

Erken Evre Hipertansif Retinopati; Gerçekten Önemli mi?

Early Stage of Hypertensive Retinopathy; Is It Really Important?

ÖZ

AMAÇ: Erken dönem hipertansif retinopati ile aterogenez sürecinde oldukça önemli bir yer tutan endotel disfonksiyonu (ED) ve vasküler mikroiinflamasyon ilişkisini araştırmak.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Esansiyel Hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastalar (n=73) ile sağlıklı olgulardan(n=26) oluşan toplam 99 kişi alındı. Hastalarda ED saptamak için Akım Aracılı Genişleme (flow mediated dilatation-FMD) işlemleri yapıldı. ED belirteci olarak Asimetrik dimetilarginin-ADMA ile vasküler mikroiinflamasyon belirteci olarak sTWEAK ile hsCRP düzeyleri çalışıldı. Hastaların retinopati taraması yapıldı.

BULGULAR: Hipertansif hastalar ile kontrol grubunun arteriyel kan basıncı (AKB) ortalaması sırasıyla (140,1±13,7/86,1±10,7) (107,12±10,0/65,38±10,2) saptandı. Hipertansif hastaların %60,3(n:44) ünde HTRP var iken %39,7(n:29) sinde yoktu. Retinopati olanların %52,1 i evre 1 iken %8,2 si evre 2 olarak saptandı. Hipertansif hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hsCRP, sTWEAK ve ADMA (sırasıyla p=0,011, p=0,001, p=0,001) düzeyleri anlamlı şekilde yüksek saptandı. FMD ölçümleri beklendiği gibi hipertansif grupta daha düşük olarak ölçüldü. Hipertansif hastalarda retinopati olan ve olmayan hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada FMD oranlarının anlamlı şekilde retinopatili grupta düşük olduğu görüldü(p=0,033). Yine hsCRP, sTWEAK ve ADMA düzeyleri retinopatili olgularda anlamlı şekilde yüksek bulundu (p=0,039, p=0,001, p=0,001).

SONUÇ: ED, HT etiyojisinde suçlandığı gibi HT a bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında da önemlidir. ED'nin hipertansif hastalarda erken dönemde tespiti için gerekli laboratuvar tetkiklerinin yapılması ve bu hastalarda ED'yi düzeltici tedavi seçeneklerinin (ACEİ, egzersiz, yaşam tarzı değişikliği vb.) daha dikkatli değerlendirilmesi uygun olacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Esansiyel hipertansiyon, Hipertansif retinopati, Endotel disfonksiyonu, Vasküler mikroiinflamasyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: To investigate the relationship between early stage hypertensive retinopathy (HTRP) and endothelial dysfunction (ED) in atherosclerosis.

MATERIAL and METHODS: A total of 99 subjects consisting of 73 patients diagnosed with Essential Hypertension (HT) and 26 healthy subjects were included to the study. Flow mediated dilatation (FMD) was performed to detect ED. Asymmetric dimethylarginine-ADMA was measured as a marker of ED and the hsCRP and sTWEAK levels were measured for microvascular inflammation. All patients were screened for retinopathy.

RESULTS: The mean blood pressure of the hypertensive patients and the control subjects was 140.1±13.7/86.1±10.7 and 107.12±10.0/65.38±10.2 respectively. HTRP was positive in 60.3% (n=44) and negative in 39.7% (n=29) of the patients with hypertension. There was grade 1 retinopathy in 52.1% and grade 2 retinopathy in 8.2% of hypertensive patients. The hsCRP, sTWEAK and ADMA levels were significantly higher in hypertensive patients than in the control group (respectively, p=0,011, p=0,001, p=0,001). FMD levels were lower in the hypertensive group, as expected. FMD levels were lower in the retinopathy group when the hypertensive group with and without retinopathy and the

Murat KARAMAN¹
Seyid Ahmet AY²
Yalçın BOZKURT³
Ümit YOLCU⁴
Ömer KURT⁵
Fatih BULUCU⁵
Levent YAMANEL⁵
Kenan SAĞLAM⁵
Halil YAMAN⁶

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Endokrinoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
- 3 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 4 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 5 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 6 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Geliş Tarihi : 20.06.2014
 Kabul Tarihi : 03.07.2014

Yazışma Adresi:
Murat KARAMAN
 Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
 Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
 Phone : +90 555 489 53 94
 E-posta : drmuratkaraman@gmail.com

control group compared. hsCRP, sTWEAK and ADMA levels were significantly higher in subjects with retinopathy. hsCRP, sTWEAK and ADMA levels were also significantly higher in subjects with retinopathy (p=0.039, p=0.001, p=0.001).

CONCLUSION: ED is thought to play a role in HT etiology and is also important in the development of HT complications. It would be appropriate to evaluate hypertensive patients more carefully and perform the necessary laboratory tests to detect ED so that the proper treatment can be started (ACEI, exercise, lifestyle changes).

KEY WORDS: Essential hypertension, Hypertensive retinopathy, Endothelial dysfunction, Vascular microinflammation

GİRİŞ

Hipertansiyon dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1,2). İnme, konjestif kalp yetmezliği (KKY), miyokard infarktüsü (MI), periferik damar hastalıkları ve son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) gibi KV hastalıklar için HT en yaygın bilinen ve düzeltilebilir risk faktörüdür ve bu hastalıklar ile arasında kademeli ve bağımsız bir ilişki saptanmıştır (3,4).

Dünyada erişkin nüfusun %26.4 ünün HT hastası olduğu ve bu oranın on-on beş yıl içinde %29.2 ye çıkarak yaklaşık iki milyar insanı etkileyeceği öngörülmektedir(5).

Günümüzde KVH lara bağlı morbidite ve ölümün hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı yüksekliği ile sürekli bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (6). Yapılan çalışmalarda antihipertansif tedavi ile inme insidansında ortalama %35-40 lık, MI insidansında %20-25 lik bir azalma ve KKY %50 den fazla bir azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca evre 1 hipertansif ve ek KVH riskleri olan hastalarda 12mmHg lık bir azalma 10 yıllık süreçte tedavi edilen her 11 hastaya karşılık bir hastada ölümü engellemektedir (7). Bütün bu verileri ışığında; hipertansiyon zamanımızın takip ve tedavi edilmesi gereken en önemli hastalıklarının başında gelmektedir.

Retina (ağ tabaka); damarsal yapıların basit bir muayene ile değerlendirilebildiği tek yapıdır. Retinopati; kronik hastalıkların retinal arter ve venüllerde meydana getirdiği değişiklikleri tanımlayan bir hastalıktır. Göz dibi incelemesi; damarsal yapıları etkileyen hastalıkların (Behçet hastalığı, DM, HT vb.) takibinde hastalığın seyri ve aktivasyonu hakkında önemli bilgiler verebilen, basit, kolay uygulanabilir ve ucuz bir işlemdir(8). Hipertansif retinopati (HTRP) tanımlaması, 1939 yılında Keith ve ark. tarafından yapılan çalışmaya dayanmaktadır (9). Kim ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada hipertansif retinopati ile KAH arasında anlamlı bir ilişki olduğunu yine Baker ve ark. 2008 yılında yaptıkları başka bir çalışmada retinopati ile KVH arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (10,11). Bu iki çalışmada da özellikle ilerlemiş retinopatisi olan hastalarda artmış KVH riski saptanmıştır.

Hipertansiyondaki fundus görünümü vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışına bağlı göllenme ve arterioskleroza bağlıdır. Son çalışmalar, genel popülasyonda hipertansif retinopati belirtilerinin ≥ 40 yaşlarındaki yetişkin bireylerin

%3-14'ünde görüldüğünü göstermektedir (12-15). Ancak bu konuda çok fazla çalışma olmadığı da bir gerçektir. Wisconsin'de 43-86 yaşları arasında 4926 yetişkinle yapılan bir çalışma olan Beaver Dam Göz Çalışmasından alınan veriler diyabeti olmayan hastalarda odaksal arteriyoller daralma, AV çentiklenme, retinal kanamalar ve mikroanevrizmaların 5 yıllık oluş süresinin %6 ila %10 arasında değiştiğini göstermiştir.

Sistemik hastalık ve ölüm oranının risk göstergeleri olarak hipertansif retinopati işaretlerinin önemi, on dokuzuncu yüzyılın sonlarında Marcus GUNN tarafından böbrek yetmezliği ve beyin damar hastalığı olan hastalarda tanımlandığından beri bilinmektedir (8,9). Hipertansif retinopatinin Keith, Wagner ve Barker tarafından 1939 da yapılan sınıflandırması halen geçerliliğini korumaktadır (16,17). Bu derecelendirme de 1. derece hipertansif retinopatisi olan kişilerde 3 yıl hayatta kalma yüzdesi %70 iken, 4. Derece retinopatisi olan hastalarda bu oran sadece %6 olarak saptanmıştır. "Keith, Wagner ve Barker Sınıflaması" na göre tarif edilen hipertansif göz dibi değişikliklerinden, günümüz klinik pratiğinde hastaların büyük çoğunluğunun erken dönemde başvurması ve görece erken tedavi başlanması nedeniyle hemoraji, eksüda (Grade 3) ve papil ödeme (Grade 4) nadiren rastlanmaktadır. Hipertansiyon ve diyabetin sık olarak birlikte bulunmaları nedeniyle de diyabetik ve hipertansif göz komplikasyonları birlikte bulunuyor olabilirler. Retina değişikliklerinin izlenmesi mikrodamarsal hasarın doğrudan değerlendirilmesinin en önemli yolu olması nedeni ile hipertansiyonlu her hastada hem tanı, hem de takip açısından önemlidir. Bir başka önemi de risk belirleyici olmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel nitelikteki bu araştırma Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı ve GATA İç Hastalıkları Bilim Dalında, Ekim 2010 - Mayıs 2012 tarihleri arasında yürütüldü.

Katılımcılar

Araştırmaya, GATA İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran Esansiyel hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastalar ve rutin kontrol amaçlı başvuran sağlıklı olgular alındı. Araştırmaya; 18-65 yaş arası, Esansiyel Hipertansiyon tanılı, Beden kitle indeksi 30 kg/m² altında olan, Hipertansiyon dışında ek kronik hastalığı olmayan (Kronik böbrek yetmezliği, malignite, diyabetes

mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar vb.) ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış hastalar dahil edildi. İkincil hipertansiyon nedenlerine sahip, Hipertansiyon dışı kalp damar hastalığı olan, diyabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği, malignite ve diğer sistemik hastalıkların tarama esnasında saptanmış olan hastalar ile , çalışmaya devam etmek istemeyen, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamasına engel teşkil edecek herhangi bir durumu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Prosedür

Çalışmaya dahil edilen olguların ayrıntılı klinik ve aile öyküleri alındıktan sonra sistemik muayeneleri yapıldı. Olguların ESC/ESH ve JNC VII klavuzlarında yapılması önerilen rutin laboratuvar incelemeleri ile beraber, organ hasarına yönelik göz dibi değerlendirmesi, mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofi bulguları ve karotis intima media kalınlığı (KIMK) araştırıldı. Hastalarda Endotel fonksiyon bozukluğunu saptamak için girişimsel olmayan bir yöntem olan Akım Aracılı Genişleme (flow mediated dilatation-FMD) işlemleri yapıldı. Endotel fonksiyon bozukluğu belirteci olarak asimetrik dimetilargininin-ADMA ile damarsal mikroinflamasyon belirteci olarak sTWEAK ile hsCRP düzeyleri çalışıldı. Bu tetkikler için gerekli serumlar hastaların rutin tetkikleri esnasında arta kalan kanlardan temin edilerek -80 C de uygun saklama şartlarında korundu. Biyokimyasal veriler için açlık kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında alınmış olup glukoz, total kolesterol, trigliserit, ve HDL enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışılmış, LDL kolesterol Friedewald's formülüyle hesaplanmıştır. Tam kan sayımı ve diğer rutin biyokimyasal tetkikler otoanalizler aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

ADMA ölçümü için; öncelikle serum örneklerinin deproteinizasyon işlemi gerekmektedir. Bunun için toz halindeki 5-sülfosalisilik (5-SSA) asit kullanıldı. 25 mg 5-SSA tartılarak tüplere konuldu ve üzerlerine 1 mL serum eklendi. İyice vortekslenerek 10 dakika buzlukta bekletildi. 10 dakika süreyle 10000 rpm'de 4 °C'de santrifüj edildi. Süpernatantlar enjektörle alınarak ve 0,2 µm pore çapındaki filtrelerden süzüldü. 10 µL süzölmüş örnek HPLC sistemine enjekte edildi. HPLC sistemi olarak Agilent 1200 (Agilent Technologies, USA) serisi HPLC cihazı kullanıldı. Analitik kolon C18, 4,6 x 150 mm, 5 µm ODS-3 RP idi. Ölçüm işlemi 338 nm eksitasyon, 425 nm emisyon dalga boylarında gerçekleştirildi. ADMA sonuçları eksternal standartlar vasıtasıyla hesaplandı.

sTWEAK ve hsCRP ölçümü Beckman AU 640 (CA, USA) otoanalizör cihazında, sırasıyla Human Tweak insan elisa kiti (128 well Bendermed Systems/eBioscience Marka kit) kullanılarak ve Beckman hsCRP kiti (CA, USA) kullanılarak yapıldı.

Göz Dibi İncelemesi

Tüm hastaların retinopatisi, Göz Hastalıkları polikliniği envanterinde bulunan "Canon CR-1 Mark II" Digital Non-midriyatic Fundus Kamera kullanılarak optik disk merkezli fundus fotoğraflaması yapıldıktan sonra hep aynı göz hastalıkları uzmanı tarafından Keith-Wagner-Barker evrelemesi kullanılarak değerlendirildi Tablo I (16). Değerlendirme sessiz bir ortamda yaklaşık 10-15 dk istirahat sonrası yapılmıştır. AKB: 140/90 mmHg üzerinde ve nabız: 60-100vuru/dk aralığı dışında olması halinde hastaların değerlendirilmesi bir sonraki vizite bırakılmıştır.

Tablo I: Keith-Wagner-Barker evrelemesi.

Evre 1: Toplar damar çapının %50'si düzeyinde ki atardamar
Evre 2: Papilladan bir papilla çapından daha büyük bir mesafede yer alan arterio-venöz geçiş değişikliği (kopma)
Evre 3: Retinal kanamalar veya kılcıl damar sızıntısı
Evre 4: Papillar ödem, retina kanaması, ve/veya kılcıl damar sızıntısı

Endotel Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonu; brakiyal arter akım vazodilatasyonu GE Logiq 9 marka ultrasonografi cihazı ve 14 Mhz prob ile Radyoloji AD'de değerlendirildi. Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tayininde brakiyal arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve ark. tarafından tarif edilmiş ve noninvazif yöntem olarak kabul görmüştür (18). Bu yöntemle göre; brakiyal arterde bir akım uyararı meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekubital fossa aşağısına sarılmıştır. Brakiyal arter çapı bazal olarak ölçülmüş ve daha sonra manşon sistolik değer in üstünde bir basınçta şişirilmiştir ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenmiş ve oluşan iskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişmiştir. Takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olmuştur. Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakiyal arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan endotel bağımlı dilatasyon (EBVD) yüzde olarak değerlendirilmiştir:

EBVD = % hiperemik akım sonrası ortalama çap bazal çap / Bazal çap

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtlar ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktörlerden etkilendiğinden çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmıştır. Hastaların egzersizden kaçınmış olmasına, son 4-6 saatte kafeini fazla gıdalar, yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamasına dikkat edilmiştir. Çapı 3 mm'den küçük arterioller ve 6 mm'den büyük arterler teknik nedenlerle tercih edilmemiştir.

İstatistiksel Yöntemler

Veriler SPSS 15.0 veri programına aktarıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki gruba göre değerlendirmelerde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare test kullanıldı. Retinopati üzerine etki eden risk faktörleri Lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya; Esansiyel HT tanısıyla takip ve tedavi edilen 73 hasta (kadın:44 erkek:29) ve genel kontrol amacıyla iç hastalıkları polikliniğine başvuran sağlıklı ve gönüllü 26 olgudan (kadın:20 erkek:6) oluşan toplam 99 yetişkin dahil edildi (Tablo II). Hastaların ortalama yaşı $48,7 \pm 12,2$ ve sağlıklı grubun ortalama yaşı $38,6 \pm 8,7$ olarak tespit edildi. Hipertansif hastaların hiç birinin HT dışında başka ek hastalıkları (KVH, BDH, KBH, Hipohipertiroidi, romatizmal hastalıklar vb.) yoktu ve antihipertansif tedavileri dışında düzenli ilaç kullanım öyküleri yoktu. Sağlıklı,

Tablo II: Kontrol ve hipertansif hasta gruplarının demografik, laboratuvar ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=26)	HT hasta (n=73)	p
Yaş (yıl)	38,6±8,7	48,7±12,2	0.001
Cinsiyet (n, K/E)	20/6	44/29	
BKİ (kg/m ²)	23,7±2,4	29,8±5,16	0.001
Sistolik KB (mmHg)	107±10	140±14	0.001
Diastolik KB (mmHg)	65±8	86±11	0.001
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	90±8	95±10	AD
Üre (mg/dl)	25±6	30±9	0,003
Kreatinin (mg/dl)	0,84±0,14	0,89±0,14	AD
Ürik Asit (mg/dl)	4,3±1,3	5,4±1,4	0,004
Toplam kolesterol (mg/dl)	192±31	208±36	AD
HDL (mg/dl)	54±10	48±12	0,014
LDL (mg/dl)	114±24	131±32	0,026
Trigliserit (mg/dl)	112±66	153±70	0.001
Hemoglobin (g/dl)	13,9±1,3	14,2±1,6	AD
Hemotokrit (yüzde)	41,8±3,7	41,5±4,3	AD
Trombosit (10 ³ /mm ³)	256±47	263±59	AD
Beyaz Küre (/mm ³)	6088±1516	6994±1591	0,036
Mikroalbuminüri (mg/gün)	5,9±2,7	26,0±39,4	0.001
SVK (gr)	112,0±84,5	174,2±86,4	0,001
SVKİ (gr/m ²)	63,9±47,4	93,8±47,8	0,010
RDK	0,44±0,06	0,45±0,6	AD
KİMK	0,47±0,09	0,71±0,61	0,001
Egzersiz(gün/hafta)	2,36±2,7	1,4±2,1	AD
FMD	14,2±9,4	12,1±17,2	AD
hsCRP	2,66±2,75	3,27±1,89	0,011
sTWEAK	402,8±135,6	566,1±171,5	0,001
ADMA	1,77±1,07	2,44±1,51	0,001

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

AD: Anlamli değil, BKİ: Beden kitle indexi, HDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, LDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indexi, RDK: Rölatif duvar kalınlığı, FMD: Akım aracılı dilatasyon, KİMK: Karotis intima media kalınlığı.

gönüllü kontrol grubunun herhangi bir kronik hastalığı, düzenli ilaç kullanım öyküleri ve sigara içme öyküleri yoktu. Hipertansif hastaların %30'u (n:22) düzenli sigara içerken %60'ı (n:51) sigara kullanmamaktaydı. Yine hipertansif hastaların %70'inde KVH yönünden aile öyküsü mevcut iken %30'unda olmadığı görüldü. Kontrol grubunun ise %54'ünde aile öyküsü mevcut iken %46'sında aile riski yoktu. Hipertansif hastaların ortalama hastalık süresi (6,7±5,7) yıldır. Hipertansif hastalar ile kontrol grubunun arteriyel kan basıncı (AKB) ortalaması sırasıyla 140,1±13,7 / 86,1±10,7 mmHg ve 107,12±10,0 / 65,38±10,2 mmHg saptandı (p=0,001). Diğer laboratuvar değerlendirmelerinde her iki grup arasında lipit paneli açısından anlamlı farklılıklar görüldü. Hipertansif hasta grubunda trigliserid ve LDL kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi (p=0,001, p=0,026). HDL ise beklendiği üzere kontrol grubunda daha yüksek bulundu (p=0,014) (Tablo II).

Hipertansif hastaların %60,3 (n:44) ünde HTRP var iken %39,7 (n:29) sinde yoktu. Retinopati olanların %86,4 ü evre 1 (n:38) iken %13,6 (n:6) sı evre 2 olarak saptandı. Evre 3 ve evre 4 HTRP saptanmadı. Ayrıca kadın hastaların %70,5 (n:31) inde HTRP mevcut iken erkeklerin %44,8(n:13) ünde HTRP olduğu görüldü (Tablo III). Yine hipertansif hastaların yapılan uç-organ hasarı taramasında kontrol grubuna göre mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis intima media kalınlığı (KIMK) anlamlı şekilde hipertansif hastalarda artmış görüldü (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001).

Hipertansif hastalar (A) kontrol (B) grubuyla karşılaştırıldığında hsCRP, sTWEAK ve ADMA (sırasıyla p=0,011, p=0,001, p=0,001) düzeyleri anlamlı şekilde hipertansif grupta yüksek saptandı. FMD ölçümleri beklendiği gibi hipertansif grupta daha düşük olarak ölçüldü, kontrol grubuna göre FMD'de yaklaşık %15 lik bir azalma saptandı (p=0,36).

Tablo III: Retinopati sıklığının cinsiyete göre dağılımı.

p=0,029		Toplam		
		htrpyok	htrpvar	htrp
Cinsiyet	Erkek	16	13	29
		55,2%	44,8%	100,0%
		21,9%	17,8%	39,7%
	Kadın	13	31	44
		29,5%	70,5%	100,0%
		17,8%	42,5%	60,3%
Toplam		29	44	73
		39,7%	60,3%	100,0%
		39,7%	60,3%	100,0%

Hipertansif retinopatisi olan (A1) ve olmayan (A2) hastalar ile kontrol grubu (B) ayrı ayrı karşılaştırıldığında; retinopatisi olan ve olmayan hipertansif gruplarda ; HT süresi, yaş, VKİ anlamlı olarak daha yüksekti. AKB karşılaştırıldığında her iki grupta (A1,A2) anlamlı şekilde yüksekti. HTRP evresi ilerledikçe sistolik ve diyastolik AKB yüksekliğinin eşlik ettiği gözlemlendi. Uç organ hasarı karşılaştırılmasında (mikroalbuminüri, SVK, KIMK) her iki grupta (A1,A2) kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış mevcuttu (sırasıyla p=0,001, p=0,016, p=0,001). FMD oranları anlamlı şekilde retinopatili grupta (A1) düşük iken retinopatisi olmayan (A2) grupta anlamlı değildi (sırasıyla p=0,033, p=0,34). Yine hsCRP, sTWEAK ve ADMA düzeyleri her iki grupta (A1,A2) kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p=0,039, p=0,001, p=0,001). Retinopatisi olan (A1) ve retinopatisi olmayan (A2) hastaların kendi aralarında yapılan değerlendirmede HT süresi anlamlı değilken, yaşın retinopatiye etki eden bir faktör olarak ortaya çıktığı görüldü (p=0,023). Yine AKB yükseldikçe HTRP evresinde artış olduğu görüldü. FMD ölçümleri retinopatili grupta daha düşük bulundu ve bu istatistiki açıdan anlamlı idi (p=0,012) .

Retinopatisi olan hastalar kendi içerisinde evrelerine göre değerlendirildiklerinde evre 0 RP ile evre 1 RP arasında hipertansiyon süresinin evre 1 hastalarda anlamlı olarak daha fazla olduğu (p=0,046) ve FMD ölçümlerinde yine evre 1 RP aleyhine azalmış olduğu tespit edildi (p=0,041)(Tablo IV). Evre 0 RP ile evre 2 RP arasında yapılan değerlendirmede yine FMD ölçümlerinin anlamlı olarak evre 2 RP'li hastalarda düşük olduğu gözlemlendi (p=0,017). Ayrıca hasta yaşı ilerledikçe HTRP evresinin de ilerlediği görüldü (evre0: 45,2 yıl, evre1: 50,3 yıl, evre2: 55,8 yıl) ancak bu ilerlemenin HT süresi ile ilişkisi net olarak gösterilemedi. Evre1 ile evre2 HTRP hastalarının arasında yapılan karşılaştırmada FMD ölçümlerinin evre 2 HTRP hastalarında istatistiki olarak anlamlı çıkmasada, belirgin düşük olduğu görüldü.

TARTIŞMA

Çalışmamızda literatürün aksine erken evre olarak tanımlanan (evre1 ve evre 2) HTRP ile ateroskleroz patogenezinde oldukça önemli yer tutan endotel fonksiyon bozukluğu ve damarsal inflamasyon belirteçlerinin ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Keith ve ark. 1939'da giderek şiddetlenen retinopati ile KAH arasında giderek artan bir ilişki olabileceğini bildirdikten sonra yapılan birçok çalışmada retinopatinin, hipertansif bireylerde ölüm artışı için bir risk göstergesi olduğu daha güçlü bir şekilde ispatlanmış oldu (19,20). Bu konuda yapılan çalışmalar çoğunlukla ileri evre HTRP ile ilgili sonuçlar içermektedir.

Tablo IV: Retinopati evrelerine göre FMD değişimi.

Evre 0	19,08±18,2
Evre 1	8,99±12,8
Evre 2	-1,4±20,2

Hipertansif hastalarda, aterogenezin ilk basamağında yer aldığı ifade edilen endotel fonksiyon bozukluğu ve damarsal inflamasyon ile yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu yönüyle çalışmamızın literatürde var olan bir boşluğu dolduracağını düşünmekteyiz.

2010 yılında Aksoy FA. ve ark. tarafından 108 (62 erkek, 46 kadın) erken evre HTRP hastasının katılımı ile yapılan bir çalışmada HTRP derecesi arttıkça KAH ciddiyetinin de arttığı gözlenmiş ve erken evre HTRP'nin de KAH ciddiyetini gösterebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada, HTRP görülme sıklığı (%92) olarak saptanmıştı (21). Yine 2010 yılında Bıçakçı E. ve ark.nın yaptığı, 655 hipertansif hastanın (%78,8 n=516 kadın, %21,2 n=139 erkek) katıldığı bir çalışmada HTRP oranı %66,3 ve hastaların ortalama yaşı 57,07±10,6 olarak belirlenmişti (22). Bizim çalışmamızda HTRP görülme sıklığı %60,3 olarak saptandı ve retinopati görülme sıklığı açısından genel literatüre benzer olarak değerlendirildi.

Bıçakçı E. ve ark.nın yaptığı çalışmada HTRP olan ve olmayan hastalar, yaş ve HT süresi açısından karşılaştırıldığında retinopati olan grupta yaş ortalaması daha yüksek ve HT süresi daha fazla saptanmıştı (p=0,028, p=0,028). Aksoy FA ve ark yaptığı çalışmada ise yaş ve HT süresi bakımından fark bulunmamıştı. Bizim çalışmamızda ise, HTRP si olan hipertansiflerin olmayan hipertansiflere göre yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,023). Ancak burada HT süresi açısından bir farklılık gözlenmedi. HTRP li hipertansifler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ve HT süresi bakımından retinopatili grupta anlamlı yükseklik vardı (p=0,001, p=0,001). Ayrıca hasta yaşı ilerledikçe HTRP evresinin de ilerlediği görüldü (evre 0: 45,2 yıl, evre 1: 50,3 yıl, evre2: 55,8 yıl). Burada retinopatili hipertansiflerle, retinopatisiz hipertansiflere ve kontrol grubuna baktığımızda; yaş ile retinopati arasındaki paralellik dikkati çekmektedir. Belki de, yaş ilerledikçe doğal süreçte oluşan damarsal hasarlanma, hipertansiyonun retinada oluşturduğu yıkıcı etkiyi kolaylaştırmakta ve retinopatinin bu hastalarda daha kolay oluşmasına neden olmaktadır. Her iki çalışmada erkekler ve kadınlar arasında retinopati varlığı ve derecesi açısından anlamlı farklılık görülmezken bizim çalışmamızda, kadın hastalarda retinopati daha fazla görülmüştür (p=0,029). Çalışmamızda, katılımcıların %60,3 ünün kadın olması literatür bilgisiyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Hipertansif hastaların %30'u (n:22) düzenli sigara içerken %60'ı (n:51) sigara kullanmamaktaydı. Retinopatisi olanlar ile olmayanlar sigara içimi konusunda karşılaştırıldığında herhangi bir fark saptanmadı ve literatür ile uyumlu olduğu değerlendirildi (p=0,89).

Hipertansif hastalara VKİ açısından bakıldığında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde kiloluydular (p=0,001). HT etiyojisinde yer alması göz önüne alındığında, kilo fazlalığının hipertansif grupta yüksek saptanması beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir. Retinopatisi olan ve olmayan hastalarda VKİ karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,327).

Bu veriler sonucunda, kilo fazlalığının hipertansif retinopati gelişiminde birincil rolünün olmadığını düşünmekteyiz.

Duncan ve ark.nın 560 hipertansif ve hiperlipidemik orta yaşlı erkek hasta üzerinde yapmış olduğu kohort çalışmasında, düşük dereceli HTRP bulgularının da kalp damar hastalıklarına bağlı morbidite ve ölüm göstergesi olabileceği belirtilmiştir (23). Bizim çalışmamızda da hipertansif hastaların yapılan uç-organ hasarı taramasında kontrol grubuna göre mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi (SVK) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) anlamlı şekilde hipertansif hastalarda artmış olduğu görüldü (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001). Yine retinopatisi olan ve olmayan hastalar uç organ hasarı yönünden kontrol grubuyla karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı uç organ hasarı mevcuttu (sırasıyla p=0,001, p=0,016, p=0,001). Ancak retinopatisi olan ve olmayan grup kendi içinde karşılaştırıldığında uç organ hasarı bakımından farklılık saptanmadı. Kan basıncı artışının yarattığı subklinik organ hasarları son kılavuzlarda kalp damar hastalıklarına bağlı ölüm ve morbiditenin belirleyici faktörleri arasında önemli göstergeler olarak belirtilmiştir (24). Bizim çalışmamızda kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada uç organ hasarı açısından hipertansif hastalar etkilenmiş görünmektedir.

Hipertansif hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hsCRP, sTWEAK ve ADMA düzeyleri anlamlı şekilde hipertansif grupta yüksek saptandı ve literatür bilgisiyle uyumlu olduğu değerlendirildi (sırasıyla p=0,011, p=0,001, p=0,001) (25). Retinopatisi olan ve olmayan grupların kontrol grubuyla karşılaştırmasında hsCRP, sTWEAK ve ADMA düzeyleri anlamlı şekilde yüksekti (p=0,039, p=0,001, p=0,001). Ancak aynı grubun kendi içinde karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanmadı. Mikroalbuminüri, SVK ve KİMK nin hipertansif grupta artmış olması ve damarsal inflamasyon belirteçlerinin artışının bunlara eşlik etmesi hipertansif grupta beklenen bir bulguydu. Zira HT, özellikle kontrolsüz yüksek kan basıncı varlığında damar duvarlarında oluşan "aşındırıcı etki" gerek mikroinflamasyona gerekse endotel disfonksiyonuna yol açan temel faktör olarak değerlendirilmektedir(26). Bu sonuçlar; HT nin erken dönemlerinde bile artmış subklinik hasarın olduğunu desteklemektedir.

Son yıllarda yapılan Beaver Dam Eye Study, Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, Blue Mountains Eye Study ve Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) gibi çalışmalarda göz dibi bulgularının hipertansiyon ve diğer komorbiditelerle ilişkisi ortaya konmuştur (27-30). AKB, retinopatisi olan (A1) ve olmayan (A2) hipertansif hastalarda karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasada retinopatili grupta yüksekti (p=0,433). Hatta HTRP evresi ilerledikçe sistolik ve diyastolik AKB yüksekliğinin eşlik ettiği gözlemlendi.

FMD ölçümleri hipertansif grupta daha düşük olarak ölçüldü, istatistiki açıdan anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre FMD'de yaklaşık %15 lik bir azalma saptandı (p=0,36). ADMA

düzeinin hipertansif grupta kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olması da ayrıca endotel disfonksiyonu varlığını desteklemektedir ($p=0,001$)(26). Hipertansiyonda artmış kalp damar hastalığı riskinin en temel sebebinin bu hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamız verileri de bu görüşü desteklemektedir. Yine FMD oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında retinopatili grupta (A1) anlamlı şekilde düşük iken retinopatili olmayan (A2) grupta anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,033$, $p=0,34$). Burada FMD düşüklüğünün retinopatili grupta anlamlı olarak fazla olması, endotel fonksiyonu bozukluğunun HTRP gelişiminde ki önemini ortaya koymaktadır. Endotel disfonksiyonunun HT etiolojisinde olduğu gibi, HT komplikasyonlarının gelişiminde ki rolü de çalışmamızda ortaya konmuştur.

Hipertansif retinopati oluşumunda endotel disfonksiyonu ve damarsal mikroiinflamasyonun rolü görülürken, retinopati oluştuktan sonra retinopatinin ilerlemesinde başka faktörlerin etki edip etmediği sorusu aklımıza gelmektedir. Bunun cevabının verilebilmesi için şüphesiz daha fazla hasta katılımının olduğu ve erken evre HTRP ile ileri evre HTRP'li hastaların karşılaştırılabileceği daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Retinopatili olan hastalar kendi içinde evrelerine göre (Evre 0-1-2) değerlendirildiklerinde evre 0 RP ile evre 1 RP arasında yaş ve HT süresi, evre 1 RP hastalarında anlamlı olarak daha fazla iken VKİ açısından farklılık gözlenmedi ($p=0,050$, $p=0,046$, $p=0,294$). FMD ölçümlerinin de yine evre 1 RP li hastalarda azalmış olduğu tespit edildi ($p=0,041$, $p=0,030$). Evre 0 RP ile evre 2 RP arasında yapılan değerlendirmede evre 2 hastalar daha yaşlı iken, HT süresi ve VKİ açısından farklılık saptanmadı. FMD ölçümlerinin beklendiği üzere evre 2 RP de daha düşük olduğu gözlendi ($p=0,017$, $p=0,036$). Evre 1 ile evre 2 RP hastaları arasında yapılan karşılaştırmada FMD ölçümlerinin ise evre 2 RP hastalarında istatistiki olarak anlamlı çıkmasada, belirgin düşük olduğu gözlendi ($p=0,122$).

Bu veriler ışığında retinopati gelişimi ve ilerlemesinde endotel disfonksiyonunun rolü yadsınamaz. Olaya tersinden bakacak olursak hipertansif hastalarda retinopati varlığı ve derecesi endotel disfonksiyonu göstergesi olarak kabul edilebilir. Dolayısıyla artmış ateroskleroz riski hakkında fikir verebilmektedir.

KISITLILIKLAR

Kontrol grubu ile hasta grubu arasında yaş farkının istatistiki açıdan anlamlı olması çalışmanın bir eksiği olarak değerlendirilmektedir. Ancak yapılan istatistiksel çalışmalarda yaş dışarıda tutulup değerlendirildiğinde sonuçların yine de benzer olduğu görüldü. Ayrıca hasta ve sağlıklı olgu sayısının azlığı bir eleştiri kaynağı olarak değerlendirilebilir. Yine de oldukça titiz ve meşakkatli bir çalışmanın sonucu olduğu ifade edilebilir.

SONUÇ

FMD değerleri hipertansif hastalarda azalmıştır. Endotel disfonksiyonu hipertansiyon etiolojisinde yer aldığı gibi hipertansiyona bağlı komplikasyonların ortaya çıkmasında da rol oynamaktadır. Erken evre hipertansif retinopati, artmış endotel disfonksiyonu ve damarsal mikroiinflamasyona eşlik etmektedir. Retinopatili olan hastalarda olmayan hastalara göre artmış bir endotel disfonksiyonu, doğal olarak daha fazla artmış ateroskleroz riski mevcuttur. Artmış endotel disfonksiyonu hipertansif retinopati gelişiminde ve diğer subklinik komplikasyonların gelişiminde önemlidir. Endotel disfonksiyonunun önceden saptanması için daha kullanışlı laboratuvar tetkikerinin ve tekniklerinin geliştirilmesi uygun olacaktır. Erken evre retinopatili hastalarda, endotel disfonksiyonunun varlığı unutulmamalıdır ve bu bozukluğu düzeltici tedavi seçeneklerinin tercih edilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007;115:69-171
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension: Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 2008; 371: 1513-1518
3. The World Health Report 2002. World deaths in 2000 attributable to selected leading risk factors. Geneva: World Health Organization, 2002
4. Murray CJ, Lopez AD: Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-1442
5. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V: Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve KDH riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2004; 32: 533-541
6. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J: Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med 1996; 334:13-18
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (The JNC VII report). JAMA 2003; 289 (19): 2560-2572
8. Gunn RM: On ophthalmoscopic evidence of general arterial disease. Trans Ophthalmol Soc UK 1898; 18: 356-381
9. Gunn RM: Ophthalmoscopic evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal diseases and (2) of increased arterial tension. Trans Am Ophthalmol Soc 1892; 12: 124-125

10. Kim GH, Youn HJ, Kang S, Choi YS, Moon JI: Relation between grade II hypertensive retinopathy and coronary artery disease in treated essential hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32(7): 469-473
11. Baker ML, Hand PJ, Wang JJ, Wong TY: Retinal signs and stroke: Revisiting the link between the eye and brain. *Stroke* 2008; 39(4): 1371-1379
12. Amstrong WF, Back DS, Carey LM, Froelich J, Lowell M, Kazerooni E: Clinical and echocardiographic findings in patients with suspected acute aortic dissection. *Am Heart J* 1998; 136: 1051-1060
13. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R: Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: The atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 263-270
14. Wong TY, Coresh J, Klein R, Muntner P, Couper DJ, Sharrett AR, Klein BE, Heiss G, Hubbard LD, Duncan BB: Retinal microvascular abnormalities and renal dysfunction in middle-aged people. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2469-2476
15. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G: Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1644-1650
16. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF: Classification of Retinal Lesions in the Presence of Vascular Hypertension: Report submitted to the American Ophthalmological Society by the committee on Classification of Hypertensive Disease of the Retina. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947; 43: 55-73
17. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, Kuller L, Burke G, Tracy RP, Polak JF, Gottdiener JS, Siscovick DS: The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older people. The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 658-666
18. Amann K, Ritz E: Microvascular disease-the cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1493-1503
19. Keith NM, Wagener HP, Barker NW: Some different types of essential hypertension: Their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268(6): 336-345
20. Breslin DJ, Gifford RWJ, Fairbairn JFI, Kearns TP: Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195: 335-338
21. Aksoy FA: Koroner arter hastalığı ile hipertansif retinopati arasındaki ilişki Tıpta uzmanlık tezi, Trakya Üni. Tıp Fak. Kardiyoloji AD, 2010.
22. Bicakci E: Hipertansif retinopati ile ilişkili faktörlerin incelenmesi. Tıpta uzmanlık tezi, İst. Üni. İst. Tıp Fak. 2010
23. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD: Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1002-1006
24. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Kjeldsen SE, Erdine S, Narkiewicz K, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Cifkova R, Dominiczak A, Fagard R, Heagerty AM, Laurent S, Lindholm LH, Mancia G, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Filippatos G, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Kiowski W, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Viigimaa M, Waeber B, Williams B, Zamorano JL, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology: 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536
25. Delles C, Michelson G, Harazny J, Oehmer S, Hilgers KF, Schmieder RE: Impaired endothelial function of the retinal vasculature in hypertensive patients. *Stroke* 2004; 35: 1289-1293
26. Yılmaz Mİ, Sağlam M, Caglar K, Cakır E, Sonmez A, Özgürtaş T, Aydın A, Eyileten T, Ozcan Ö, Açikel C, Taşar M, Gençtoyg G, Erbil K, Vural A, Zoccali C: The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 42-50
27. Klein R, Klein BEK, Moss SE: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature. The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 329-350
28. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R: Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 263-270
29. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R: Hypertensive retinal vessel wall signs in the general older population: The Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003; 42: 534-541
30. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP: Multiethnic study of atherosclerosis: Objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 871-881