremeye neden olabilir ve özellikle daha az deneyimli cerrahlarda cerrahi performansı etkileyebilir. Uzmanların önerileri farklılık göstermekle birlikte kafeinin gözü nasıl etkilediğini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Genetik olarak glomaya yatkın bireyler, kafein tüketiminin göz içi basıncında klinik olarak anlamlı yükselmeye neden olma olasılığı nedeniyle dikkatli olmalıdır. Titremenin önemli olabileceği mikrocerrahi gibi hassas işlemlerde kafein kullanımı hakkında dikkatli olunmalıdır. Bu derleme, kafeinin göz sağlığı üzerindeki etkisine ilişkin daha net bir görüşe sahip olmak ve önerilerde bulunmak için yapılacak daha ileri çalışmaların önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kafein, oküler sağlık, kafein ve göz hastalıkları, katarakt, glom, kuru göz, maküla dejenerasyonu, koroid kalınlığı, kahve tüketimi, cerrahi performans

### Abstract

Caffeine, commonly found in coffee and tea, affects various aspects of eye health as it blocks adenosine receptors, impacting tear production, intraocular pressure, macular perfusion, and choroidal thickness. However, its connection with eye conditions like glaucoma and cataracts remains uncertain due to conflicting research findings. Some studies suggest potential benefits for cataracts, while others warn against frequent caffeine intake in glaucoma and surgical scenarios due to possible increases in intraocular pressure. Conflicting evidence also exists regarding its effects on dry eye, macular degeneration, myopia/hyperopia, diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, and central serous retinopathy. Caffeine does not seem to be a risk factor for dry eye, although studies have shown that caffeine may offer protection against wet age-related macular degeneration, and the metabolite 7-methylxanthine could be a more promising treatment for myopia. Moreover, caffeine can potentially cause tremors and might hinder surgical performance, especially in less experienced surgeons. Recommendations from experts vary, highlighting the need for further research to fully understand how caffeine affects the eye. Individuals genetically predisposed to glaucoma should be cautious due to the possibility of clinically significant elevations in intraocular pressure with caffeine consumption. For delicate procedures like microsurgery, where tremors can be detrimental, caution should be exercised with caffeine. This review underscores the importance of additional studies to provide clearer insights and prudent recommendations regarding caffeine's impact on eye health.

**Keywords:** Caffeine, ocular health, caffeine and eye diseases, cataract, glaucoma, dry eye, macular degeneration, choroidal thickness, coffee consumption, surgical performance

**Cite this article as:** Yan A, La Rosa A, Chhablani PP, Chhablani J. Caffeine and Vision: Effects on the Eye. *Turk J Ophthalmol.* 2024;54:291-300

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Jay Chhablani, Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Pittsburg, ABD  
E-posta: jay.chhablani@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-1772-3558  
Geliş Tarihi/Received: 03.04.2024 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2024

DOI: 10.4274/tjo.galenos.2024.43895

### Giriş

Bilimsel olarak 1,3,7-trimetilksantin olarak bilinen kafein, kola cevizi, çay yaprağı ve kahve çekirdeği dahil olmak üzere 60'tan fazla bitki türünde bulunan psikojenik bir maddedir.<sup>1</sup> Çay, kahve ve alkolsüz içeceklerin yanı sıra çikolata bazı ürünler ve metabolik takviyeler gibi çeşitli gıdalarda bulunur.<sup>1</sup> Yetişkinler genellikle kahve ile kafein tüketirken, çocuklar ve ergenler kafeinli alkolsüz içecekler tüketme eğilimindedir. Bir ürünün kafein içeriği, ürünün türü (Tablo 1), kahve çekirdeklerinin veya çay yapraklarının yetiştirilme ve işleme yöntemleri ve içeceğin hazırlanması gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir.<sup>1</sup>

Küresel kafein tüketimi değişkenlik gösterse de, batı ülkelerindeki birçok yetişkin günde kg cinsinden vücut ağırlığı

başına 4 mg kafein tüketmektedir. Yetmiş kilogramlık bir birey için bu, kabaca üç fincan kahve veya beş fincan çaya eşittir.<sup>1</sup> Günde üç ila dört fincan demlenmiş kahve veya beş porsiyon kafeinli alkolüzsüz içecek veya çay tüketimi, sağlık açısından nötr veya potansiyel olarak olumlu etkiler ile ilişkilendirilmiştir.<sup>2</sup> Kalp atış hızında artış, anksiyete, titreme ve huzursuzluk gibi toksik semptomlar mümkündür, ancak bu semptomlar sadece çok daha yüksek dozlarda ortaya çıkar. Bu seviyelere ulaşmak için yaklaşık 100 fincan kahve içmek gerekir.<sup>1</sup> Metabolizmadaki bireysel farklılıklar, hamilelik ve kalp hastalığı gibi durumlar ve ilaçlar kafein seviyelerindeki ve etkilerindeki değişikliklere katkıda bulunur.

### Kafeinin Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

Kafein hızla kan dolaşımına geçer ve yutulduktan sonra 1-1,5 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Esas olarak karaciğerdeki sitokrom P450 1A2 (CYP1A2) enzimi tarafından metabolize edilir. Demetilasyona uğrar ve paraksantin, teobromin ve teofilin oluşumuna neden olur. Bu metabolitler daha sonra ksantin, ürik asit ve urasil türevlerine dönüştürülür. Kafeinin yarılanma ömrü yaş, cinsiyet, ilaçlar, hamilelik, sigara kullanımı ve karaciğer fonksiyonu gibi birçok faktörden etkilenir ve 3 ila 7 saat arasında değişir. Kafeinin sadece %1-5'i böbrekte tübüler geri emilim nedeniyle 48 saat içinde idrarla değişmeden atılır (Şekil 1).<sup>2</sup> Kafein öncelikle bir adenozin reseptör antagonisti olarak işlev görür ve çeşitli sistemleri etkiler.

**Tablo 1. Seçilen içeceklerin kafein konsantrasyonları**

	İçecek hacmine göre miligram kafein		
	1 ons. (29,6 mL)	8 ons. (236,6 mL)	12 ons. (354,9 mL)
<b>Kahve*</b>			
Espresso	51,33	410,64	615,96
Sade, demlenmiş	17,5	140	210
Granül kahve	7,125	56	85,5
Kafeinsiz	0,75	6	9
<b>Çay**</b>			
Demlenmiş çay	7	53	80
Siyah çay	6,0	47	72
Yeşil çay	5,6	45	68
<b>Alkolsüz/enerji içecekleri*</b>			
Monster	10,0	80	120
Rock Star	10,0	80	120
Red Bull	9,5	76	114
Mountain Dew	4,6	37	55
Diyet Kola	3,9	31	47
Sunkist	3,5	28	42
Pepsi-Cola	3,1	25	37
Coca-Cola Classic	2,9	23	35

\*İçeceklerin kafein içeriği. <https://www.caffeineinformer.com/the-caffeine-database>.

1 Ağustos 2024'te erişildi

\*\*FoodData Central. <https://fdc.nal.usda.gov/index.html>. 1 Ağustos 2024'te erişildi.

ons: Amerika Birleşik Devletleri sıvı onsu. Kafein tüketimi, tüketilen içecek türüne bağlıdır; Coca-Cola Classic ve espresso, sırasıyla 12 ons başına en az ve en fazla miktarda kafein içerir<sup>1</sup>

İki ana tip adenozin reseptörü vardır. A1 ve A3, Gi/Go proteini ile kenetlidir, adenilil siklazı inhibe ederler ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) seviyelerini düşürürler. A2A ve A2B, Gs/Golf proteini ile kenetlidir, adenilil siklazı aktive ederler ve cAMP seviyelerini artırır (Şekil 2).<sup>3,4</sup> Adenozin reseptörleri, koroner kan akımını, miyokardiyal oksijen tüketimini, immün yanıt, enflamasyon ve glutamin, asetilkolin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin salınımını kontrol eden savunma mekanizmalarını tetikler.<sup>5</sup>

Kafein ayrıca fosfodiesterazın inhibisyonu, gama-aminobütirik asit tip A reseptörlerinin düzenleyici bölgelerinin blokajı ve hücre içi kalsiyumun salınımı gibi diğer mekanizmalar yoluyla da etki gösterir, ancak bu etkiler öncelikle toksik dozlarda gözlenir.<sup>3</sup>

### Kafeinin Rolü

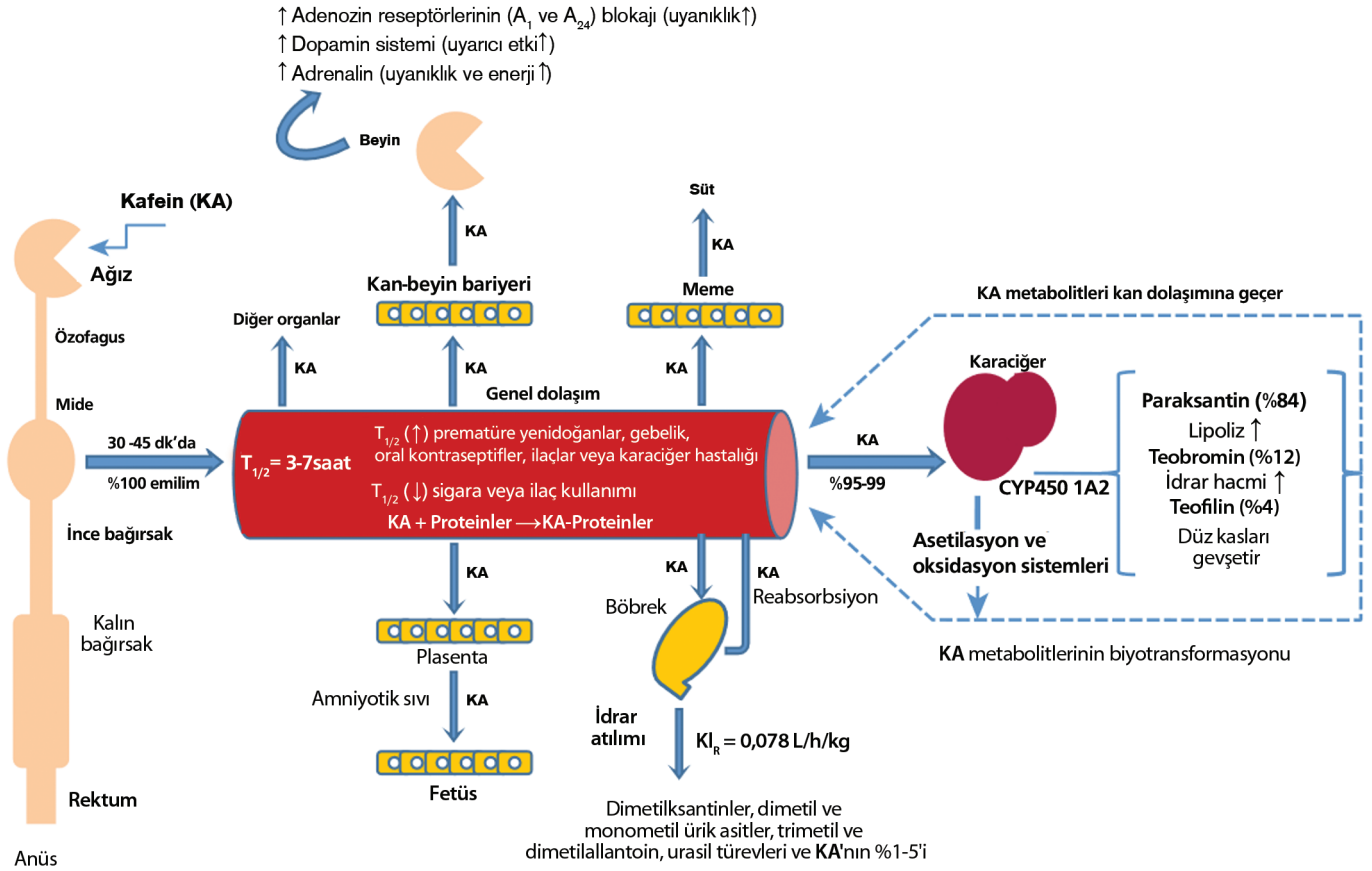
Kafein, adenozin reseptör antagonisti olarak merkezi sinir sistemi aktivitesini artırdığı için yaygın olarak tüketilir. Bu stimülasyon, dopamin, serotonin, norepinefrin ve asetilkolin gibi monoamin seviyelerini yükseltir ve enerji düzeyi, ruh hali ve uyanıklıkta subjektif iyileşme sağlar.<sup>6</sup>

Kafeinin ayrıca baş ağrısı, astım, Parkinson ve Alzheimer hastalığı gibi nörodegeneratif hastalıklarda yararlı etkileri gösterilmiştir.<sup>3,7,8</sup> Monoterapi olarak veya analjeziklerle kombinasyon halinde kullanılan kafein, adenozin reseptörlerinin inhibisyonu yoluyla vazokonstriksiyona neden olarak gerilim tipi baş ağrısını ve migreni tedavi edebilir.<sup>7</sup> Adenozin reseptörlerinin kafein tarafından bloke edilmesinin, muhtemelen solunum sistemi stimülasyonu ve bronkodilatasyon nedeniyle astımlı hastalarda hava yolu fonksiyonunu iyileştirdiği de gösterilmiştir.<sup>8</sup> Son çalışmalarda, kafeinin Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodegeneratif hastalıkların tedavisinde ve bu hastalıkların önlenmesinde kullanımı araştırılmaktadır. A2A reseptörlerini inhibe ederek ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2'nin ekspresyonunu artırarak, kafeinin antioksidan sistemleri düzenlendiği, nöroenflamasyonu azalttığı ve nöronal hücre kaybının önlenmesinden sorumlu diğer faktörleri etkilediği görülmektedir.<sup>3,9</sup>

### Kafeinin Göz Üzerine Fizyolojik Etkileri

Adenozin reseptörleri kornea, iris, siliyer cisim, koroid ve retina dahil olmak üzere birçok oküler dokuda bulunmaktadır.<sup>10,11,12</sup> Kafein, adenozin reseptörlerine kompetitif şekilde bağlanır, pupil dilatasyonuna neden olur, siliyer cisim ve iris sfinkter kasındaki muskarinik reseptörleri hedef alarak akomodasyonu iyileştirir.<sup>8</sup> Kafeinin kapalı açılı glokom üzerindeki etkilerini inceleyen bir literatür bulunmamakla birlikte, pupil dilatasyonunun iris ve kornea arasındaki açıyı daralttığı iyi bilinmektedir. Bu nedenle kesin bir sonuca ulaşabilmek için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Kafein alımı gözyaşı üretimi, göz içi basıncı, hümör aköz ve maküler perfüzyon gibi çeşitli oküler parametreleri etkiler.<sup>13,14,15,16</sup> Kuru göz üzerindeki etkisi halen tartışılmaktadır ve kahve tüketiminin gözyaşı fonksiyonunu iyileştirebileceğini ve kuru göze karşı koruyabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır.<sup>12,13,17</sup>



**Şekil 1.** Kafeinin farmakokinetiği. Oral olarak tüketilen kafein, hızla emilir ve dolaşıma geçer. Karaciğer CYP1A2 enzimi tarafından metabolize edilir ve böbrek tübülleri tarafından yeniden emilir ve sadece %1-5'i 48 saat içinde idrarla metabolize olmadan atılır. Kafein, beyin de dahil olmak üzere çeşitli organlarda adenozin reseptör blokajına neden olabilir (Gonzalez de Mejia ve Ramirez-Mares'den<sup>2</sup>; Elsevier'in izni ile yeniden basılmıştır)

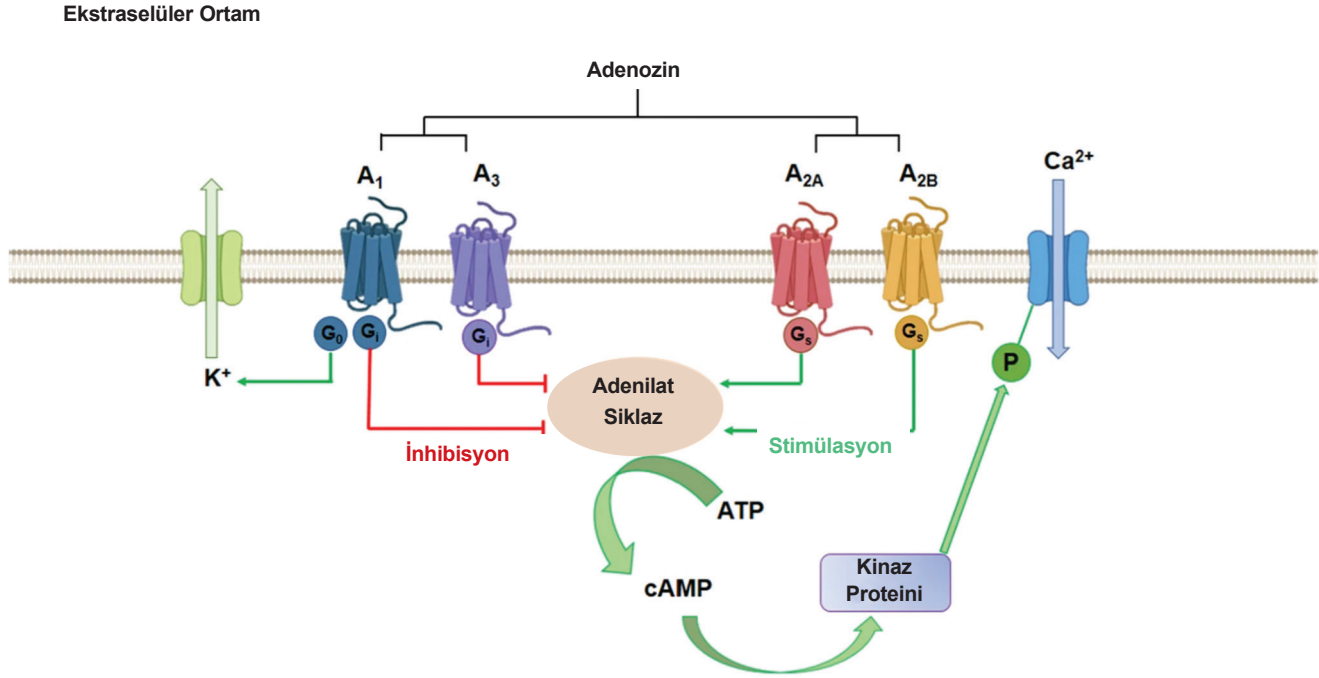
Adenozin A2 reseptörleri ve kafein metabolizmasındaki ana enzim olan CYP1A2'yi kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri bu etkiyi düzenliyor gibi görünmektedir.<sup>12</sup>

Kurata ve ark.<sup>18</sup> ilk kez 1997'de kafein ile göz içi basıncı arasında pozitif bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür ve o günden beri kafeinin göz içi basıncı üzerine etkisi ilgi konusu olmuştur. Erkek Wistar sıçanlarda yaptıkları çalışmada, tek doz kafein, 15 dakika ve 1 saat sonra göz içi basıncında önemli bir artışa neden olmuştur, bu da artan hüme aköz sekresyonuna bağlanmıştır. Kurata ve ark.<sup>19</sup> tarafından beagle köpeklerde intravenöz kafein kullanılarak yapılan daha sonraki bir çalışma, göz içi basıncında benzer bir artış olduğunu göstermiştir. Bu, etki mekanizmasının hüme aköz sekresyonunun artışı üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, Madeira ve ark.<sup>20</sup> tarafından yürütülen bir prelinik bir çalışmada, kafeinin olası nöroprotektif rolü ortaya konmuştur. Çalışmalarında oküler hipertansiyonlu sıçanlara kafein verilmiş ve 3 hafta sonra göz içi basıncı, retinal nöroinflamasyon, mikroglia reaktivitesi ve ganglion hücre kaybında azalma meydana gelmiştir.

Oküler basınç artışı için teorik etki mekanizması, kafeinin adenozin reseptörlerinin antagonist olması ile ilişkilidir.

Adenozin reseptörlerinin blokajı filtrasyon sisteminde düz kasların gevşemesine neden olarak hüme aköz dışı akımını inhibe eder ve trabeküler ağır kapanmasına neden olur. Adenozin reseptörlerinin blokajı, kafeinin, hüme aköz üretimi ile ilgili hidrostatik basıncı artırdığı varsayılan kan basıncını yükseltme yönündeki iyi bilinen etkisiyle de ilişkilidir.<sup>21</sup> Son olarak, kafeinin hüme içi cAMP'yi yükseltebileceği ve aköz hüme yapımını artırabileceği ileri sürülmektedir.<sup>22</sup> Ancak, mevcut kanıtlar, 2-3 fincan kahve ile erişilen kafein kan düzeylerinin fosfodiesteraz fonksiyonunu baskılamadığını göstermektedir.<sup>23</sup>

Popülasyon çalışmaları değerlendirilirken, kafeinin göz içi basıncı açısından klinik önemi, özellikle glömatöz olmayan bireylerde belirsizliğini korumaktadır.<sup>22,24</sup> Primer açık açılı glökom veya oküler hipertansiyonu olanlar gözlerde göz içi basıncı artışı istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik olarak anlamsızdır.<sup>14,16,25,26</sup> Genetik yatkınlığı olan bireylerde basınçların daha yüksek ve klinik olarak anlamlı olduğu görülmüştür.<sup>27,28</sup> Toplam 121.374 hastanın dahil edildiği büyük bir çalışmada sürekli kahve içmek, düşük göz içi basıncı ile zayıf şekilde ilişkili



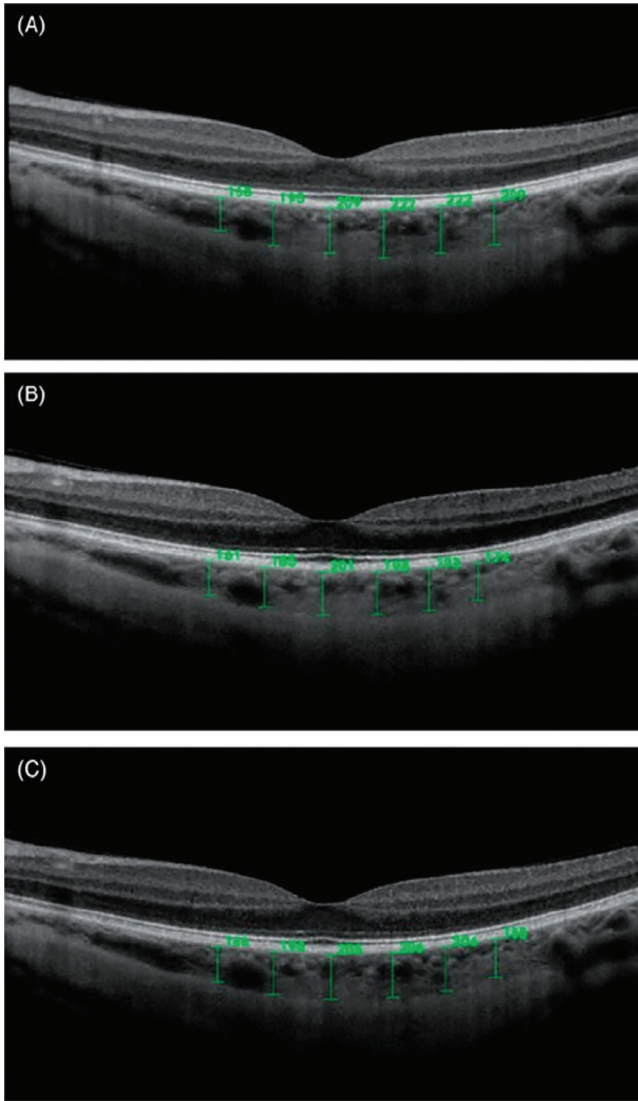
**Şekil 2.** Adenosin reseptörü sinyal yolu. A1 ve A3, Gi/Go proteini ile kenetlidir, adenilil siklazı inhibe ederler ve cAMP seviyelerini düşürürler. A2a ve A2b, Gs/Golf proteini ile kenetlidir, adenilil siklazı uyarırlar ve cAMP seviyelerini artırır (Mazziotta ve ark.'ndan<sup>4</sup> alıntı; Creative Commons Attribution 4,0 Uluslararası Lisansı [CC BY 4,0] kapsamında yeniden kullanılmasına izin verilmiştir)  
cAMP: Siklik adenosin monofosfat, ATP: Adenosin trifosfat

bulduğundan bu çalışmaların bir kısıtlılığı örneklemin küçük olmasıdır.<sup>28</sup>

Kafeinin serebral vazokonstriksiyonu indüklemeye ve serebral kan akımını azaltma etkisi iyi bilinmektedir.<sup>25,29,30,31</sup> Ancak, kafeinin oküler kan akımı üzerindeki etkileri üzerine sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır. Lotfi ve Grunwald<sup>32</sup> tarafından yapılan 1992 tarihli bir çalışmada, 200 mg kafeinin oral uygulanmasından 1 saat sonra maküler kan akımında %13'lük bir azalma gözlenmiştir. Bununla birlikte, deney sırasında maküler kan akımı sadece iki kez (uygulama öncesi ve uygulamadan 1 saat sonra) subjektif olarak ölçülmüştür.<sup>32</sup> Daha yeni tarihli bir çalışmada, 100 mg kafeinin etkileri lazer benekleme tekniği kullanılarak kantitatif olarak ölçülmüş ve sonuçlar kafein uygulamasından sonra koroid, retina ve oküler sinir başında dolaşımın azaldığını göstermiştir.<sup>15</sup> Sistemik etkisi olmadığı bilinen çok az miktarda kafeinin oküler fundus akımında belirgin azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Bu, oküler kan damarlarının doğrudan etkilendiğine işaret etmektedir. Daha sonra yapılan optik koherens tomografi (OKT) anjiyografi çalışmaları, kahve tüketiminin ardından retina akım alanında ve damar yoğunluğunda önemli bir azalma olduğunu göstererek bu sonuçları desteklemiştir.<sup>33</sup> Bu etkilerin en olası kaynağı, adenosin antagonizasyonu kaynaklı vazodilatör etkinin getirdiği periferik vasküler dirençteki artıştır.<sup>34</sup> İlginç bir şekilde, intravenöz adenosin enjeksiyonunun retinal vazodilatasyonu indüklediği ve göz içi basıncını düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Kafeinin koroid kalınlığını etkilediği artırılmış derinlik görüntüleme (EDI)-OKT gibi analitik testlerle kanıtlanmıştır.<sup>35,36,37,38</sup> Bir çalışmada, 200 mg kafein tüketildikten 1 ve 3 saat sonra koroid kalınlığında başlangıca göre önemli bir azalma izlenmiştir (Şekil 3).<sup>35</sup> Başka bir çalışma, 200 mg kafein tüketildikten sonra meydana gelen koroid kalınlığındaki anlamlı azalmanın en az 4 saat devam ettiğini bulmuştur.<sup>38</sup> Özellikle, genç maymunlar ile yapılan bir çalışmada, topikal kafein uygulamasının koroid kalınlığında normal yaşa bağlı artışları önlemediği bulunmuştur, bu da kalınlıktaki herhangi bir azalmanın geçici olabileceğini veya diğer faktörler tarafından ortadan kaldırılabileceğini düşündürmektedir.<sup>39</sup> Maymun çalışması bebeklere odaklanırken, insan çalışmalarına yetişkinler dahil edildiğinden, yaş farkları ve test süresi bu farklılıkları açıklayabilir. Ek olarak, bebek maymun çalışmasında birkaç ay boyunca günde iki kez uygulamanın etkileri araştırılırken, insan çalışmalarında tek uygulama yapılmıştır.

Son olarak, kafein, antioksidan özelliklerinden dolayı göz lensini oksidatif hasara karşı koruyabilir.<sup>37</sup> İlerleyen yaş ve diğer hastalıklar nedeniyle, glutatyon ve askorbik asit gibi antioksidanların azalması oksidatif strese, protein agregasyonuna ve ışık saçılmasına neden olabilir ve sonuçta katarakt oluşumuna katkıda bulunabilir.<sup>40</sup> Kahve tüketimi, esas olarak kafeinin adenosin antagonist aktivitesine bağlı antioksidan etkileri nedeniyle katarakt oluşumunda azalma ile ilişkilendirilmiştir. Kahvede, klorojenik asitler gibi diğer antioksidanlar bulunurken,



**Şekil 3.** Koroid kalınlığı ölçümleri oral kafein (200 mg kapsül) tüketiminden önce (A), 1 saat sonra (B) ve 3 saat sonra (C) elde edilmiştir. (Zengin ve ark.<sup>35</sup>; Taylor & Francis Informa UK Ltd-Journals izniyle yeniden basılmıştır)

bu kimyasallar çığ kahve çekirdeklerinin kavurma işlemi sırasında kısmen parçalanır.

## Oküler Hastalıklarda Kafeinin Etkileri

### Katarakt

Katarakt, ultraviyole (UV) ışığa maruz kalma, yaşlanma ve diyabet gibi faktörler nedeniyle göz lensinde hasara neden olan oksidatif stresten kaynaklanır.<sup>41,42</sup> Glutasyon ve askorbik asit gibi antioksidanlar lens saydamlığını korumaya yardımcı olur, ancak zamanla tükenebilir ve katarakt oluşumuna neden olabilir.<sup>40</sup>

Varma ve ark.<sup>42</sup>, *in vitro* çalışmalar ile kafeinin katarakt gelişimi üzerindeki etkilerini araştıran ilk araştırmacılar arasında yer almıştır. Varma ve Hedge<sup>43</sup> tarafından yapılan bir çalışmada, kafeinin kültür ortamına demir eklenmesiyle oluşan serbest

radikallerden lense verilen oksidatif hasarı azaltma yeteneği gösterilmiştir. Kırk üç ülkeyi kapsayan global bir araştırmada Varma<sup>44</sup>, en düşük katarakt körlüğü oranlarının, aynı zamanda yüksek kafein tüketimine sahip en gelişmiş ülkelerde gözleendiği sonucuna varmıştır. Özellikle, kafeinin katarakt ile ilişkili görme bozukluğu üzerindeki koruyucu etkisi, 50 mg'lık günlük tüketim seviyelerinde belirgin olmaya başlar ve günde 100 mg ile en üst düzeye ulaşır.<sup>44</sup> Bununla birlikte, bu çalışmanın sosyoekonomik durum ve sağlık hizmetlerine erişim gibi diğer faktörleri hesaba katmadığını belirtmek çok önemlidir. Öte yandan, Beaver Dam, Wisconsin'de yapılan ve 43 ila 86 yaşları arasındaki 4.926 kişinin dahil edildiği büyük bir çalışmada, sosyo-ekonomik ve yaşam tarzı faktörleri hesaba katılmış ve kahve tüketimi ile kortikal, posterior subkapsüler veya nükleer katarakt gibi yaşa bağlı katarakt gelişme olasılığı arasında bir ilişki olmadığı bulunmuştur.<sup>45</sup>

UV radyasyon ve katarakt gelişimi arasındaki ilişkinin, hüme aköz ve lenste reaktif oksijen türlerinin oluşması ve lens antioksidan rezervlerinin tükenmesi olduğu düşünülmektedir.<sup>42,46,47,48</sup> 302 nm UV ışığına maruz bırakılan *in vitro* fare lens kültürlerinde fiziksel hasar meydana geldiği, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenozin trifosfat (ATPaz) inhibe olduğu ve adenozin trifosfat (ATP) ve glutasyon seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, kafeinin bu etkileri hafiflettiği görülmüştür.<sup>49</sup> Daha sonraki çalışmalar, kafeinin glutasyon ve ATP tükenmesini önlediğini ve lenste ışığa duyarlaştırıcı görevi gören kinürenin varlığında Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz aktivitesini sürdürdüğünü göstermiştir.<sup>50</sup> Topikal kafein damlaları, UVB kaynaklı lens opaklaşmasını etkili bir şekilde önlemiş ve peroral kafein tedavisi, insan lens epitelyal hücrelerinde UV kaynaklı apoptozu azaltmıştır.<sup>51,52</sup>

Metabolik sendrom veya obezitesi olan bireylerin katarakt gelişme riski daha yüksektir, ancak kafeinin sıçanlarda metabolik semptomları iyileştirdiği ve kilo kaybını teşvik ettiği gösterilmiştir.<sup>53</sup> Ayrıca, kahvenin iki bileşeni olan kafein ve pirokatekol, daha sonraki araştırmalarda obezite ile ilişkili katarakt insidansında azalma ile ilişkili bulunmuştur.<sup>54</sup> Yüksek yağlı diyetle beslenen ve kahve ile tedavi edilen farelerin vücut ağırlığı azalmış, lenslerindeki antioksidan bileşenler korunmuş ve kolesterol seviyeleri yükselmemiştir.<sup>53,54</sup>

Ayrıca, diyabet, süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz, malondialdehit ve oksidasyon protein ürünü seviyelerini değiştirerek oksidatif stresi artırarak katarakt riskini yükseltebilir.<sup>55</sup> Çalışmalar, diyabetik lenslerde kafein kullanımının antioksidan glutasyon miktarlarının artmasına ve reaktif oksijen türlerinin azalmasına yol açtığını göstermiştir. Başka bir araştırmada, kafein içeren göz damlası, %24 galaktoz içeren bir diyetle beslenen genç sıçanlarda katarakt gelişmesini ve ilerlemesini anlamlı düzeyde inhibe etmiştir.<sup>56</sup>

### Glokom

Normal sağlıklı bireylerde kafeinin göz içi basıncını artırdığı görülmemektedir.<sup>24,57,58</sup> Ancak oküler hipertansiyon öyküsü olanlarda, primer açık açılı glokomda, normotansif glokomda ve glokom şüphesi olanlarda göz içi basıncını yükseltebilir. Gözlenen etkiler klinik olarak anlamlı olmayabilir.

180 mg'dan fazla kafein alındıktan sonra göz içi basıncında gerçekleşen geçici artışların glokom progresyonunu etkilemesi olası değildir.<sup>14,16,25,26,59,60</sup> Büyük bir prospektif çalışma, kafein tüketimi ile göz içi basıncı arasındaki ilişki hakkında kanıtlar sağlamasına rağmen, 2021 yılında yapılan bir araştırmada, bazı bireylerde yüksek göz içi basıncı için genetik yatkınlık olduğu bulunmuştur.<sup>27,61</sup> Göz içi basıncı için kalıtsallık %40-70 olarak tahmin edilirken genetik varyantlar bu farklılığa katkıda bulunmaktadır. *MYOC* (miyosilin), *CYP1B1* (sitokrom P450 1B1), *LTBP2* (latent dönüştürücü büyüme faktörü beta bağlayıcı protein 2) ve *TEK* (TEK reseptörü tirozin kinaz) gibi genlerdeki mutasyonlar, Mendeliyen kalıtım gösteren göz içi basıncı yüksek primer konjenital glokom veya primer açık açılı glokoma yol açabilir.<sup>62,63,64,65</sup>

Glokomda, yüksek göz içi basıncı retina, koroid ve optik sinir başı gibi vital göz dokularına kan akımını bozabilir.<sup>66</sup> Kafeinin vazokonstriktif özellikleri, glokom progresyonunu şiddetlendirebilecek oküler kan akımının azalmasına katkıda bulunur. Çalışmalar, kahve tüketiminin bu alanlarda azalmış kan akım hızı ve mikrosirkülasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir, bu da kan akımında bozulma ile glokom gelişimi arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir.<sup>5,15,32,33</sup>

Özellikle, topikal %1 kafein içeren göz damlalarının, 1 haftalık uygulamadan sonra primer açık açılı glokom hastalarında göz içi basıncını değiştirmediği görülmüştür.<sup>31</sup> Bu, kahve tüketiminde gözlenen etkilerin sadece kafeine atfedilemeyeceğini, kahvenin kafeinin yanı sıra fizyolojik olarak aktif çeşitli maddeler içerdiğini ve farklı markaların kafein konsantrasyonlarının farklı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, sadece kafein içeren topikal kafein göz damlaları, kafeinin oküler fizyoloji üzerindeki doğrudan etkileri hakkında fikir verebilir.

### Kuru Göz

Kuru göz, gözyaşı üretiminin gözleri nemlendirmek için yeterli kalite veya miktarda olmaması ile karakterize yaygın bir oküler yüzey hastalığıdır. Tedavide diyet değişiklikleri, omega-3 takviyeleri, çevresel değişiklikler ve reçetesiz satılan yapay gözyaşı veya antienflamatuvar ilaçların kullanımı gibi çeşitli yaklaşımlar mevcuttur.<sup>67</sup>

Geleneksel olarak kuru göz için bir risk faktörü olarak kabul edilen kafeinin, gözyaşı üretimi ve gözyaşı filmi ozmolaritesi üzerinde karışık etkileri olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar, hem topikal uygulamanın hem de kafeinin oral tüketiminin gözyaşı üretimini artırabileceğini ve gözyaşı filmi ozmolaritesini azaltabileceğini göstermektedir.<sup>12,13,17,44,68,69,70</sup> İki çalışma, kafeinin kuru göz gelişimi riski üzerinde önemli bir etkisi olmadığını öne sürse de, bu iki çalışma da kendileri tarafından bildirilen verilere dayanan kesitsel bir tasarım kullanmıştır.<sup>71,72</sup> Bu kısıtlılıklar nedeniyle, bu çalışmaların sonuçları nedenselliği göstermekten uzaktır ve hatırlama yanlılığından etkilenebilir.

### Maküla Dejenerasyonu

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), maküla hasarına bağlı santral görmede bozulma ile karakterizedir. Çoğu hastada kuru YBMD vardır. Maküla incilir ve drusen adı verilen

sarı depozitler birikerek retina dejenerasyonuna yol açar. Islak YBMD, kuru formun progresyonudur. Ödem ve kanamaya neden olan subretinal neovaskülarizasyon görülür.<sup>10</sup> Tedavi seçenekleri arasında yaş YBMD için anti-vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) enjeksiyonları ve orta ila şiddetli kuru YBMD için antioksidan vitaminler ve mineraller yer alır.<sup>73,74</sup>

Gözün vasküler tabakası olan koroid, dış retina katmanlarının beslenme ve oksijen ihtiyacını karşılamak, retina ısısını düzenlemek ve atıkları ortadan kaldırmak gibi önemli işlevler görür.<sup>75</sup> Retinanın sağlıklı işlev görebilmesi için koroidal damarların fiziksel ve fonksiyonel olarak normal olması gerekir. YBMD'de koroidal kan akımının değiştiği bulunmuştur ve bu nedenle bu değişikliklerin patogenezi etkilene olasıdır. Örneğin; erken YBMD koroid kalınlığında azalmayla ilişkilidir.<sup>35,36,37,38,76,77</sup>

Kafeinin YBMD üzerindeki etkisi net olarak bilinmemektedir. Bir olgu kontrol çalışması kafein tüketiminin YBMD gelişimini önleyebileceğini öne sürerken, başka bir çalışma 5 yıllık insidans döneminden sonra herhangi bir korelasyon bulamamıştır.<sup>78,79</sup> Son araştırmalar, kahvenin adenosin reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisinin, yaş YBMD ile ilişkili anormal koroidal vasküler büyümeyi baskılayabileceğini göstermektedir.<sup>11</sup>

Adenosin reseptörleri, özellikle A2A ve A3, retina ve koroid dokularında eksprese edilir ve YBMD hastalarında ekspresyon değişmektedir. Hipoksi ve enflamasyona yanıt olarak A2A ve A2B reseptörlerinin upregülasyonu YBMD progresyonunda rol oynayabilir.<sup>10,20</sup> İnsanda gözde koroid/RPE tabakasında, özellikle kuru YBMD'li bireylerde anlamlı A3 reseptörü ekspresyonu olduğu gözlenmiştir ve bu reseptörün down regülasyonunun fotoreseptör hücrelerinin ölümüne katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.<sup>80</sup>

### Miyopi ve Hipermetropi

Miyopi (uzak görmezlik) ve hipermetropi (yakın görmezlik), kornea eğriliği ve göz uzunluğundaki farklılıkların ışığın retinaya uygun şekilde odaklanmasına engel olmasından kaynaklanır. Düzeltme yöntemleri arasında kontakt lens veya gözlük kullanımı ve laser in situ keratomileusis veya fotorefraktif keratektomi gibi lazer cerrahi tedavileri yer alır. Topikal kafein, miyopinin ilerlemesini önlemede umut vaat etmektedir. Maymunlarda yapılan son çalışmalar, kafein uygulamasının miyopik kompanzasyonu önlediğini ve koroid kalınlığı ve vitreus boşluğunun uzamasını etkilediğini ortaya koymuştur.<sup>39</sup> Dikkat çekici bir şekilde, daha önceki birkaç çalışmada, sağlıklı yetişkinlerde tek doz oral kafein alınması veya kahve içilmesinin koroid kalınlığını azalttığı bildirilmiştir.<sup>36,37,38,76</sup> Makak maymunu ve insan gözleri arasındaki benzerlikler düşünüldüğünde, bu farklı reaksiyonların yalnızca tür farklılıklarının bir sonucu olması olası değildir. Ayrıca, koroid kalınlığı tipik olarak çocukluk döneminde arttığından ve yaşla birlikte azaldığından, popülasyonun yaşı gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçlar maruziyet süresinden de etkilenebilir. Örneğin; tek bir uygulama birkaç ay boyunca günde iki kez yapılan uygulamalardan farklı etkiler yaratabilir. Yetişkin insanlarda kahvenin geçici olarak koroid duvarının

kalınlığını azaltıp azaltmadığını araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Miyopik Danimarkalı çocuklardan oluşan bir örnekte, kafein metaboliti 7-metilksantin (7-MX) oral yolla uygulanmasının miyopi progresyonu ve aksiyel uzunluk artışını yavaşlattığı gösterilmiştir.<sup>81,82</sup> Ayrıca, miyopi için olası bir tedavi olarak sıçanlarda 7-MX'in sub-kronik ve kronik toksisitesini değerlendiren bir çalışmada, 7-MX ile mortalite veya toksisite belirtisi izlenmezken kafeinle tedavi edilen grupta %10 mortalite meydana gelmiştir.<sup>83</sup> Ancak, 12 ila 25 yaş arası katılımcılardan oluşan bir kohort ile yapılan başka bir çalışmada, kafein tüketimi ile miyopi oluşumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>82</sup>

### Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi (ROP), gelişmekte olan retina damar ağında oksijene bağlı hasardan kaynaklanır. Hiperoksi ve vazobliterasyon meydana gelir ve bunu primer olarak VEGF sinyal yolağı tarafından yönlendirilen anormal yeni damar oluşumu izler.<sup>39</sup> Neonatolojideki gelişmeler nedeniyle, ROP dünya çapında çocukluk çağı körlüğünün önemli bir nedeni haline gelmiştir.<sup>84,85,86</sup> Kafein tedavisinin, patolojik hiperoksi kaynaklı vazobliterasyonu ve hipoksi kaynaklı anjiyogenezin etkilerini azalttığı gösterilmiştir ve bu etkilere A2A reseptörüne bağımlı ve A2A reseptöründen bağımsız süreçler aracılık etmektedir.<sup>87</sup> Bununla birlikte, kafein alımı ile ROP şiddeti arasındaki ilişkiye ilişkin çelişkili sonuçlar mevcuttur. Randomize kontrollü bir çalışmada, prematüre bebeklerde erken kafein tedavisinin ROP riskini azaltabileceği öne sürülürken, küçük bir retrospektif çalışmada herhangi bir korelasyon saptanamamıştır.<sup>88,89</sup> Sonuçları etkileyen olası yanlışlıkları araştırmak için yeni randomize kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

### Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati tip 2 diyabet hastalarında görme kaybının önde gelen nedenlerindedir. Mevcut tedaviler arasında anti-VEGF tedavisi, vitrektomi ve scatter lazer cerrahisi bulunmaktadır. Kahve tüketimi ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Bir çalışmada günde iki fincandan fazla kahve içen tip 2 diabetes mellituslu hastalarda diyabetik retinopati gelişiminin azaldığının gösterilmesi nedeniyle kahve tüketiminin bir koruyucu etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Kafeinin ayrıca diyabetik maküla ödeminin hücrel modellerinde kan-retina bariyeri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu ve potansiyel olarak apoptozu %18 oranında azalttığı bulunmuştur.<sup>90</sup>

Aksine, ikinci bir çalışmada, kahve tüketimi diabetes mellitus gibi kardiyovasküler riskleri olan hastalarda retinal venüler çap ile pozitif ilişkili bulunduğu için kafeinin retinal damar mikrodamar ağını olumsuz etkilediği ileri sürülmüştür.<sup>91</sup> İlginç bir şekilde, kafein içeren çay ve kahve korelasyon göstermemiştir, bu da antioksidanların kafeinin vazokonstriktif etkilerini ortadan kaldırabileceğini düşündürmektedir.

Diğer bulgular, kafeinin doza bağlı koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir. Öyle ki, orta ila yüksek dozlarda kafein tüketen tip 2 diyabet hastalarında diyabetik retinopati gelişme riskinin %65 daha az olduğu bulunmuştur. Ancak, kafein

kullanımı sürekli bir değişken olarak incelendiğinde bu ilişki gözlenmemiştir.<sup>92</sup>

Genel olarak, kafeinin koruyucu etki potansiyeli umut verici olsa da, diyabetik retinopati gelişimindeki rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Diyabetik fare çalışmalarında elde edilen sonuçlar insanlara uyarlanamamıştır. Bu da kafeinin etkilerinin altında yatan mekanizmalar hakkında daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğine işaret etmektedir.

### Santral Seröz Retinopati

Santral seröz retinopati, subretinal sıvı birikimine bağlı makülanın seröz dekolmanıdır. Öncelikle genç erkekler etkilenir ve psikolojik stresle ilişkilidir. Diğer risk faktörleri arasında kortikosteroidler, yüksek testosteron ve aldosteron seviyeleri ve hipermetropi bulunur.<sup>93</sup> Tedavi seçenekleri arasında intravitreal tedavi, mineralokortikoid reseptör antagonistleri gibi sistemik ilaçlar, fotodinamik tedavi, argon lazer tedavisi ve cerrahi (parsiyel sklerektomi) yer alır.<sup>95</sup> Bazı olgularda spontan gerileyebilir. Kafein kötüye kullanımı, santral seröz retinopati ile ilişkilendirilmiştir.<sup>94</sup> Kafein hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini aktive ederek kortizol gibi stres hormonlarının salgılanmasını artırır. Bu etki cinsiyete bağlıdır ve erkeklerde kadınlara kıyasla psikolojik strese yanıt olarak daha fazla kortizol artışı gözlenir.<sup>95</sup> Kafein ayrıca subretinal sıvının emilimi için gerekli olan adenosin reseptörlerini de inhibe edebilir.<sup>96</sup> Bununla birlikte, mevcut makalelerin sayısı sınırlı olduğundan daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Kafeinin koroid kalınlığı üzerindeki etkisine ilişkin ek çalışmalar, santral seröz retinopatiye olası etkisi hakkında da değerli bilgiler sunabilir.

### Kahvenin Cerrahi/Klinik Performansa Etkileri

Cerrahlar, titremeyi en aza indirmek ve yapılan işe zararlı etkilerinden kaçınmak için cerrahi sırasında sıklıkla kafein alımından kaçınırlar. Bu, özellikle ince el becerisi gerektiren vitreoretinal cerrahi gibi hassas mikro cerrahiler için geçerlidir. Araştırmalar, ameliyattan önce kafein kullanımının özellikle deneyimsiz cerrahlarda cerrahi performans üzerinde zararlı bir etkisi olabileceğini göstermiştir.<sup>96,97</sup> Bununla birlikte, başka bir çalışma, kafeinin cerrahi performans üzerinde kayda değer bir etkisi olmadığını öne sürmüştür.<sup>98</sup> Öte yandan propranolol, daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.<sup>96,98,99</sup>

### Pratik Çıkarımlar

Kafeinin çeşitli göz hastalıklarındaki etkileri hakkındaki bulgular çelişkilidir ve bu nedenle net önerilerde bulunmak zordur. Katarakta karşı koruyucu etkisi olduğuna dair kanıtlar olsa da, diğer oküler hastalıklar üzerindeki etkisi belirsizdir.

Kafeinden kaynaklı göz içi basıncı artışı, glokom progresyonu açısından klinik öneme sahip değildir. Glokomu olmayan veya glokomlu hastalarda kafeinin rutin olarak kesilmesi önerilmemektedir, ancak genetik olarak glokoma duyarlı olan hastalara kafeini konservatif olarak tüketmeleri tavsiye edilmelidir (örneğin; günde 180 mg'dan az).

Son araştırmalar, kafeinin kuru göz hastalığı için önemli bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, kuru göz ve göz içi basıncı artışı olasılığını azaltmak ve olası

komplasyonları en aza indirmek için ameliyattan birkaç saat önce kafein alımının durdurulması önerilmektedir.

Mikro cerrahi yapan hekimlerin, titremeyi ve komplasyon riskini azaltmak için ameliyattan önce kafeinden uzak durmaları yararlı olabilir.

## Sonuç

Yaygın olarak tüketilen bir psikoaktif madde olan kafeinin gözdeki olası etkileri nedeniyle dikkatli olmak gerekir. Özellikle YBMD ve miyopi gibi çelişkili bulgular elde edilen göz hastalıklarıyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, kafein metaboliti 7-MX'in miyopi için daha umut verici bir tedavi olabileceğini düşündürmektedir. Kafeinin aksine 7-MX ile mortalite veya toksisite gelişmemiştir. Ayrıca, kafeinin yaş tip YBMD'ye karşı koruma sağlayabileceğine işaret eden bulgular vardır. Bu nedenle, kafeinin miyopi ve YBMD üzerindeki etkisi hakkındaki mevcut belirsizlik göz önüne alındığında bu etkilerin daha fazla araştırılması gerektiği sonucuna varılabilir.

Ayrıca, yapılacak çalışmalarda kahvenin farklı bileşenleri, kavurmanın etkileri ve içecek hazırlama yöntemi araştırılmalıdır. Bu faktörler göz hastalıklarının gelişimindeki değişkenliğe katkıda bulunabilir. Primer kafein kaynağı olan kahve, kahve çekirdeklerinden elde edilen ve kavurma işlemi sırasında ortaya çıkan diğer bazı fizyolojik olarak aktif maddeleri içerir. Kavurulmuş kahve çekirdekleri, furfural ve türevleri, formaldehit ve akrolein gibi göze zararlı olduğu bilinen biyoaktif maddeleri barındırır.<sup>100</sup> Farklı kahve markaları ve hazırlama tekniklerine bağlı olarak ortaya çıkan bu bileşenlerin seviyelerindeki farklılıkların, kahve içenlerde bildirilen göz içi basıncı bulgularındaki farklılıklara neden olabileceğini göz ardı etmemek gerekir.

Sonuç olarak, göz hastalıklarının erken tanı ve tedavisi için rutin, periyodik göz muayeneleri planlamak ve görme veya göz ile ilgili herhangi bir sorun varsa mümkün olan en kısa sürede bir göz hekimine başvurmak gereklidir.

## Literatür Tarama Yöntemleri

Literatür taraması Kasım 2023 ile Ocak 2024 arasında başta Google Scholar ve PubMed olmak üzere elektronik veri tabanları şu anahtar kelimelerle aranarak yapıldı: Kafein ve göz, kafein ve katarakt, kafein ve glokom, kafein ve kuru göz, kafein ve miyopi, pediatrik kafein ve göz sağlığı, kafeinin koroid kalınlığı üzerine etkileri, kafein etki mekanizması, kafein ve cerrahi performans, kafeinin retina üzerine etkileri, kafeinin diyabetik retinopati üzerine etkileri. Kapsamlı bir arama yapıldı ve ilgili tüm makalelere ulaşıldı. Çoğu İngilizce idi ve yayımlanan makalelerin zaman aralığı 1984 ile 2023 arasındaydı.

## Etik

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.A., A.L.R., P.P.C., J.C., Konsept: A.A., A.L.R., P.P.C., J.C., Dizayn: A.A., A.L.R., P.P.C., J.C., Veri Toplama veya İşleme: A.A., A.L.R., J.C., Analiz veya Yorumlama: A.A., A.L.R., P.P.C., Literatür Arama: A.A., J.C., Yazan: A.A., A.L.R., P.P.C., J.C.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci.* 2010;75:R77-R87.
2. Gonzalez de Mejia E, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab.* 2014;25:489-492.
3. Daly JW, Shi D, Nikodijevic O, Jacobson KA. The role of adenosine receptors in the central action of caffeine. *Pharmacopsychologia.* 1994;7:201-213.
4. Mazziotta C, Rotondo JC, Lanzillotti C, Campione G, Martini F, Tognon M. Cancer biology and molecular genetics of A<sub>3</sub> adenosine receptor. *Oncogene.* 2022;41:301-308.
5. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. *Physiol Rev.* 2018;98:1591-1625.
6. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, Cotreau MM, Harmatz JS, Shader RI. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:693-703.
7. Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, Garas SY, Patel K. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain.* 2017;18:107.
8. Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ. Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010:CD001112.
9. Ikram M, Park TJ, Ali T, Kim MO. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Caffeine against Alzheimer's and Parkinson's Disease: Insight into the Role of Nrf-2 and A2AR Signaling. *Antioxidants (Basel).* 2020;9:902.
10. Luty GA, McLeod DS. Retinal vascular development and oxygen-induced retinopathy: a role for adenosine. *Prog Retin Eye Res.* 2003;22:95-111.
11. Sorenson CM, Song YS, Zaitoun IS, Wang S, Hanna BA, Darjatmoko SR, Gurel Z, Fisk DL, McDowell CM, McAdams RM, Shebani N. Caffeine Inhibits Choroidal Neovascularization Through Mitigation of Inflammatory and Angiogenesis Activities. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:737426.
12. Arita R, Yanagi Y, Honda N, Maeda S, Maeda K, Kuchiba A, Yamaguchi T, Yanagihara Y, Suzuki H, Amano S. Caffeine increases tear volume depending on polymorphisms within the adenosine A2a receptor gene and cytochrome P450 1A2. *Ophthalmology.* 2012;119:972-978.
13. Osei KA, Oveneri-Ogbomo G, Kyei S, Ntodie M. The effect of caffeine on tear secretion. *Optom Vis Sci.* 2014;91:171-177.
14. Jiwani AZ, Rhee DJ, Brauner SC, Gardiner MF, Chen TC, Shen LQ, Chen SH, Grosskreutz CL, Chang KK, Kloek CE, Greenstein SH, Borboli-Gerogiannis S, Pasquale DL, Chaudhry S, Loomis S, Wiggs JL, Pasquale LR, Turalba AV. Effects of caffeinated coffee consumption on intraocular pressure, ocular perfusion pressure, and ocular pulse amplitude: a randomized controlled trial. *Eye (Lond).* 2012;26:1122-1130.
15. Okuno T, Sugiyama T, Tominaga M, Kojima S, Ikeda T. Effects of caffeine on microcirculation of the human ocular fundus. *Jpn J Ophthalmol.* 2002;46:170-176.
16. Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacother.* 2002;36:992-995.
17. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1264-1268.
18. Kurata K, Maeda M, Nishida E, Tsukuda R, Suzuki T, Ando T, Tokuriki M. Relationship between caffeine-induced ocular hypertension and ultrastructure changes of non-pigmented ciliary epithelial cells in rats. *J Toxicol Sci.* 1997;22:447-454.
19. Kurata K, Fujimoto H, Tsukuda R, Suzuki T, Ando T, Tokuriki M. Aqueous humor dynamics in beagle dogs with caffeine-induced ocular hypertension. *J Vet Med Sci.* 1998;60:737-739.
20. Madeira MH, Ortin-Martinez A, Nadal-Nicolas F, Ambrósio AF, Vidal-Sanz M, Agudo-Barriuso M, Santiago AR. Caffeine administration prevents retinal neuroinflammation and loss of retinal ganglion cells in an animal model of glaucoma. *Sci Rep.* 2016;6:27532.



21. Hartley TR, Lovullo WR, Whitsett TL, Sung BH, Wilson MF. Caffeine and stress: implications for risk, assessment, and management of hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2001;3:354-361.
22. Okimi PH, Sportsman S, Pickard MR, Fritsche MB. Effects of caffeinated coffee on intraocular pressure. *Appl Nurs Res ANR*. 1991;4:72-76.
23. Nurminen ML, Niitynen L, Korpela R, Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr*. 1999;53:831-839.
24. Adams BA, Brubaker RF. Caffeine has no clinically significant effect on aqueous humor flow in the normal human eye. *Ophthalmology*. 1990;97:1030-1031.
25. Chandrasekaran S, Rochtchina E, Mitchell P. Effects of caffeine on intraocular pressure: the Blue Mountains Eye Study. *J Glaucoma*. 2005;14:504-507.
26. Higginbotham EJ, Kilimanjaro HA, Wilensky JT, Batenhorst RL, Hermann D. The effect of caffeine on intraocular pressure in glaucoma patients. *Ophthalmology*. 1989;96:624-626.
27. Kang JH, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Pasquale LR. Caffeine consumption and the risk of primary open-angle glaucoma: a prospective cohort study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1924-1931.
28. Kim J, Aschard H, Kang JH, Lentjes MAH, Do R, Wiggs JL, Khawaja AP, Pasquale LR; Modifiable Risk Factors for Glaucoma Collaboration. Intraocular pressure, glaucoma, and dietary caffeine consumption: a gene-diet interaction study from the UK Biobank. *Ophthalmology*. 2021;128:866-876.
29. Cameron OG, Modell JG, Hariharan M. Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Sci*. 1990;47:1141-1146.
30. Cavallaro G, Filippi L, Bagnoli P, La Marca G, Cristofori G, Raffaeli G, Padriani L, Araimo G, Fumagalli M, Groppo M, Dal Monte M, Osnaghi S, Fiorini P, Mosca F. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:2-20.
31. Chandra P, Gaur A, Varma S. Effect of caffeine on the intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1623-1629.
32. Lotfi K, Grunwald JE. The effect of caffeine on the human macular circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32:3028-3032.
33. Karti O, Zengin MO, Kerici SG, Ayhan Z, Kusbeci T. Acute effect of caffeine on macular microcirculation in healthy subjects: an optical coherence tomography angiography study. *Retina*. 2019;39:964-971.
34. Polska E, Ehrlich P, Lukska A, Fuchsjäger-Mayrl G, Schmetterer L. Effects of adenosine on intraocular pressure, optic nerve head blood flow, and choroidal blood flow in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3110-3114.
35. Zengin MO, Cinar E, Karahan E, Tuncer I, Kucukerdonmez C. The effect of caffeine on choroidal thickness in young healthy subjects. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34:112-116.
36. Vural AD, Kara N, Sayin N, Pirhan D, Ersan HB. Choroidal thickness changes after a single administration of coffee in healthy subjects. *Retina*. 2014;34:1223-1228.
37. Dervişoğulları MS, Totan Y, Yüce A, Kulak AE. Acute effects of caffeine on choroidal thickness and ocular pulse amplitude. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35:281-286.
38. Altinkaynak H, Ceylan E, Kartal B, Keleş S, Ekinci M, Olcaysu OO. Measurement of Choroidal Thickness Following Caffeine Intake in Healthy Subjects. *Curr Eye Res*. 2016;41:708-714.
39. Smith EL 3rd, Hung LF, She Z, Beach K, Ostrin LA, Jong M. Topically instilled caffeine selectively alters emmetropizing responses in infant rhesus monkeys. *Exp Eye Res*. 2021;203:108438.
40. Grey AC, Demarais NJ, West BJ, Donaldson PJ. A quantitative map of glutathione in the aging human lens. *Int J Mass Spectrom*. 2019;437:58-68.
41. Babizhayev MA. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human cataract formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides as a common basis for cataract disease. *Cell Biochem Funct*. 2011;29:183-206.
42. Varma SD, Chand D, Sharma YR, Kuck JF Jr, Richards RD. Oxidative stress on lens and cataract formation: role of light and oxygen. *Curr Eye Res*. 1984;3:35-57.
43. Varma SD, Hegde KR. Prevention of oxidative damage to lens by caffeine. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26:73-77.
44. Varma SD. Effect of coffee (caffeine) against human cataract blindness. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:213-220.
45. Klein BE, Klein R, Lee KE, Meurer SM. Socioeconomic and lifestyle factors and the 10-year incidence of age-related cataracts. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:506-512.
46. McCarty CA, Taylor HR. A review of the epidemiologic evidence linking ultraviolet radiation and cataracts. *Dev Ophthalmol*. 2002;35:21-31.
47. Taylor HR, West SK, Rosenthal FS, Muñoz B, Newland HS, Abbey H, Emmett EA. Effect of ultraviolet radiation on cataract formation. *N Engl J Med*. 1988;319:1429-1433.
48. Lou MF. Redox regulation in the lens. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22:657-682.
49. Varma SD, Hegde KR, Kovtun S. UV-B-induced damage to the lens in vitro: prevention by caffeine. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24:439-444.
50. Varma SD, Hegde KR. Kynurenine-induced photo oxidative damage to lens in vitro: protective effect of caffeine. *Mol Cell Biochem*. 2010;340:49-54.
51. Kronschläger M, Löfgren S, Yu Z, Talebizadeh N, Varma SD, Söderberg P. Caffeine eye drops protect against UV-B cataract. *Exp Eye Res*. 2013;113:26-31.
52. Kronschläger M, Ruit M, Dechat T, Findl O. Single high-dose peroral caffeine intake inhibits ultraviolet radiation-induced apoptosis in human lens epithelial cells in vitro. *Acta Ophthalmol*. 2021;99:e587-e593.
53. Tan JS, Wang JJ, Mitchell P. Influence of diabetes and cardiovascular disease on the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains eye study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2008;15:317-327.
54. Nakazawa Y, Ishimori N, Oguchi J, Nagai N, Kimura M, Funakoshi-Tago M, Tamura H. Coffee brew intake can prevent the reduction of lens glutathione and ascorbic acid levels in HFD-fed animals. *Exp Ther Med*. 2019;17:1420-1425.
55. Kaczmarczyk-Sedlak I, Folwarczna J, Sedlak L, Zych M, Wojnar W, Szumińska I, Wyględowska-Promieńska D, Mrukwa-Kominek E. Effect of caffeine on biomarkers of oxidative stress in lenses of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Arch Med Sci*. 2019;15:1073-1080.
56. Varma SD, Kovtun S, Hegde K. Effectiveness of topical caffeine in cataract prevention: studies with galactose cataract. *Mol Vis*. 2010;16:2626-2633.
57. Terai N, Spoerl E, Pillunat LE, Stodtmeister R. The effect of caffeine on retinal vessel diameter in young healthy subjects. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:e524-e528.
58. Ozkan B, Yüksel N, Anik Y, Altintas O, Demirci A, Çağlar Y. The effect of caffeine on retrobulbar hemodynamics. *Curr Eye Res*. 2008;33:804-809.
59. Li M, Wang M, Guo W, Wang J, Sun X. The effect of caffeine on intraocular pressure: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:435-442.
60. Tran T, Niyadurupola N, O'Connor J, Ang GS, Crowston J, Nguyen D. Rise of intraocular pressure in a caffeine test versus the water drinking test in patients with glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42:427-432.
61. Duggal P, Klein AP, Lee KE, Iyengar SK, Klein R, Bailey-Wilson JE, Klein BE. A genetic contribution to intraocular pressure: the beaver dam eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:555-560.
62. Duggal P, Klein AP, Lee KE, Klein R, Klein BE, Bailey-Wilson JE. Identification of novel genetic loci for intraocular pressure: a genome-wide scan of the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:74-79.
63. Gould DB, Miceli-Libby L, Savinova OV, Torrado M, Tomarev SI, Smith RS, John SW. Genetically increasing Myoc expression supports a necessary pathologic role of abnormal proteins in glaucoma. *Mol Cell Biol*. 2004;24:9019-9025.
64. Rotimi CN, Chen G, Adeyemo AA, Jones LS, Agyenim-Boateng K, Eghan BA Jr, Zhou J, Doumatey A, Lashley K, Huang H, Fasanmade O, Akinsola FB, Ezepe F, Amoah A, Akafo S, Chen Y, Oli J, Johnson T. Genome-wide scan and fine mapping of quantitative trait loci for intraocular pressure on 5q and 14q in West Africans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3262-3267.
65. Xu Z, Hysi P, Khawaja AP. Genetic determinants of intraocular pressure. *Annu Rev Vis Sci*. 2021;7:727-746.
66. Bojikian KD, Nobrega P, Wen JC, Zhang Q, Mudumbai RC, Johnstone MA, Wang RK, Chen PP. Macular vascular microcirculation in eyes with open-angle glaucoma using different visual field severity classification systems. *J Glaucoma*. 2019;28:790-796.

67. Rouen PA, White ML. Dry eye disease: prevalence, assessment, and management. *Home Healthc Now*. 2018;36:74-83.
68. Moss SE, Klein R, Klein BE. Incidence of dry eye in an older population. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:369-373.
69. Moss SE, Klein R, Klein BE. Long-term incidence of dry eye in an older population. *Optom Vis Sci*. 2008;85:668-674.
70. Wang MTM, Muntz A, Mamidi B, Wolffsohn JS, Craig JP. Modifiable lifestyle risk factors for dry eye disease. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44:101409.
71. Magno MS, Utheim TP, Morthen MK, Snieder H, Jansonius NM, Hammond CJ, Vehof J. The relationship between caffeine intake and dry eye disease. *Cornea*. 2023;42:186-193.
72. Abu-Ismaïl L, Abuawwad MT, Taha MJ, Khamees A, Abu Ismaïl DY, Sanwar M, Al-Bustanji Y, Nashwan A, Alameri OH, Alrawashdeh HM, Abu Serhan H, Abu-Ismaïl J. Prevalence of dry eye disease among medical students and its association with sleep habits, use of electronic devices and caffeine consumption: a cross-sectional questionnaire. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:1013-1023.
73. Hernández-Zimbrón LF, Zamora-Alvarado R, Ochoa-De la Paz L, Velez-Montoya R, Zenteno E, Guliás-Cañizo R, Quiroz-Mercado H, Gonzalez-Salinas R. Age-related macular degeneration: new paradigms for treatment and management of AMD. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8374647.
74. Goebel CP, Song YS, Zaitoun IS, Wang S, Potter HAD, Sorenson CM, Sheibani N. Adenosine receptors expression in human retina and choroid with age-related macular degeneration. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023;18:51-59.
75. Parver LM. Temperature modulating action of choroidal blood flow. *Eye (Lond)*. 1991;5:181-185.
76. Kim SW, Oh J, Kwon SS, Yoo J, Huh K. Comparison of choroidal thickness among patients with healthy eyes, early age-related maculopathy, neovascular age-related macular degeneration, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011;31:1904-1911.
77. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J, Maguire MG, Fine SL, Brucker AJ, Maguire AM, Ho AC. Foveolar choroidal blood flow in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:385-390.
78. Raimundo M, Mira E, Cachulo MDL, Barreto P, Ribeiro L, Farinha C, Laíns I, Nunes S, Alves D, Figueira J, Merle BM, Delcourt C, Santos L, Silva R. Adherence to a Mediterranean diet, lifestyle and age-related macular degeneration: the Coimbra Eye Study - report 3. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:e926-e932.
79. Tomyan SC, Klein R, Klein BE. The relation of coffee and caffeine to the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:271-273.
80. Farazdaghi MK, Ebrahimi KB. Role of the choroid in age-related macular degeneration: a current review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14:78-87.
81. Trier K, Cui D, Ribel-Madsen S, Guggenheim J. Oral administration of caffeine metabolite 7-methylxanthine is associated with slowed myopia progression in Danish children. *Br J Ophthalmol*. 2023;107:1538-1544.
82. Harb EN, Wildsoet CE. Nutritional factors and myopia: an analysis of national health and nutrition examination survey data. *Optom Vis Sci*. 2021;98:458-468. Erratum in: *Optom Vis Sci*. 2021;98:999.
83. Singh H, Singh H, Sahajpal NS, Paul S, Kaur I, Jain SK. Sub-chronic and chronic toxicity evaluation of 7-methylxanthine: a new molecule for the treatment of myopia. *Drug Chem Toxicol*. 2022;45:1383-1394.
84. Fleck BW, McIntosh N. Pathogenesis of retinopathy of prematurity and possible preventive strategies. *Early Hum Dev*. 2008;84:83-88.
85. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603-615.
86. Nishijima K, Ng YS, Zhong L, Bradley J, Schubert W, Jo N, Akita J, Samuelsson SJ, Robinson GS, Adamis AP, Shima DT. Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171:53-67.
87. Zhang S, Zhou R, Li B, Li H, Wang Y, Gu X, Tang L, Wang C, Zhong D, Ge Y, Huo Y, Lin J, Liu XL, Chen JF. Caffeine preferentially protects against oxygen-induced retinopathy. *FASEB J*. 2017;31:3334-3348.
88. Bhatt-Mehta V, Schumacher RE. The effect of ibuprofen and caffeine prophylaxis on retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2021;25:272.e1-272.e3.
89. Karlinski Vizentin V, Madeira de Sá Pacheco I, Fabel Vilas Bôas Azevêdo T, Florêncio de Mesquita C, Alvim Pereira R. Early versus late caffeine therapy administration in preterm neonates: an updated systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2024;121:7-16. Erratum in: *Neonatology*. 2024:1.
90. Mauerer G, D'Amico AG, Rasà DM, La Cognata V, Saccone S, Federico C, Cavallaro S, D'Agata V. Caffeine prevents blood retinal barrier damage in a model, in vitro, of diabetic macular edema. *J Cell Biochem*. 2017;118:2371-2379.
91. Neelam K, Tai ES, Li X, Wong WL, Lee J, Wong TY. Coffee Consumption and Age-Related Macular Degeneration: The Singapore Prospective Study Program. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:98.
92. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Gibbons CH, Giurini JM, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Sun JK, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S203-S215.
93. Fung AT, Yang Y, Kam AW. Central serous chorioretinopathy: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023;51:243-270.
94. Mansour AM, Koaik M, Lima LH, Casella AMB, Uwaydat SH, Shahin M, Tamim H, Sanchez-Ruiz MJ, Mansour HA, Dodwell D. Physiologic and psychologic risk factors in central serous chorioretinopathy. *Ophthalmol Retina*. 2017;1:497-507.
95. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol*. 2005;69:113-132.
96. Roizenblatt M, Dias Gomes Barrios Marin V, Grubenmacher AT, Muralha F, Faber J, Jiramongkolchai K, Gehlbach PL, Farah ME, Belfort R Jr, Maia M. Association of weight-adjusted caffeine and  $\beta$ -blocker use with ophthalmology fellow performance during simulated vitreoretinal microsurgery. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:819-825.
97. Urso-Baiarda F, Shurey S, Grobbelaar AO. Effect of caffeine on microsurgical technical performance. *Microsurgery*. 2007;27:84-87.
98. Ahmad H, Pointdujour R, Liu M, Smith EF, Lazzaro DR. The Effect of caffeine and beta blockade on surgical performance using the EYESi VRMagic anti-tremor, forceps and capsulorhexis surgical simulator modules in experienced v. novice surgeons. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5439-5439.
99. Humayun MU, Rader RS, Pieramici DJ, Awc CC, de Juan E Jr. Quantitative measurement of the effects of caffeine and propranolol on surgeon hand tremor. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:371-374.
100. Quarta B, Anese M. Furfurals removal from roasted coffee powder by vacuum treatment. *Food Chem*. 2012;130:610-614.