

Sigara İçenlerde Retinal Sinir Lifi Kalınlığının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Retinal Nerve Fiber Thickness By Optic Coherens Tomography in Smokers

Mustafa AKARSU¹, Mahmut Sinan ABİT¹, Özgür İLHAN²

ÖZ

Amaç: Sigaranın sağlıklı erişkinlerde optik sinir başı retinal ganglion hücre tabaka kalınlığı ve ganglion hücre sayısında değişikliğe yol açıp açmadığının araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışma kapsamına Nisan 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine başvuran 20-50 yaş arası hastalar arasından sigara içen 73 gönüllü ile sigara içmeyen 78 gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir. Retina sinir lifi kalınlığı (RSLK) ölçümünde optik koherens tomografi (Cirrus HD OKT); Fast RNFL protokolü kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 13,0 (Statistical Package for Socl Sciences) paket programı kullanıldı.

Bulgular: Üst kadran kalınlığı sigara içenlerde 122.41 ± 14.43 μm içmeyenlerde ise 118.77 ± 17.89 μm ; nazal kadran kalınlıkları sigara içenlerde 75.07 ± 12.53 μm içmeyenlerde 76.68 ± 15.00 μm ; alt kadran kalınlıkları sigara içenlerde 125.40 ± 19.97 μm içmeyenlerde 127.85 ± 17.58 μm bulunmuş olup bu kadranlarda görülen farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Temporal kadran kalınlıkları ise sigara içenlerde 68.10 ± 9.74 μm içmeyenlerde ise 72.40 ± 10.80 μm olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Üst, nazal, alt ve temporal kadran ile ortalama RSLK değerlerine bakıldığında hafif içici, orta içici ve ağır içici alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Sigara içen ve içmeyen gruplar arasında sadece optik diskin temporal kadranında RSLK kalınlığı arasında anlamlı fark saptandı. Sigara nörotoksik etkisi ile sinir lifinde hasar oluşturabilir. Sigara içenlerin en azından belli aralıklarla RSLK kalınlıklarının OKT ile takibi önerilebilir.

ABSTRACT

Purpose: To investigate whether smoking cause any changes in number of ganglion cells, ganglion cell layer thickness and optic nerve head in healthy adults.

Material and Methods: In the study volunteers aged from 20 to 50 who admitted to ophthalmology department of Mustafa Kemal University Faculty of Medicine between April 2013 and October 2013 were included; of which 73 were non smoker and 78 were smokers. Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness measured by optical coherence tomography (Cirrus HD OCT); fast RNFL protocol was used. SPSS for Windows 13, 0 (Statistical Package for Social Sciences) was used for statistical analysis.

Results: Upper quadrant thickness was 122.41 ± 14.43 μm in smokers and was 118.77 ± 17.89 μm in non smokers. Nasal quadrant thickness was 75.07 ± 12.53 μm in smokers and was 76.68 ± 15.00 μm in non smokers, lower quadrant thickness was 125.40 ± 19.97 μm in smokers and was 127.85 ± 17.58 μm in non smokers; there was no statistically significant difference in these groups. Temporal quadrant thickness was 68.10 ± 9.74 μm in smokers and was 72.40 ± 10.80 μm in non smokers and the difference was statistically significant. Upper, nasal, inferior, temporal quadrants and average RNFL values showed no statistically significant difference between mild, moderate or severe smokers subgroups.

Conclusion: The study implies thinning of temporal quadrant RNFL thickness in smokers. This is likely to occur due to neurotoxic damage caused by smoking. It is advisable that heavy smokers should be cautioned for such a possible correlation and regularly followed-up.

Key Words: Nerve fiber, optical coherens tomography, retina.

- 1- M.D, Bingöl State Hospital, Eye Clinic, Bingöl/TURKEY
AKARSU M., doktorakarsu@hotmail.com
ABİT M.S., sinanabit@gmail.com
- 2- M.D. Asistant Professor, Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Hatay/TURKEY
İLHAN O., hastane@mku.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 18.05.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 17.11.2014
Ret-Vit 2015;23:137-140

Yazışma Adresi/Correspondence Address: M.D, Mahmut Sinan ABİT
Bingöl State Hospital, Eye Clinic, Bingöl/TURKEY

Phone: +90 506 603 57 30
E-mail: sinanabit@gmail.com

GİRİŞ

Sigara günümüzde en fazla mortaliteye yol açan ölümcül hastalık sebeplerinin başında gelmektedir. Bu durum önlenemez olduğu için bağımlılığı dünyanın en büyük sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. İçerdiği onlarca kimyasal madde hücre üzerinde inflamatuvar ve toksik etkiler göstermektedir.

Santral sinir sistemi gibi onun bir uzantısı olan göz de metabolik olarak vücudun en aktif dokularından biridir ve oksijeni diğer dokulara göre daha hızlı şekilde tüketir. Retinanın iç tabakalarının hipoksiye yüksek duyarlılık gösterdiği bilinmektedir. Ganglion hücrelerinin akut, geçici ve hafif derecede sistemik hipoksik strese özellikle duyarlı olduğu bildirilmiştir.^{1,2} Retinal toksisite nedeniyle gelişen kronik nöropati optik disk başında ganglion hücre yapısında değişim ve hücre sayısında azalma ile sonuçlanabilir. Ganglion hasarının belirlenmesi için sadece ganglion tabakası incelemesi ve ölçümü yapılması daha uygun olup RNFL ölçümü dolaylı olarak bilgi verebilmektedir.

Retinanın sinir liflerindeki toplam akson miktarını doğrudan sayabilen bir teknik henüz geliştirilememiştir. Bu sebeple ölçümde indirekt yöntemlerden yararlanılmaktadır.³

Optik koherens tomografi (OKT), biyolojik doku katmanlarının yüksek çözünürlükte kesitlerini alarak incelemeyi sağlayan, non invazif yeni bir tanı yöntemidir. Bu sayede retina ve ön segmentin not-kontakt kesit görüntüleri saniyeler içinde elde edilebilmektedir. Ayrıca OKT ile retinanın kantitatif ölçümleri de elde edilebildiğinden, hastalıkların tanı ve takibinde önemli bir yöntem haline gelmiştir. Yeni versiyon OKT cihazlarından birisi olan Cirrus HD OKT ile RSLK iki farklı protokol ile ölçülebilir. Bunlardan "Fast RNFL protokolü" her bir ölçümde 256 A-tarama yapan ardışık üç çember ile gerçekleştirilmektedir. Araştırmalar sonucunda fast ve regular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle daha avantajlı olan fast protokolü altın standart olarak kabul edilmiş ve normogramlar fast protokolüne göre oluşturulmuştur.⁴

Biz bu çalışmayla sigaranın sağlıklı erişkinlerde optik disk başı retinal ganglion hücre tabaka kalınlığı ve ganglion hücre sayısında azalma yapıp yapmadığını OKT yöntemiyle araştırmayı amaçladık

GEREÇ VE YÖNTEM

Nisan 2013-Ekim 2013 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Polikliniğine Başvuran 20-50 yaş arası gönüllüler arasından sigara içen 73 sigara içmeyen 78 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Sigara içen grup sigara kullanma süresine göre hafif (1-9 yıl), orta (10-19 yıl) ve ağır (20 yıl ve üzeri) olarak alt gruplara ayrılmıştır. Grupların oluşturulmasında genel sağlık durumu, stres, egzersiz, vücut kitle indeksi, beslenme özellikleri göz önüne alınarak benzer şekilde oluşturulmaya çalışıldı.

Çalışmada olguların, snellen eşeli kullanılarak düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri kaydedildi. Tam bir oküler muayene gerçekleştirildi. Geçirilmiş göz içi cerrahisi öyküsü, travma öyküsü, üveit öyküsü ve/veya muayene sırasında üveit bulgusu tespit edilenler, glaukom öyküsü bulunanlar, +4 D üzerinde hipermetropi ve/veya -4 D üzerinde miyopi olması, diyabetik retinopati varlığı olanlar çalışma kapsamından çıkarıldılar.

Ön segment muayenesinde kornea veya lens üzerinde görüntü alınmasını engelleyecek opasite olmayan, oftalmoskopik muayenede optik sinir, maküla ve vasküler yapıların normal görünümde olan, peripapiller atrofinin bulunmadığı olgularda sağ gözlerinden ölçümler gerçekleştirildi. Pupila, tropikamid (%0.5) ile dilate edildikten sonra, Cirrus HD OKT ile RSLK ölçüldü. Ölçüm için "Fast RNFL protokolü" kullanıldı. Bu protokole, 3.46 mm'lik tarama çapına sahip halka optik disk merkezine yerleştirilip her birinde 256 A-tarama bulunan ardışık üç çember, yaklaşık 1.92 saniyede tarama yapmaktadır.

Tüm ölçümler prospektif olarak aynı araştırmacı tarafından yapıldı (M.A.). Her göz için üç ölçüm alındı. Ölçümlerden, sinyal gücü 7'in altında olmamak şartıyla, en iyisi analiz için kullanıldı. Bütün gözler için hem ortalama RSLK, hem de dört kadrana ait RSLK mikron (μ) olarak saptandı.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Sürekli değişken olan yaş normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda; kategorik değişkenler ki-kare testi ve Fisher's Exact Test, parametrik varsayımları sağlayan grupların ortalamaları Student t-testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaşları 20-50 arasında değişen 73 sigara içen olgunun yaş ortalaması 31.12 ± 7.934 yıl ve yaşları 20-50 arasında değişen kontrol grubundaki 78 olgunun yaş ortalaması 29.81 ± 7.902 yıldır (Tablo 1). Sigara içenleri oluşturan grubu 13 (%16.7) kadın, 65 (%83.3) erkek oluşturmaktaydı. Kontrol grubunun ise 8'i (%11.0) kadın, 65'i (%89.0) erkekti (Tablo 1). Olguların gruplara göre RSLK değerleri incelendiğinde üst kadran kalınlığı sigara içenlerde 122.41 ± 14.43 μ m içmeyenlerde ise 118.77 ± 17.89 μ m olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,172$) Nazal kadran kalınlıklarına bakıldığında sigara içenlerde 75.07 ± 12.53 μ m içmeyenlerde ise 76.68 ± 15.00 μ m bulunmuştur. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0.477$) Alt kadran kalınlıklarına bakıldığında sigara içenlerde 125.40 ± 19.97 μ m içmeyenlerde ise 127.85 ± 17.58 μ m bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.424$).

Temporal kadran RSLK değerlerine bakıldığında ise sigara içenlerde 68.10 ± 9.74 μm içmeyenlerde ise 72.40 ± 10.80 μm olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. ($p=0.011$, tablo 2).

Tablo 1: Olguların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.

	Kontrol Grubu n=78	Vaka Grubu n=73
Yaş (yıl) (ort \pm SD)	31.12 \pm 7.934	29.81 \pm 7.902
Cinsiyet (n,%)		
Kadın	13 (%16.7)	8 (%11.0)
Erkek	65 (%83.3)	65 (%89.0)

Tablo 2: Olguların RSLK değerleri.

RSLK kalınlığı, μm	Vaka Grubu (n=73)	Kontrol Grubu (n=78)	P
Üst	122.41 \pm 14.43	118.77 \pm 17.89	0.172
Nazal	75.07 \pm 12.53	76.68 \pm 15.00	0.477
Alt	125.40 \pm 19.97	127.85 \pm 17.58	0.424
Temporal	68.10 \pm 9.74	72.40 \pm 10.80	0.011
Ortalama RSLK	97.81 \pm 10.58	98.41 \pm 10.58	0.727

Gruplar arasında ortalama RSLK değerlerine bakıldığında sigara içenlerde 97.81 ± 10.58 μm içmeyenlerde ise 98.41 ± 10.58 μm değerleri elde edilmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.727$ / (Tablo 2). Olgular sigara kullanım sıklığına göre sınıflandırıldığında 28 kişinin (%38.35) hafif içici olduğu, 24 kişinin (%32.27) orta içici olduğu 21 kişinin (%28.76) ağır içici olduğu görüldü. Üst, nazal, alt ve temporal kadran ile ortalama RSLK değerlerine bakıldığında hafif içici, orta içici ve ağır içici alt grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.92$, 0.47 , 0.86 , 0.35 , 0.73 , tablo 3).

TARTIŞMA

Sigara toksik, inflamatuvar ve kanserojenik süreci tetikleyebilen birçok zararlı madde ihtiva etmektedir. Bu süreçte bazı serbest radikaller ortaya çıkmakta ve sonuçta hipoksi ve hücre ölümüne bir yatkınlık artışı olmaktadır. Bu durum vücudumuzun bir parçası olan

göz dokusunda da birtakım vasküler değişikliklere neden olmaktadır. Kronik süregelen hipoksi, sinir hücrelerinde oksijen yetmezliğine ve sonuçta hücre ölümüne yol açmaktadır. Sigara kullanma süresinin oluşturduğu muhtemel kronik hasarın retinal ganglion hücrelerine etkisini incelemek adına bu çalışmayı amaçladık.

Retina, yapısal bütünlüğünü sürdürebilmek için düzenli bir şekilde oksijen desteğine ihtiyaç duymaktadır.⁵ İç retinal tabakalar santral retinal arter kaynaklı kapiller aracılığı ile fotoreseptörler ve dış pleksiform tabaka ise koryokapilaris aracılığı ile bu ihtiyacı karşılamaktadır.⁶ İç retina tabakasında bulunan özellikle de retinal ganglion hücrelerinin hipoksiye direnci daha düşüktür.⁷ Oluşan hipoksinin derecesi hafif ve kısa süreli olsa dahi hücresel etkilenme olabilmektedir. Retinal hipoksi santral retinal arter ve ven oklüzyonu, kronik obstrüktif hava yolu hastalıkları, oküler iskemik sendrom, vaskülitler, hiperviskositeye sebep olan durumlarda ve travma sonucunda meydana gelebilir. Bu sebeplerden toplum için tehlike oluşturan bir diğer neden sigaradır.

Sigaranın çeşitli ve önemli oküler hastalıkların gelişimi için risk faktörü olduğu oldukça iyi bilinmektedir. Bu hastalıklar arasında graves oftalmopatisi, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (AMD), glokom ve katarakt yer almaktadır. Bu oküler hastalıkların birçoğu geri dönüşümsüz görme kaybına sebep olmaktadır.

Sigaranın vasküler etkileri nedeniyle RSLK'da incelmeye yol açması beklenebilecek bir durumdur. Tamaki ve ark.'nın 1999 yılında sigaranın optik disk başı ve posterior fundus kan akımı üzerine yaptıkları bir çalışmada sigaranın oküler kan akımı ve kan basıncında değişiklik meydana getirdiği saptanmıştır.⁸ Benzer bir çalışmada sigaranın maküler kan akımında değişime sebep olduğu saptanmıştır.⁹ Sıçanlarda gestasyonel nikotinin retinadaki etkisinin histopatolojik olarak incelendiği başka bir çalışmada nikotinin retinal ganglion hücrelerinde ve iç pleksiform tabakada hücre sayısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.¹⁰ Ayrıca bu çalışmada retinal ganglion hücrelerinde azalma superior ve inferior kadranlarda daha belirgin olarak bildirilmiştir. Bu durum bu kadranların anatomik ve morfolojik özelliklerinden

Tablo 3: Sigara içme sıklığına göre RSLK değerleri.

	RSLK Üst	RSLK Alt	RSLK Nazal	RSLK Temporal	RSLK Ortalama
Hafif İçici (n=28, %38.35)	121.71 \pm 15.9	125.79 \pm 19.5	77.32 \pm 13.7	70.14 \pm 10.9	98.86 \pm 12.4
Orta İçici (n=24, %32.87)	122.33 \pm 15.7	123.71 \pm 17.9	73.29 \pm 12.7	66.42 \pm 7.8	96.50 \pm 10.1
Ağır İçici (n=21, % 28.76)	123.43 \pm 10.9	126.81 \pm 23.0	74.10 \pm 10.4	67.29 \pm 9.9	97.90 \pm 8.5
P	0.92	0.869	0.475	0.356	0.730

kaynaklanıyor olabilir. Ganglion hücre aksonlarının optik diske girişi yaptığı lamina kribrosa yapısının bu kadranlarda daha büyük olması onların çevresel zararlı etkenlere karşı daha duyarlı olmasına neden olmaktadır.¹¹ Bizim çalışmamızda ise optik diskin temporal kadranında ganglion hücre tabakasında sigara içen ve içmeyen grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi. Temporal kadrandaki görülen bu farkın anatomik ve fizyolojik bir açıklaması olduğu düşünülmemekle beraber benzer çalışmalar yapıldığı takdirde sonuçların karşılaştırılması ile daha detaylı fikir edinebileceği kanaatindeyiz.

Hakim ve ark.,¹² yaptığı başka bir çalışmada maternal içilen sigaranın miktarı ile orantılı olarak RSLK incelenmesi saptanan yeni doğanlarda buna bağlı olarak strabismus saptanmıştır. Buna zıt olarak yapılan başka bir çalışmada ise maternal içilen sigara miktarı ile bebeklerde anlamlı RSLK incelenmesine rastlanmamıştır.¹³ Kargı ve ark.,¹⁴ kronik hipoksinin eşlik ettiği bir hastalık olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada RSLK'da hastalığın şiddeti ile korele olarak azalma tespit edilmiştir.

Elektrofizyolojik çalışmalarla hipoksinin retina üzerinde yol açabilecek olumsuz etkilerini inceleyen Kergoat ve ark.,¹⁵ retina ganglion hücrelerinin perfüzyon ve oksijen saturasyonunda meydana gelen azalmaya özellikle duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber çalışmada sistemik hipoksi devam etmesine karşın elektrofizyolojik parametrelerde, testin ilerleyen evrelerinde düzelme olduğu da görülmüştür.

Hayreh ve Jonas'ın¹⁶ 2000 yılında yaptıkları çalışmada kronik hipertansiyon ve ateroskleroz oluşturulmuş maymunlar üzerinde optik disk ve retina sinir lifi tabakası üzerine etkilerini incelemişler ve kontrol grubu ile kronik hipertansiyon oluşturulan grup arasında RSLK anlamlı şekilde farklılıklar göstermiştir. Ancak iki grup arasında optik disk ve rim büyüklüğü ve peripapiller atrofi gelişimi açısından fark bulunmamıştır.

Sigara içen grup hafif, orta ve ağır sigara içici gruplar olarak ayrıldığında bu gruplar arasında RSLK anlamlı fark göstermemiştir. Bu durum cinsiyet ve benzeri kişisel sebeplere bağlı olarak bireyler arasında sigara duyarlılığının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmaya katılan gönüllüler arasında optik disk ve rim genişliğinde farklılıklar olması nedeniyle standart bir karşılaştırma yapılamamış olması bu sonucu açıklayabilir. Ek olarak sigaranın ganglion hücreleri üzerindeki etkisini hücre düzeyde gösterebilmemiz mümkün değildir.

Ölçüm yapılan cihazlar ile sadece fonksiyonel değişiklik saptanmaktadır. Bu yüzden multifokal elektoretinografi ile retina ganglion hücrelerinin fonksiyonunun değerlendirilmesi daha uygun olabilecektir. Bir diğer faktör olarak; sigaranın etkisinin kullanım süresinin yanı sıra günlük içilen sigara adedi, kullanılan ürün farklılığı gibi etkenlerle de değişebilecek olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışma ve önceki çalışmalar ışığında sigaranın nörotoksik olarak etki edebileceği ve uzun vadede sinir lifinde hasar oluşturabileceği yönündedir. Sigara içenlerin en azından belli aralıklarla RSLK'larının OKT ile takibi, sigaranın sinir lifleri üzerine etkilerini gösterebilmek için önerilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Janáky M, Grósz A, Tóth E, et al. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007;114:45-51.
2. Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5423-7.
3. Neil T, Choplin. Kısım 217 Retina Sinir lifi analizi; Yanoff M, Duker JS *Ophthalmology*. Türkçe İkinci baskı. İstanbul: Hayat Tıp Kitapçılık 2007:1465-8.
4. Haugard JL, Hejl A, Bengtsson B. Glaucoma detection using different Stratus optical coherence tomography protocols. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:251-6.
5. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage *Clinical Ophthalmology* 2008;2:879-89.
6. Klintworth, G. K. and Eagle, R. C. Jr. The eye and ocular adnexa. In: *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd edn (ed. S. S. Stephen), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA, 1999;975-1007.
7. Janáky M, Grósz A, Tóth E, et al. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007;114:45-51.
8. Tamaki Y, Araie M, Nagahara M, et al. The acute effects of cigarette smoking on tissue circulation in human optic nerve head and choroid-retina. *Ophthalmology* 1999;106:564-9.
9. Fane Robinson, Benno L. Perrig, et al. The Acute Effect of Cigarette Smoking on Macular Capillary Blood Flow in Humans *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:609-13
10. Evreklioğlu C, Özkiris A, Alaşehirli B et al. Effect of gestational nicotine treatment on newborn rat retina: a histopathological and morphometric analysis *Ophthalm. Physiol. Opt* 2003;23:527-33.
11. Fu P, Li M. A study on the structure of human optic nerve lamina cribrosa. *Yan KeXue Bao* Sep 1995;11:147-54.
12. Hakim RB, Tielsch JM. Maternal cigarette smoking during pregnancy. A risk factor for childhood strabismus. *Arch Ophthalmol* Oct 1992;110:1459-62.
13. Figueras F, Meler E, Eixarch E, et al. Association of smoking during pregnancy and fetal growth restriction: Subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* Jun 2008;138:171-5.
14. Kargı SH, Altın R, Koksal M, et al. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eye* 2005;19:575-9.
15. Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:5423-7.
16. Hayreh SS, Jonas JB. Appearance of the optic disk and retinal nerve fiber layer in atherosclerosis and arterial hypertension: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol*. 2000;130 :91-6.