

# Sigaranın Sağlıklı Genç Yetişkinlerin Retina Damar Çapı Üzerindeki Akut Etkilerinin Araştırılması

## Investigation of Acute Effects of Smoking on Retinal Vascular Caliber in Healthy Young Adults

Fatih ULAŞ<sup>1</sup>, Fatih ÇELİK<sup>2</sup>, Ümit DOĞAN<sup>1</sup>, Serdal ÇELEBİ<sup>3</sup>

### ÖZ

**Amaç:** Sigaranın akut etkisinin sağlıklı erişkinlerde retina damar çapı üzerinde neden olduğu değişikliklerin araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Yaşları 22-36 arası değişen 21 sağlıklı bireyin sigara içmeden önce, sigara içtikten 10 dakika ve 60 dakika sonra retina damar çapı ölçümleri gerçekleştirildi. Retinal damar çapı ölçümleri, Spectralis optik koherens tomografi cihazındaki çizgisel tarama ölçüm modu görüntüsü kullanılarak, cihazda yüklü olan program yardımı ile manuel olarak yapıldı. Retina damar çapı değişiklikleri arasındaki farkın istatistiksel analizi, ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Sigara kullanmayanlar ile sigara kullananların sigara içmeden önce ölçülen ortalama retinal arteriyol çapları sırasıyla 95.45±10.95 ve 99.14±11.81 µm idi. Sigara kullanmayanlar ile sigara kullananların sigara içmeden önce ölçülen ortalama retinal venül çapları sırasıyla 126.58±17.32 ve 128.52±8.46 µm idi. Sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında retina arteriyol ve venül çapları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p değerleri sırasıyla 0.636 ve 0.658). Sigara sonrası retina venül çaplarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vazodilatasyon gözlemlendi (p<0.001). Bonferroni düzeltmesi ile sigara içmeden önce ve sigara içtikten 10 dakika sonra belirgin retina venül vazodilatasyonu saptandı (p<0.001). Sigara sonrası retina arteriyol çaplarında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişiklik olmadı (p=0.296).

**Sonuç:** Sigara retina venüllerinde bir saat sonra geri dönen vazodilatasyona neden olurken, retina arteriyol çapında belirgin değişikliğe neden olmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Optik koherens tomografi, retinal damar çapı, sigara.

### ABSTRACT

**Purpose:** To investigate the acute effects of smoking on retinal vascular caliber in healthy adult subjects.

**Materials and Methods:** The retinal vascular caliber of 21 healthy subjects aged 22 to 36 years were measured before, and 10 min and 60 min after cigarette smoking. Retinal vascular caliber assessment was performed manually on images of line scan imaging mode scan by using the semi-automated program of Spectralis optical coherence tomography. Statistical analyses of differences between retinal vascular caliber were determined using repeated measures of analysis of variance and Bonferroni adjustment.

**Results:** The mean retinal arteriolar diameter of non-smokers and smokers before smoking was 95.45±10.95 and 99.14±11.81 µm, respectively. Mean retinal venular diameter of non-smokers and smokers before smoking was 126.58±17.32 and 128.52±8.46 µm, respectively. No significant difference was found between the retinal arteriolar and venular diameter of the smoking and non-smoking groups (p values were 0.636 and 0.658, respectively). There was a statistically significant increase in retinal venular diameter during the study period (p<0.001). Bonferroni adjustment revealed significant retinal venular vasodilation between before smoking and 10 min after smoking. There was no statistically significant change in retinal arteriolar diameter during the study period (p=0.296).

**Conclusions:** Smoking led to vasodilation of retinal venules that returned to baseline diameter after an hour, but did not affect retinal arteriolar caliber significantly.

**Key Words:** Optical coherence tomography, retinal vascular caliber, smoking.

- 1- M.D. Asistant Professor, Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY  
ULAS F., fatihu44@yahoo.com  
DOGAN U., u\_dogan@hotmail.com
- 2- M.D., Nizip State Hospital, Eye Clinic, Nizip-Gaziantep/TURKEY  
CELİK F., fatihcelik2344@gmail.com
- 3- M.D. Professor, Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Bolu/TURKEY  
CELEBİ S., scelebi\_63@yahoo.com

**Geliş Tarihi - Received:** 17.05.2013  
**Kabul Tarihi - Accepted:** 30.09.2013  
**Ret-Vit 2014;22:40-44**

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:** M.D. Asistant Professor,  
Fatih ULAS  
Izzet Baysal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology,  
Bolu/TURKEY

**Phone:** +90 374 253 46 56  
**E-Mail:** fatihu44@yahoo.com

## GİRİŞ

Sigaranın koroner ve serebral dolaşımında aterosklerotik değişikliklere yol açarak dolaşımı bozduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Gözdeki yoğun damar ağları nedeniyle sigaranın gözün damarsal yapıları ve kan akımı üzerinde neden olduğu değişikliklerle ilgili çalışmalar yapılmıştır. Sigara içildikten 5 dakika sonra koroner damarlarda vazokonstriksiyon oluştuğu ve bu etkinin 30 dakika sonra geri döndüğü bildirilmiştir.<sup>2</sup> Robinson ve ark.,<sup>3</sup> sigara kullananlarda maküladaki lökosit hızının %12 artmış olduğunu rapor etmişlerdir. Tamaki ve ark.<sup>4</sup> 10 yıl ve üzeri sigara kullananlarda optik sinir başında ve muhtemelen koroidde de artmış kan akım hızı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu iki çalışmada kan akım hızı ölçülerek akım hızının artmış olduğu bildirilirken, Morgado ve ark.,<sup>5</sup> kan akım hacmini değerlendirdikleri çalışmada, sigaranın retinanın kan akım hacminde %10'luk azalmaya neden olduğunu saptamışlardır.

Sigaranın hipertansif retinopati ve anterior iskemik optik nöropati gibi oküler damar hastalıkları için risk faktörü olmasının yanı sıra, retina kan akımını da azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>6,7</sup> Sigaranın erken dönemde damarsal yapılar üzerindeki etkileri ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmesinde en önemli etkenlerden biri de kısa etki süresine sahip nikotin gibi vazokonstriktör ve karbon monoksit gibi vazodilatör etkiye sahip birçok farklı kimyasal maddeler içermesidir.<sup>8,9</sup>

Retina damarlarının incelenmesi mikrovasküler hastalıkların araştırılmasında invazif olmayan değerli bir seçenektir.<sup>10</sup> Optik koherens tomografi (OKT), uyumlu hastalarda retinanın yüksek çözünürlükte görüntülenmesini ve retina ile ilgili kantitatif verilerin elde edilmesini sağlayan invazif olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Retina damarlarının çapı retinanın oksijenizasyonundan etkilenmektedir ve retina venüllerindeki dilatasyonunun retina hipoksisini gösterebileceği öne sürülmüştür.<sup>11</sup>

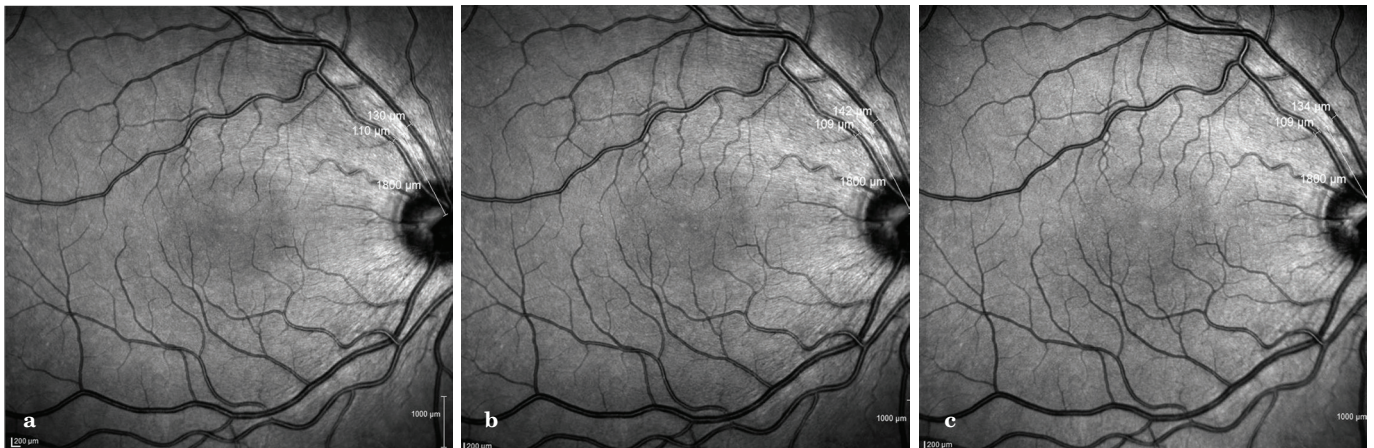
Literatürde sigaranın neden olduğu retina damar çapı değişikliğini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Ancak, OKT cihazı ile koroid tabakasının değerlendirildiği bir çalışmada, sigaranın koroid tabakasında incelmeye neden olduğu bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Retina arteriyol ve venül çaplarının değerlendirilmesinde, arteriyol ve venül çaplarının ayrı ayrı değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiş olup arteriyolün venüle oranının kullanılmasının kısıtlı bilgi sağladığı rapor edilmiştir.<sup>13</sup> Bu nedenle çalışmamızda arteriyol ve venül çapları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile sigara içmeden önce ve sigara içildikten sonraki 10. ve 60. dakikalarda retina görüntülemesi yapılarak retina arteriyol ve venül çapları üzerinde sigaranın akut etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel çalışmaya, çalışma kriterlerine uygun en az 5 yıl ve üzeri süreden beri sigara kullanan 21 olgu (10 kadın, 11 erkek) ve sigara kullanmayan 31 sağlıklı olgu (15 kadın, 16 erkek) dahil edilmiştir. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak ve Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak gerçekleştirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara, çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilen olguların düzeltilmiş en iyi görme keskinliği (DEİGK), göz içi basıncı (GİB), ön ve arka segment bakışını içeren rutin oftalmolojik muayeneleri ve OKT görüntüleri dökümanante edildi. Retina damar çapı ölçümü yüksek çözünürlüklü görüntüleme yapılabilen 5.3 yazılım versiyonunun yüklü olduğu Spectralis® OKT cihazında (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Almanya) yazılım yardımı ile manuel olarak yapıldı. Sigara içildikten sonraki OKT ölçümleri, sigara içilmeden önce alınan OKT ölçümleri referans alınarak gerçekleştirildi.



**Resim a-c:** Optik koherens tomografi ile alınan fundus görüntüsü. Sigara içilmeden önce (a), sigara içildikten 10 dakika sonra (b) ve sigara içildikten 60 dakika sonra (c).

Retina damar çapı ölçümleri standart olarak optik disk kenarından yarım ile bir disk mesafede kalan (optik disk merkezinden 1500-2250 µm aralığında) standart alan olarak kabul edilen alanda, damarlar bifurkasyon yapmadan önceki bölgede yapıldı (Resim). Retina damar çapı ölçümleri, olgu grubu ve ölçüm zamanını bilmeyen aynı deneyimli hekim tarafından (Ü.D.) arteriyol ve venül çaplarının üçer ölçümü alınarak gerçekleştirildi (Resim).

OKT görüntüsünde, %100 büyütmede kaba ve %200 büyütmede ince düzeltme yapılacak şekilde 3 retina damar çapı ölçümünün ortalaması alınarak retina arteriyol ve venüllerin çapları hesaplandı.

Olguların OKT cihazıyla çizgisel tarama modunda ortalaması alınan imaj sayısı değeri 100 olacak şekilde görüntüleme yapıldı. Kontrol grubuna bir görüntüleme yapılırken, sigara içen gruba sigara içmeden önce, sigara içtikten 10 dakika sonra ve sigara içtikten 60 dakika sonra olmak üzere üç görüntüleme yapıldı.

Daha önce her hangi bir göz cerrahisi geçiren, 2 diyoptri üzeri sferik veya silindirik kırma kusuru olan, oküler veya sistemik ilaç kullanan ve kronik göz veya sistemik hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya yaşları 25-35 arası olan ve düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 10/10 veya daha iyi olan olgular dahil edildi.

Sigara içen olgular en az beş yıldır ve günde bir paket ve üzeri sigara içen bireylerdi. Sigara içmeyen olgular ise ev ve iş yerinde sigaraya maruz kalmayan, daha önce hiç sigara kullanmamış bireyler arasından seçildi. Olgulara çalışmanın yapılacağı günün öncesi gece saat 12:00'dan sonra, sigara ve kafeinli içecek içmemesi yönünde uyarılarda bulunuldu. Olgular sabah saat 8:00 ile 10:00 arası değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubundan sadece bir ölçüm alınırken, sigara içen grubun sigara içmeden önce, sigara içtikten 10 ve 60 dakika sonra olmak üzere üç OKT görüntüleme yapıldı. Çalışmada kullanılan sigaranın zifir, nikotin ve karbon monoksit düzeyleri sırasıyla 10 mg, 0.8 mg ve 10 mg idi.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS for Windows 17.0 programı ile yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi ve p değeri 0.05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Elde edilen aralıklı değişkenler bağımsız örneklem t testi, ilişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak, parametrelerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi (p değerleri 0.423-0.969 arası değişiyordu ve bu değerler dağılımın normal olduğunu gösteriyordu).

İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizinde sferisite kuralının ihlal edildiği değişkenler için epsilon değeri 0.750'nin üzerindeyse Huynh-Feldt düzeltmesi, 0.750'nin altındaysa Greenhouse-Geisser düzeltmesi kullanılarak veriler değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen ve yaşları 22 ile 36 arasında değişen 52 olgunun [27 erkek (%51.9), 25 kadın (%48.1)] demografik ve klinik özellikleri tabloda verilmiştir (Tablo 1). Sağlıklı kontrol grubu ve sigara içen gruptaki olgular bağımsız örneklem t testi ile değerlendirildiğinde yaş, sferik ekivalan, GİB, foveadaki retina kalınlığı, arteriyol ve venül çapları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.709, 0.778, 0.253, 0.636 ve 0.658), (Tablo 1).

Sigara içilmesi sonrası foveadaki retina kalınlığı değişkeninde sferisite ihlali yoktu (p=0.641). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile arteriyol çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı [F (2.0, 40.0)=1.714, 0.483]. Sigara içilmesi sonrası arteriyol çapı değişkeninde sferisite ihlali yoktu (p=0.880). İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile arteriyol çapında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı [F (2.0, 40.0)=1.526, 0.296]. Sigara içilmesi sonrası venül çapı değişkeninde sferisite ihlal edildiği için (p=0.021), Huynh-Feldt düzeltmesi kullanıldı (epsilon değeri 0.796).

**Tablo 1:** Sigara içen ve içmeyen grupların klinik ve demografik özellikleri.

Parametre	Sigara içen grup	Sigara içmeyen grup	p*
Yaş (yıl±SS)	29.45±3.19	29.00±2.20	0.709
Sferik ekivalan (diyoptri±SS)	-0.47±0.93	-0.55±1.09	0.778
GİB (mmHg±SS)	14.68±3.19	14.29±2.97	0.253
Foveadaki RK (µm±SS)	220.24±8.18	220.29±8.89	0.687
Arteriyol çapı (µm±SS)	95.45±10.95	99.14±11.81	0.636
Venül çapı (µm±SS)	126.58±17.32	128.52±8.46	0.658

\*Bağımsız örneklem t testi.

GİB; Göz İçi Basıncı, RK; Retina Kalınlığı, SS; Standart Sapma.



**Tablo 2:** Sigara içmeden önce ve içtikten sonra 10. ve 60. dakikalarda yapılan foveadaki retina kalınlığı ve retina damar çapları ölçümleri.

Parametre	Sigara Öncesi	10. dakika	60. dakika
Foveadaki retina kalınlığı ( $\mu\text{m} \pm \text{SS}$ )	220.29 $\pm$ 8.89	220.00 $\pm$ 9.02	219.71 $\pm$ 9.26
Arteryol çapı ( $\mu\text{m} \pm \text{SS}$ )	99.14 $\pm$ 11.81	99.48 $\pm$ 11.65	101.00 $\pm$ 10.59
Venül çapı ( $\mu\text{m} \pm \text{SS}$ )	128.52 $\pm$ 8.46	134.19 $\pm$ 9.26	130.86 $\pm$ 9.87

SS: Standart Sapma.

İlişkili örneklem tek yönlü varyans analizi ile venül çapı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptandı [F (1.592, 31.833)=11.815, <0.001]. Bonferroni düzeltmesi ile venül çapı değerleri değişiklikleri arasında sigara içmeden önce ve sigara içtikten 10 dakika sonra ölçülen retina venül çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0.001$ ). Ancak sigara içmeden önceki ile sigara içtikten 60 dakika sonraki ( $p = 0.283$ ) ve sigara içtikten 10 dakika sonraki ile 60 dakika sonraki venül çapları ( $p = 0.283$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda uzun süredir sigara kullanan olgular ile sigara kullanmayan olguların retina arteriyol ve venül çapları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p$  değerleri sırasıyla 0.636 ve 0.658). Bununla birlikte, gerek arteriyol çapı gerekse venül çapı sigara içen grupta daha dardı. Sigara kullanan bireylerde sigara 10. dakika ölçümlerinde retina venüllerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vazodilatasyona neden olurken ( $p < 0.001$ ), arteriyollerde istatistiksel olarak anlamlı çap değişikliğine neden olmamış ( $p = 0.296$ ), 60. dakika ölçümlerinde ise venül çaplarının sigara içmeden önceki düzeylere yaklaştığı belirlenmiştir.

Retina damarları invazif olmayan yöntemlerle vücutta dolaşımın direkt görüntülenebildiği tek bölgedir. Son yıllarda gelişen dijital görüntüleme teknikleri retinanın arteriyoller daralması, venüler dilatasyonu gibi retinanın mikrovasküler değişikliklerinin daha iyi görüntülenmesini sağlamıştır. OKT, düşük koherensli interferometri kullanarak biyolojik dokuların değişik tabakalarındaki ışık yansımalarını değerlendiren invazif olmayan bir tanı yöntemidir ve diyabetik maküler ödem ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi retina hastalıklarının değerlendirilmesinde, glokom hastalarının tanı ve takibinde önemli bir yere sahiptir. Yeni jenerasyon Fourier prensibi ile çalışan OKT cihazları daha kısa sürede ölçüm alabildiği için göz hareketlerinden daha az etkilenmekte olup daha az artefakt oluşumu ve daha yüksek çözünürlükte retina görüntülenmesi sağlamaktadır.<sup>14</sup>

Diyabet, hipertansiyon gibi vasküler hastalıkların,<sup>15,16</sup> steroidler, vasküler endotelial büyüme faktörü antagonistleri ve glokom tedavisinde kullanılan topikal beta-antagonistler gibi farmakolojik ajanların,<sup>17-19</sup> genetik faktörlerin,<sup>19</sup> glokom gibi oküler hastalıkların<sup>20</sup> retina arteriyol ve venül çaplarında değişikliğe neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.

Sigara kullanan bireylerde retina venüllerinin hemodinamik değişikliklere cevabının azaldığı, bunun sigaranın damarsal fonksiyon bozukluğuna neden olduğu saptanmış ve damar çapında değişiklik olmaksızın da sigaranın olumsuz etkilerinin ortaya çıkabileceği öne sürülmüştür.<sup>21</sup> Sigara kullananlarda hiperoksiye cevabın da içmeyen gruba göre bozulduğunu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Sigara akut hemodinamik ve damarsal değişikliklere neden olabilmekle birlikte, sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında hemodinamik değişkenler ve damarsal yönden farklılık olmadığı ileri sürülmüştür.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda da sigara kullanan ve kullanmayan gruplar arasında retina arteriyol ve venül çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p$  değerleri sırasıyla 0.636 ve 0.658).

Sigara dumanının önemli unsurlarından biri olan nikotin neden olduğu nitrik oksit, endotelin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaaktif ajan düzeylerindeki değişiklikler ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu nedeniyle akut dönemde sigaranın damarlarda vazokonstriksiyona neden olması beklenbilir.<sup>5,24</sup> Ancak, sigara dumanının diğer majör unsurlarından olup güçlü vazodilatatör etkisi olan karbon monoksitin retina ve koroidde kan akımını artırdığı belirlenmiştir.<sup>9</sup> Kan akımındaki bu artışın, eritrosit akım hızı artışından kaynaklanmadığı, damarlardaki vazodilatasyona bağlı olarak geliştiği rapor edilmiştir.<sup>9</sup> Karbon monoksitin neden olduğu bu beklenmedik kan akımı artışının, hemoglobine oksijenden 200 kat daha fazla affinitesi olan karbon monoksitin neden olduğu hipoksiden kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde, sigaranın akut dönem etkisinde vazokonstriksiyona neden olan nikotinden ziyade, güçlü vazodilatatör etkiye sahip olan karbon monoksitin etkisi ile retina venüllerinde vazodilatasyona neden olduğu saptandı.

Elde ettiğimiz sonuçları değerlendirirken dikkat edilmesi gereken noktalar mevcuttur. Öncelikle retina damar çapını ölçen tam otomatik standart yazılımlar mevcut değildir. Biz superotemporal retina damarlarının yüksek çözünürlüklü OKT görüntüsünde standart alan olarak kabul edilen alanda (optik disk merkezinden 1500-2250 µm mesafe aralığı) manuel olarak üç ölçüm yaptık ve çalışmada bu ölçümlerin ortalamasını kullandık. Çalışmaya sağlıklı, genç bireyleri dahil ettik. Farklı yaş grubunda olan, daha uzun süre sigara kullanan ve ek sistemik problemleri olan veya sistemik ilaç kullanan olgularda sonuçlar farklı olabilir. Damar çapı tek başına damar fonksiyonlarını göstermek için yetersiz olabilir. Bu nedenle retina damar çapının yanı sıra kan akım hızı, kan akım hacmi gibi hemodinamik değişkenler ve damar fonksiyonlarının da değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, sigara kısa dönemde retina arteriyol çapında belirgin değişikliklere neden olmazken, retina venüllerinde vazodilatasyona neden olmaktadır. Bu genişlemenin mekanizmasının ve klinik öneminin daha iyi anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

- Fielding JE. Smoking: health effects and control. *N Engl J Med* 1985;313:491-8.
- Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, et al. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:642-7.
- Robinson F, Petrig BL, Riva CE. The acute effect of cigarette smoking on macular capillary blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:609-13.
- Tamaki Y, Araie M, Nagahara M, et al. Acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina. *Ophthalmology* 1999;106:564-9.
- Morgado PB, Chen HC, Patel V, et al. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994;101:1220-6.
- Hara K. Effects of cigarette smoking on ocular circulation chronic effect on choroidal circulation. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95:939-43.
- Steigerwalt RD, Jr., Laurora G, Incandela L, et al. Ocular and orbital blood flow in cigarette smokers. *Retina* 2000;20:394-7.
- Inoue Y. Effects of cigarette smoking on choroidal circulation. II. Acute effects of nicotine. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1986;90:1264-7.
- Resch H, Zawinka C, Weigert G, et al. Inhaled carbon monoxide increases retinal and choroidal blood flow in healthy humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4275-80.
- Wong TY, Klein R, Klein BE, et al. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59-80.
- Stefansson E, Landers MB, Wolbarsht ML. Oxygenation and vasodilatation in relation to diabetic and other proliferative retinopathies. *Ophthalmic Surg* 1983;14:209-26.
- Sizmaz S, Kucukerdonmez C, Pinarci EY, et al. The effect of smoking on choroidal thickness measured by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2013.
- Liew G, Sharrett AR, Kronmal R, et al. Measurement of retinal vascular caliber: issues and alternatives to using the arteriole to venule ratio. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:52-7.
- Sull AC, Vuong LN, Price LL, et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina* 2010;30:235-45.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy: XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:76-83.
- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-55.
- Vinten M, Larsen M, Lund-Andersen H, et al. Short-term effects of intravitreal triamcinolone on retinal vascular leakage and trunk vessel diameters in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:21-6.
- Tatlipinar S, Dinc UA, Yenerel NM, et al. Short-term effects of a single intravitreal bevacizumab injection on retinal vessel calibre. *Clin Exp Optom* 2012;95:94-8.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein BEK, et al. Medication use and retinal vessel diameters. *Am J Ophthalmol* 2005;139:373-5.
- Mitchell P, Leung H, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameter and open-angle glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2005;112:245-50.
- Garhofer G, Resch H, Sacu S, et al. Effect of regular smoking on flicker induced retinal vasodilatation in healthy subjects. *Microvasc Res* 2011;82:351-5.
- Wimpissinger B, Resch H, Berisha F, et al. Response of retinal blood flow to systemic hyperoxia in smokers and nonsmokers. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:646-52.
- Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, et al. Short-and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-6.
- Zhang S, Day I, Ye S. Nicotine induced changes in gene expression by human coronary artery endothelial cells. *Atherosclerosis* 2001;154:277-83.