

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK HİPERTANSİF HASTALARDA OPTİK  
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE ELDE EDİLEN  
GÖZ DİBİ BULGULARI**

**Dr. Özlem BURSALI**

**(Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi)**

**2008**

**T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK HİPERTANSİF HASTALARDA OPTİK  
KOHERENS TOMOGRAFİ İLE ELDE EDİLEN  
GÖZ DİBİ BULGULARI**

**Dr. Özlem BURSALI**

**(Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi)**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Özgül ALTINTAŞ**

**Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. Yusuf ÇAĞLAR**

**2008**

**ETİK KURUL ONAYI : 11.09.2007/ İAEK 12/25**

## **İÇİNDEKİLER:**

### **1. AMAÇ VE KAPSAM**

### **2. GENEL BİLGİLER**

#### **2.1. HİPERTANSİYON**

**2.1.1.**Esansiyel Hipertansiyonun Etyolojisi

**2.1.2.**Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi

**2.1.3.**Hipertansiyon ve Göz

**2.1.3.1.**Okuler kan akımı

**2.1.3.2.**Otoregulasyon

**2.1.3.3.**Otoregulasyon Bozulmasına Etki Eden Faktörler

**2.1.3.4.**Hipertansif Retinopati

**2.1.3.4.1.** Hipertansif Retinopati Prevalans ve İnsidans

**2.1.3.4.2.** Hipertansif Retinopati Etyolojisi

**2.1.3.4.3.** Hipertansif Retinopati Patofizyolojisi

**2.1.3.4.3.1.**Vazokonstriktif Faz

**2.1.3.4.3.2.**Sklerotik Faz

**2.1.3.4.3.3.**Eksüdatif Faz

**2.1.3.4.3.4.**Komplikasyon Fazı

**2.1.3.4.4.** Hipertansif Retinopati Sınıflandırılması

**2.1.3.4.5.**Hipertansif Retinopati Sınıflandırılmasında

Görüntüleme Yöntemleri

**2.1.3.5.** Hipertansif Koroidopati

**2.1.3.6.**Hipertansif Optik Nöropati

**2.1.3.7.**Sistemik Hipertansiyona sekonder gelişen bazı göz bulguları

**2.1.3.7.1.**Retinal Ven Okluzyonları

**2.1.3.7.2.**Retinal Arter Makroanevrizma

**2.1.3.7.3.**Arteritik Olmayan Ön İskemik Optik Nöropati

**2.1.3.7.4.**Kranial Sinir Felçleri

#### **2.2. OKT**

#### **2.3.RETİNA**

**2.3.1.**Retinal sinir lifi tabakası

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1.OKT Ölçümleri**

##### **3.1.1. Optik Sinir Başı Ölçümü**

##### **3.1.2. RSLT Kalınlık Ölçümü**

##### **3.1.3.Makula Kalınlık Ölçümü**

#### **3.2. Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi**

#### **3.3. İstatistiksel Analiz**

### **4. BULGULAR**

### **5. TARTIŞMA**

### **6. SONUÇ VE ÖNERİLER**

### **7. ÖZET**

### **8. ABSTRACT**

### **9. KAYNAKLAR**

## **SİMGELER VE KISALTMALAR:**

**OKT: Optik koherens tomografi**

**RSLT: Retinal sinir lifi tabakası**

**OSB: Optik sinir başı**

**HT: Hipertansiyon**

**AKBİ: Ambulatuvar kan basınç izlemi**

**FFA: Fundus florosein anjiografi**

**GİB: Göz içi basıncı**

**AV: Arteriyo-venöz**

**PİA: Perifoveal interkapiller alan**

**FAZ: Foveal avaskuler zon**

**VK: Vazokonstrüktif**

**RPE: Retina pigment epiteli**

**NAÖİON: Non arteritik ön iskemik optik nörit**

**KB: Kan basıncı**

**B: Basınç**

**GoKB: Gece ölçülen ortalama kan basıncı**

**EKVM: Endotelyal kökenli vazoaktif maddeler**

**ET-1: Endotelin-1**

**NO: Nitroz Oksit**

**PGI<sub>2</sub>: Prostaglandin**

**SSS: Santral sinir sistemi**

**c/d: çukurluk/disk**

**µ: Mikron**

<b>ŞEKİLLER:</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil 1:</b> Evre 2 Hipertansif Retinopati	13
<b>Şekil 2:</b> Hipertansif bir olgunun OKT ile OSB tarama sonuçları	25
<b>Şekil 3:</b> Hipertansif bir olgumuzun RSLT kalınlık parametreleri	26
<b>Şekil 4:</b> OKT ile elde edilen maküler kalınlık haritası	28
<b>Şekil 5:</b> Ortalama RSLT kalınlığının hipertansif olgular ile kontrol grubunda dağılım grafiği	31
<b>Şekil 6:</b> Ortalama sistolik KB ile 1-3 mm.deki makula kalınlığı arasındaki korelasyon grafiği	36
<b>Şekil 7:</b> Gece ölçülen maksimum sistolik KB ile c/d oranı arasındaki korelasyon grafiği	37
<b>Şekil 8:</b> Ortalama RSLT kalınlığı ile hipertansiyonun süresi arasındaki korelasyon grafiği	37
<b>Şekil 9:</b> 1-6 mm'deki maküla kalınlığı ile hipertansiyonun süresi arasındaki korelasyon grafiği	38
<b>Şekil 10:</b> Total maküler hacim ile hipertansiyonun süresi arasındaki korelasyon grafiği	38

<b>TABLolar:</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1:</b> JNC VII tarafından yapılan kan basıncı sınıflaması	3
<b>Tablo:2</b> Keith-Wagener –Barker Sınıflaması	12
<b>Tablo 3:</b> SCHEİE Sınıflaması	13
<b>Tablo 4:</b> Arterioloskleroza göre Scheie Sınıflaması	14
<b>Tablo 5:</b> Hipertansiyonun süresine göre ikili sınıflama	14
<b>Tablo 6:</b> Hipertansif Retinopatinin Wong ve Mitchell'e göre sistemik ilişkilerine ve mortaliteye göre sınıflandırılması	15
<b>Tablo 7:</b> Olguların demografik özellikleri	29
<b>Tablo 8:</b> OKT ile edilen OSB parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	30
<b>Tablo 9:</b> RSLT değerlerinin hipertansif ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	31
<b>Tablo 10:</b> OKT ile elde edilen makula verilerinin karşılaştırılması	32
<b>Tablo 11:</b> Dipper ve non-dipper gruplarının karşılaştırılması	33
<b>Tablo 12:</b> Dipper ve non-dipper gruplarında OSB ölçümlerinin karşılaştırılması	34
<b>Tablo 13:</b> Dipper ve non-dipper gruplarında RSLT'nin karşılaştırılması	34
<b>Tablo 14:</b> Dipper ve non-dipper grupları arasında OKT ile makula ölçümlerinin karşılaştırılması	35
<b>Tablo 15:</b> OKT ile elde edilen değerlerin, kan basınçları ve HT süresi ile korelasyonu	39

## 1. AMAÇ VE KAPSAM:

Sistemik hipertansiyon, kan basıncı yüksekliği ile seyreden, eşlik ettiği aterosklerotik<sup>1</sup> vasküler değişiklikler sonucu serebrovasküler, renal<sup>2</sup> ve kardiovasküler<sup>3</sup> komplikasyonlar ile morbidite ve mortalite riski yüksek olan bir hastalıktır. Hipertansiyon; tedavi edilmediğinde veya tedavi yetersiz kaldığında koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, böbrek yetmezliği ve göz tutulumu gibi çoklu hedef organ hasarına neden olabilir. Yeterli tedavi ile koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalığı insidansı ve hedef organ hasar riskinin azaldığı bilinmektedir<sup>4</sup>.

Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının ortaya çıkmasında sorumlu tutulan sebepler arasında, hipertansiyonun süresi ve ciddiyetinin yanında, 24 saatlik ambulatuar kan basıncındaki değişiklikler de yer almaktadır.<sup>5-8</sup> Son zamanlarda sistemik hipertansiyon hastalarında yapılan kesitsel çalışmalarda, ambulatuar kan basıncı izlemi (AKBİ) ile elde edilen kan basıncı değerlerinin, hedef organ hasarları ve kardiovasküler komplikasyonları öngörmeye ofis ölçümlerinden üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>9,10</sup>

Sistemik hipertansiyonda retina, optik disk ve koroid mikrodolaşımı bozulmaktadır<sup>2</sup>. Tedavi edilmemiş sistemik arteriyel hipertansiyon (SAH) hastalarındaki retinal mikrovasküler değişiklikleri, ilk kez 1939 yılında Keith ve ark. 4 evrede sınıflandırmıştır.<sup>11</sup> Bu sınıflama günümüze kadar yaygın bir şekilde kullanılmıştır. Optik disk ödeminin varlığı evre 4, hemoraji ve eksudaların varlığı evre 3 olarak kabul edilmiştir. Avrupa Hipertansiyon Topluluğuna göre kardiovasküler risk faktörleri arasında sadece 3. ve 4. derece hipertansif retinopati bulguları sayılırken<sup>12</sup>, Birleşmiş Ulusal Komite'ye (JNC) göre herhangi bir derece belirtmeden retinopati bulgusu risk faktörleri arasında kabul edilmektedir.<sup>13</sup> Hipertansiyonun erken tanı ve tedavisiyle 3. ve 4. evre hipertansif retinopati görülme sıklığı büyük oranda azalmıştır. Hipertansif hastalarda özellikle evre 1 ve 2'deki retinal vasküler değişikliklerin evrelendirilmesi, gözlemciden gözlemciye fark göstermekte, aynı gözlemcinin tekrar değerlendirmesinde bile farklılıklar saptanabilmektedir. Risk değerlendirmesi ve tedavi planlamasında göz tutulumunu daha objektif değerlendirmek için farklı yöntemler denenmektedir. Günümüzde



hedef organ hasarı gelişim riskini değerlendirmek amacıyla dijital fundus fotoğraflarından retinal damar çapı ölçümleri<sup>14</sup>, Fundus Floresein Anjiografi'de (FFA) perifoveal kapiller ağ yoğunluk farkları ve kapiller kan akım hızları<sup>15,16</sup> üzerine çalışılmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada, sistemik arteriyel hipertansif hastalarda Optik Koherens Tomografi (OKT) ile retinal sinir lifi tabakası (RSLT), optik disk ve maküla ölçümlerinin yapılması ve 24 saatlik AKBİ'ne göre bu ölçümlerinin değerlendirilmesi planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER:

### 2.1. HİPERTANSİYON:

Hipertansiyon terimi, kan basıncının normal sınırların üzerinde olması anlamında kullanılmaktadır. Esansiyel hipertansiyon, böbrek yetmezliği, renovasküler hastalık, feokromasitoma, aldosteronizm gibi sekonder nedenlerin bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır ve tüm hipertansiyon nedenlerinin %90-95 inden sorumludur.<sup>17</sup>

JNC VII tarafından erişkinlerde hipertansiyon tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır. (Tablo 1) Hipertansiyon diyebilmek için 2 veya daha fazla kez ölçülen diastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg, veya sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mm Hg 'nın üzerinde bulunması gerekir. Sistolik kan basıncının 120 mmHg'nın, diastolik kan basıncı değerlerinin 80 mmHg'nın altında olması normal olarak kabul edilir.<sup>18</sup>

<b>KBsınıflaması</b>	<b>SKB(mm Hg)</b>	<b>DKB(mm Hg)</b>
<b>Normal</b>	<b>&lt;120</b>	<b>ve &lt; 80</b>
<b>Prehipertansiyon</b>	<b>120-139</b>	<b>veya 80-89</b>
<b>Evre 1 Hipertansiyon</b>	<b>140-159</b>	<b>veya 90-99</b>
<b>Evre 2 Hipertansiyon</b>	<b>&gt;160</b>	<b>veya 100</b>

**Tablo 1:JNC VII tarafından yapılan kan basıncı sınıflaması<sup>18</sup>**

KB: Kan basıncı

SKB: Sistolik kan basıncı

DSB: Diastolik kan basıncı

Hipertansiyon erken yaşlarda erkeklerde, ileri yaşlarda kadınlarda daha sık görülmektedir. Yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de hipertansiyon görülme oranı artmaktadır. Tüm dünyada yaklaşık bir milyar, ülkemizde ise TEKHARF çalışmasına göre 15-16 milyon hipertansif hastanın olduğu düşünülmektedir<sup>19</sup>.

Türk Hipertansiyon Prevalans çalışmasına göre, ülkemizde 2003 yılında 18 yaş üzeri erişkin nüfusta hipertansiyon görülme sıklığı % 31,8'dir. Bu oran kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5 olarak bulunmuştur. Hipertansiyonun en sık görüldüğü bölge İç Anadolu Bölgesi (%38,5) iken, hastanemizin de içinde bulunduğu Marmara bölgesi %34'lük bir oranla ikinci sıradadır.<sup>20</sup>

Kontrol altına alınamayan sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler olay, konjestif kalp yetersizliği, aterosklerotik vasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği gibi hedef organ hasarlarına neden olabilir.<sup>4</sup> Kardiyovasküler hastalıklar batı dünyasındaki tüm ölümlerin 3 'te 1 ini oluştururken, inme nedeniyle gelişen ölümler, Avrupa'da ölüm nedenleri içinde 3.sırada yer almaktadır. Kardiyovasküler hastalık<sup>21</sup> ve inme riski açısından<sup>20</sup> en büyük risk faktörü yüksek kan basıncıdır<sup>21</sup>. Kan basıncının komplikasyonlarının oluşmaması için bilinen bir üst sınır olmadığından, hipertansiyon tanımı için hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesi gereklidir.

### **2.1.1. ESANSİYEL HİPERTANSİYON ETYOLOJİSİ:**

Esansiyel Hipertansiyon Etiyolojisi'nde genetik, yüksek alkol alımı<sup>22</sup>, yüksek tuz alımı (tuza duyarlı hastalarda), sedanter yaşam, stres, az potasyum ve/veya kalsiyum alımı<sup>23</sup> rol oynamaktadır.

### **2.1.2. AMBULATUAR KAN BASINCI İZLEMİ (AKBİ)**

Normal popülasyonda kan basıncı diurnal bir ritm gösterir; sabah en yüksek seviyede seyrederken, gece azalmaya meyillidir<sup>24</sup>. Kan basıncındaki bu azalma çoğunlukla gündüz ölçülen kan basıncının %10-20'si kadardır (dippers). Gece ölçülen kan basıncındaki düşme daha az miktarda (< %10 ise 'non-dippers')<sup>25</sup> ya da abartılı (>%20 ise 'ekstrem dippers')<sup>26</sup> olabilir.

Yapılan araştırmalar sonucu, gelişen hedef organ hasarlarından hipertansiyon kadar noktürnal hipotansiyonun<sup>27</sup> da sorumlu tutulması, ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin değer kazanmasına yol açmıştır. 24 saatlik AKBİ, hastaların günlük

hayatlarındaki fiziksel aktivitelerinde ve uykularında belli aralıklarla ölçülen kan basınçlarının kaydedilmesi ile elde edilir.

Ambulatuvar kan basıncı (AKB) ile hipertansif hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalardan çoğu kalp ile ilişkisi üzerinedir. AKB beyin, böbrek ve özellikle retinal dolaşım ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı oldukça azdır<sup>4</sup>. Houben ve ark. normotansif, hipertansif ve renovasküler hipertansif hastaların retinal damar kalınlıklarını ve yoğunluklarını, fotoğraflama yöntemleri ile değerlendirmişler. Hipertansif grupta retinal arteriyol ve venül çaplarının daha geniş olduğunu göstermişler. Vasküler çapın, ortalama arteriyel basınçla ve gündüz-gece basınç oranıyla pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlar<sup>14</sup>.

Cuspidi ve ark. 24 saatlik AKB ile noktürnal hipotansiyonun, hedef organ hasarına etkilerini araştırdıklarında, non-dipper grubunda, dipperlara göre sol ventrikül hipertrofisi ve karotis intima-media kalınlaşmasının daha yüksek oranda olduğunu bulmuşlardır. İki grup arasında retinal vasküler değişiklikler ve mikroalbuminüri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır<sup>28</sup>. Non-dipper hastalarda görülen artmış hedef organ hasarlarının, uzun süre yüksek kan basıncına maruz kalma nedeniyle olabileceği savunulmaktadır<sup>29</sup>.

### **2.1.3. HİPERTANSİYON VE GÖZ**

Artmış kan basıncına cevap olarak retina, optik sinir ve koroid dolaşımında patofizyolojik değişiklikler ortaya çıkar. Ayrıca hipertansiyon, görme kaybıyla sonuçlanabilecek, retinal arter ve ven oklüzyonları, retinal arteriyoler emboli, diabetik retinopati gibi vasküler göz hastalıkları gelişimi için bir risk faktörüdür<sup>30</sup>.

Hipertansiyon aynı zamanda glokom ve maküla dejenerasyonu gibi non vasküler göz hastalıkları için de risk faktörüdür.<sup>30</sup>

Retinanın, koroidin ve optik sinirin vasküler yatakları<sup>31</sup> ve hipertansiyona verdikleri cevap farklı olduğu için, hipertansiyona sekonder gelişen fundus değişiklikleri üç grupta sınıflandırılabilir. (i) Hipertansif retinopati (ii) Hipertansif koroidopati (iii) Hipertansif optik nöropati.<sup>31,32</sup>

Hipertansif hastalarda, hipotansiyon atakları, optik sinirde iskemik lezyonlara neden olabilir. Bu iki zıt durumun optik sinir ve retinada iskemik lezyonlara,<sup>27</sup> oküler kan akımını ve otoregülasyon mekanizmasını bozarak sebep olduğu düşünülmektedir.

#### **2.1.3.1. Oküler kan akımı:**

Oküler damarlarda kan akımı, perfüzyon basıncının, akıma karşı gelişen dirence oranına eşittir. Ortalama oküler perfüzyon basıncı, oküler vasküler yatağa kan akımını sağlayan basınçtır. Bu da arteriyel kan basıncı ile çıkış noktasındaki venöz basınç arasındaki fark olarak tanımlanır.<sup>33</sup> Pratik hayatta oküler venöz basıncının göz içi basıncına eşit olduğu kabul edilir. Kısacası, oküler perfüzyon basıncı ortalama arteriyel basınç ile göz içi basıncının (GİB) farkı olarak hesaplanır.

$$\text{Perfüzyon basıncı} = \text{ort. KB} - \text{GİB}$$

Akıma karşı gelişen direnç kan viskozitesiyle ve damar uzunluğuyla doğru, damar yarı çapının dördüncü kuvvetiyle ters orantılıdır. Hipertansif arteriyel değişiklikler ve otoregülasyon etkisiyle değişen oküler arter çapları akıma karşı gelişen dirençte önemli rol oynar.<sup>31</sup>

#### **2.1.3.2. Otoregülasyon:**

Otoregülasyon, bir dokunun o andaki ihtiyacını karşılayacak kan akımını kendi kendine ayarlayabilme ve bunu perfüzyon basıncından bağımsız olarak yapabilme yeteneğidir. Retina ve optik sinir başı vasküler yataklarında otoregülasyon yeteneği tanımlanmıştır. Fakat bu otoregülasyonun mekanizması ve vasküler yatağın hangi bölgesinde geliştiği henüz kesinleşmemiştir. Vasküler direnç değişiklikleri ile otoregülasyonun ayarlandığı düşünülmektedir.<sup>34,35</sup>

Esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz ve diabette 'endotelial disfonksiyon' gelişmektedir. Bu da endotelin anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkilerinde aksama, vazodilatör mediatörlerin (nitroz oksit gibi)<sup>36</sup> yetersiz salınımını da içeren vasküler endotel fonksiyonlarında bozulma anlamına gelmektedir.<sup>37</sup> Endotel kaynaklı

Nitroz Oksit'in (NO) anti-inflamatuar, anti-proliferatif, vazodilatör ve anti-trombotik etkileri bilinmektedir.<sup>38</sup>

Endotel kaynaklı vazoaktif ajanlar (vazokonstrüktif maddeler, Endotelin-1, tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin H), ve vasodilatatör NO'in otoregülasyonda rol oynadığını gösteren çalışmalar sürmektedir. Hayvan deneylerinde endotelin-1'in (ET-1) OSB çukurluk/disk oranında artışa sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup> Sağlıklı bireylerde ET-1'in koroid, retina ve optik sinir kan akımında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>40,41</sup>

Retinal kapiller perisitleri, düz kas benzeri hücrelerdir ve damar çapını ayarlayabilme özelliğine sahiptirler. Perisitler kontraktil aktin flamanlar içerir ve endotelial hücre sitoplazmasıyla direkt teması vardır.<sup>42,43</sup> İngolf ve ark. hipertansif sıçanların retinal kapillerini incelediklerinde, perisit boylarının ve aktin flamanlarının, normotansif sıçanlara göre anlamlı olarak daha büyük olduğunu göstermişlerdir.<sup>44</sup>

### **2.1.3.3. Otoregülasyon Bozulmasına Etki Eden Faktörler:**

Perfüzyon basıncının artması veya azalması otoregülasyonu bozabilir. Perfüzyon basıncı sistemik tansiyon ile direkt ilişkili olduğundan kritik otoregülasyon seviyesinin üstündeki hipertansiyon ve altındaki hipotansiyonda otoregülasyon bozulmaktadır.<sup>27,32</sup> Arteriyel hipertansiyonda, daha yüksek seviyelerdeki kan basınçlarına adapte olabilmek için, kan akımı otoregülasyon kritik aralığı yeniden düzenlenir.<sup>45</sup> Böylece hastalar yüksek seviyelerdeki kan basınçlarına tolerans gösterebilirler, fakat bu kez düşük kan basıncına daha hassas hale gelirler ve normalde güvenli olan bir kan basıncı bile dokuda iskemi ile sonuçlanabilir.<sup>32</sup> Bu hastalarda tedavi ile, uykuda veya spontan olarak gelişen epizodik hipotansiyon atakları ile otoregülasyon bozulabilir. Anjiotensin veya antihipertansif ilaçlara bağlı gelişen prekapiller arteriyel tonus değişiklikleri ve vasküler endotel değişiklikleri ile ortaya çıkan nitroz oksid salınımı otoregülasyonun bozulmasına sebep olabilir.

#### **2.1.3.4. Hipertansif Retinopati:**

Hipertansif retinopati, artmış sistemik kan basıncı sonucu gelişen hedef organ hasarı olarak ilk kez 1859 yılında Leibreich tarafından tanımlanmıştır. Marcus Gunn ise aynı yüzyılda retinal mikrovasküler değişikliklerin renal ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkisini ortaya koymuştur.<sup>46,47</sup>

Hipertansif retinopati; retinal arteriyoler, venuler, kapiller değişiklikleri,<sup>48</sup> retinal vasküler permeabilite artışı<sup>49</sup> ve ham pamuk manzaralarını<sup>48</sup> içeren hipertansif retinal vasküler lezyonlarla; retinal hemorajiler, ödem, sert eksudalar ve sinir lifi kaybı<sup>48</sup> gibi ekstravasküler retinal lezyonları içeren geniş kapsamlı bir kavramdır.<sup>31</sup> Optik disk ödemi dışındaki diğer retinal mikrovasküler değişiklikler, hipertansiyon öyküsü olmayan erişkin popülasyonda dahi tanımlanmıştır. 40 yaş üzeri genel yetişkin popülasyonda hipertansif retinopati bulgularının görülme sıklığı %3-14 arasındadır.<sup>50</sup> Fakat bu bulguların görülme sıklığı artan sistemik kan basıncı ile artmaktadır.<sup>2</sup>

Klinik serilerde<sup>51</sup> ve hayvan çalışmalarında,<sup>52</sup> kan basıncının kontrolüyle, hipertansif retinopati bulgularının gerilediği gösterilmiştir.

##### **2.1.3.4.1. Hipertansif Retinopati Prevalans ve İnsidans :**

Hipertansiyona bağlı retina değişikliklerinin insidansı oldukça değişkendir ve sıklıkla diyabet gibi diğer retinal vasküler hastalıkların varlığıyla, değişiklikler iç içe girer. Beaver Dam Göz çalışmasına göre popülasyonda, hipertansif retinopati görülme sıklığı %15 olarak bulunmuştur.<sup>53</sup> Hipertansif retinopati bulgularının % 50-70 'ini retinal hemorajiler ve mikroanevrizmalar, %30-40'unu fokal arteriyel daralmalar, %60-80'ini arteriyovenöz çaplarında daralmalar oluşturmaktadır. Yine aynı çalışmaya göre kontrol altına alınamamış hipertansiyon hastalarında, retinopati bulgularının, antihipertansif tedaviye iyi yanıt veren hastalara oranla daha sık görüldüğü bildirilmektedir.<sup>53</sup>

Karki ve ark. 302 hipertansif hastanın, % 63.2 'sinde (192 hastada) hipertansiyona bağlı fundus bulguları saptamışlardır. Evre 1 ve 2 hipertansif retinopati görölme insidansı ise % 52.31 olarak bulunmuştur.<sup>54</sup>

Besarati ve ark. hipertansif hastalarda retinopati görölme oranını %39.9 olarak bulmuşlardır. Hastaları hipertansiyonun şiddetine göre ayırdıklarında ciddi hipertansiyonu olan hastalarda retinopati görölme olasılığını %84.6 olarak bulmuşlardır.<sup>55</sup>

#### **2.1.3.4.2. Hipertansif retinopati Etyolojisi**

**-İrk:** Afrika-Karayip kökenlilerde hipertansiyon (HT) ve hipertansif retinopati görölme sıklığı, Avrupalılara göre daha fazla olarak bulunmuştur.<sup>56</sup>

**-Cinsiyet:** Bazı çalışmalarda kadınlarda hipertansif retinopatinin erkeklere göre daha sık olduğu saptanmıştır.<sup>56</sup>

**-Sigara :** Malign HT'da sigara içme ile evre 4 hipertansif retinopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>57</sup>

**-Genetik faktörler:** Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) geninde D (delesyon) aleli olanlarda hedef organ hasar gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir.<sup>58</sup> Türklerde gösterilen otozomal dominant geçişli monojenik hipertansiyon tanımlanmış olup, erken dönemde ciddi hipertansiyon olmasına rağmen hipertansif retinopati gelişmemektedir.<sup>59</sup>

**-Böbrek tutulumu:** Persistan mikroalbuminüri, retinopati dahil erken hedef organ tutulumu için bir gösterge olarak kabul edilir.<sup>60</sup>

**-Kardiak tutulum:** Konsantrik sol ventriküler hipertrofisi olanlarda, daha ağır hipertansif retinopati formları görölme ihtimali fazladır.<sup>61</sup>

**-Tuza duyarlılık:** Tuza duyarlı hipertansiyon hastalarında retinopati görölme sıklığı, tuza dirençli hipertansiyon hastalarından daha sıktır.<sup>62</sup>

**-Tedaviye dirençli hipertansiyon:** Tedaviye dirençli hipertansiyonda, retina dahil olmak üzere, hedef organ hasarı görölme sıklığı artmaktadır.<sup>63</sup>



#### **2.1.3.4.3. Hipertansif Retinopati Patofizyolojisi:**

Hipertansiyonda gelişen retinal mikrovasküler değişiklikleri Tso ve ark.sıralı olmayan birbirleriyle kesişebilen dört ana fazda tanımlamışlardır.<sup>64</sup>

##### **2.1.3.4.3.1. Vazokonstrüktif Faz:**

Artmış kan basıncının, otopregülasyon mekanizmasına etki ederek arteriyoler tonusu artırdığı ve jeneralize arteriyoler daralmanın olduğu fazdır. Kısacası arteriyollerin hipertansiyona verdikleri primer cevaptır. Yaygın arteriyoler daralma, arteriyolosklerozun olmadığı damarlarda (gençlerde) belirgin olarak görülür. Arteriyoloskerozu olan kişilerde sklerotik olmayan bölgelerde bu daralma oluşur, sklerotik alanlarda ise fokal dilatasyon alanları gözlenir<sup>64</sup>. Vazokonstrüksiyonun asıl görüldüğü yer, prekapiller arteriyollerdir. Bundan dolayı ikinci ve üçüncü arteriyol dallarında görülür. Optik sinire yaklaştıkça görülme sıklığı azalır.<sup>65</sup> Klinikte fokal arteriyoler daralmayı tanımak, yaygın daralmaya nazaran daha kolaydır<sup>66</sup>

Wong ve ark. 2451 normotansif hastanın retinal çaplarını değerlendirerek hipertansiyon gelişim riskini öngörmeyi amaçlamışlardır. 10 yıllık takip sonrası arteriyovenöz oranların ve arteriyoler çapların daha düşük bulunduğu 721 hastada hipertansiyon geliştiğini göstermişlerdir.<sup>67</sup> Arteriyoler daralmanın hipertansiyon patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

##### **2.1.3.4.3.2. Sklerotik Faz:**

Persistan kan basıncı yüksekliklerinde, arteriyol duvarında tunika media hiperplazisi ve hyalin dejenerasyon sonucu sklerotik faz gelişebilir.<sup>64</sup> Klinik olarak jeneralize arteriyoler daralmayla ilgili olarak, arteriyovenöz (AV) çentiklenme, fokal arteriyoler daralma, arteriyoler ışık yansımada değişiklikler, arteriyoler dallanma açısında genişleme olarak karşımıza çıkar.<sup>68,69</sup>

#### **2.1.3.4.3.3. Eksudatif Faz:**

Kan basıncı artışı sonucu otoregülasyon bozulduğunda, arteriyollerde ortaya çıkan fokal dilatasyon segmentleri morfolojik olarak incelendiğinde endotelial hücre kaybı gösterilmiştir. Endotelial hücre tabakasında devamsızlık ve endotelial ayrılma sonucu kan retina bariyeri yıkılır, damar geçirgenliği artar.<sup>65</sup> Ashton ve ark. damar düz kas dejenerasyonu sonucu endotelial hücre nekrozu gelişmesiyle kan retina bariyerinin yıkıldığı hipotezini savunmaktadır.<sup>70,71</sup> Kincaid ve ark. hipertansiyonda artmış vazokonstrüktör ajanların arterlerde kıvrımlanma artışı yaparak türbulansı bozduğu ve endotelial hasara ve ayrılmaya yol açtığını belirtmektedir.<sup>72</sup> Arteriyol duvarında fibrinoid nekroz gelişmesiyle, arteriyol lümeni daralır, kan akımı etkileneceğinden iskemik komplikasyonlar eşlik eder.<sup>65,69-71</sup> Bu evrede yüzeysel sinir lifi tabakasında görülen, mum alevi şeklinde hemorajiler ve daha derin tabakalarda seyreden noktasal hemorajiler görülür.

Kan retina bariyeri bozulmasıyla, plazma lipoproteinleri, fosfolipidler, kolesterol ve trigliseridlerin damar dışına sızmasıyla sert eksudalar görülür. Aksoplazmik transport mekanizmasının aksamasıyla sinir lifi tabakasında iskeminin göstergesi olan, atılmış pamuk manzaraları (cotton wool spots) karşımıza çıkar.<sup>65,69-71</sup> Bu evre Keith –Wegener ve Barker sınıflamasına göre üçüncü evredir.<sup>11</sup> Optik disk ödeminin eşlik ettiği durumlarda dördüncü evre olarak değerlendirilir.

#### **2.1.3.4.3.4. Komplikasyon Fazı:**

Uzun süren hipertansiyon ve eşlik eden arteriyolosklerotik değişiklikler sonucu görülen arteriyoller tromboz, santral retinal arter veya dal tıkanıklıkları, santral retinal ven veya dal tıkanıklıkları, makroanevrizmalar, kistoid makuler ödem gibi komplikasyonlar bu fazda değerlendirilir.<sup>69</sup>

#### 2.1.3.4.4. Hipertansif Retinopati Sınıflandırılması:

İlk kez Keith ve ark. 1939 yılında, tedavi almayan sistemik arteriyel hipertansif hastalarda retinal lezyonlar tanımlanarak sınıflandırılmıştır. <sup>11</sup> (Tablo:2 )

#### **Tablo:2 Keith-Wagener –Barker Sınıflaması:**

Evre 1: Arteriyollerde hafif ile orta düzeyde daralma veya skleroz

Evre 2: Arteriyollerde orta ile ileri düzeyde daralama

Arteriyollerde lokal ve /veya yaygın daralama

Işık yansımada artma

Arteriyovenöz çaprazlaşma alanında değişiklikler

Evre 3: Arteriyovenöz çaprazlaşma alanında değişiklikler

Retina arteriyollerinde daralma ve fokal kasılmalar

Retina ödemi

Ham pamuk yamaları (Cotton wool spotlar )

Kanama alanları

Evre 4: Evre 3 bulgularına ek olarak papil ödemi



**Şekil:1: Evre 2 Hipertansif Retinopati: AV çentiklenme mevcut.**

**Scheie Sınıflaması:** 1953 yılında Scheie hipertansiyon (Tablo:3) ve arteriyosklerozu ayırarak 5 evrede sınıflandırmıştır<sup>73</sup>

**Tablo 3: Scheie Sınıflaması**

DERECE 0: Değişiklik yok

DERECE 1: Zorlukla saptanabilen arteriyol daralması

DERECE2: Fokal düzensizliklerle birlikte aşikar arteriyol daralması

DERECE 3: Derece 2 bulgularına ek olarak retinal kanama ve /veya eksudalar

DERECE 4: Derece 3 bulgularına ek olarak papil ödemi

Scheie tarafından arteriyosklerotik değişiklikler göz önüne alınarak yapılan sınıflama aşağıdaki gibidir.<sup>73</sup>(Tablo 4)

DERECE 0 :Normal

DERECE 1: Zorlukla saptanabilen ışık yansıması değişiklikleri

DERECE 2: Aşık olarak artmış ışık yansıması değişiklikleri

DERECE3:Arteriyollerde bakır tel görünümü (AV bası bulguları mevcut)

DERECE 4: Arteriyollerde gümüş tel görünümü (oldukça ciddi AV bası bulguları mevcut)

**Tablo 4: Arteriyosklerozaya göre Scheie Sınıflaması**

Son zamanlara kadar Keith ve ark. yaptığı sınıflama hipertansif retinopati sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılmakta idi. Evre 1 ve 2'yi ayırmada zorluk görülmesi,<sup>74</sup> kardiovasküler hastalık ve inme riskini değerlendirmede yetersiz olduğunun düşünülmesi nedeniyle günümüzde yeni ikili<sup>15</sup> ve üçlü<sup>75</sup> sınıflama önerileri yapılmıştır.

**Tablo 5: Hipertansiyonun süresine göre ikili sınıflama**

<b>Kronik hipertansiyona ait bulgular:</b> <sup>76-78</sup>	<b>Jeneralize arteriyoller daralmalar, AV çentiklenme</b>
<b>Akut hipertansiyona ait bulgular:</b> <sup>77</sup>	<b>Fokal arteriyoller daralmalar, retinal kanamalar, ham pamuk manzaraları, optik disk ödemi</b>

Hipertansif retinopatinin bulguları bize hipertansiyon süresi hakkında bilgi verebilir. Örneğin; jeneralize arteriyoller daralmalar, AV çentiklenme bulguları kronik hipertansiyonun göstergeleridir.<sup>76-78</sup> Retinada arteriyovenöz çaprazlaşmalarda damarlar ortak adventisya kılıfını paylaştıkları için bu bulgu ortaya çıkar. Arteriyovenöz çentiklenmenin tanısı çaprazlayan retinal venin, arterin iki tarafında da görünür, hatta görünmez hale gelmesiyle konur. Eğer akıma karşı direnç varsa daralmanın distalindeki vende genişleme ve kıvrımlanma artışı olabilir. Fokal arteriyoller daralmalar, retinal kanamalar, ham pamuk manzaraları, optik disk ödemi ise akut bir hipertansiyon atağı olabileceğini düşündürür.<sup>77</sup>

Beaver Dam Göz Çalışması'nın sonuçlarına göre retinal hemoraji, mikroanevrizma ve AV çentikleşmenin görüldüğü olgularda, 10 yıl içerisinde serebrovasküler olay geliştirme insidansı yüksek olarak bulunmuştur.<sup>79</sup>

**Tablo 6 : Hipertansif Retinopati'nin Wong ve Mitchell'e göre sistemik ilişkilerine ve mortaliteye göre sınıflandırılması<sup>3</sup>**

Evre	Tanımı	Sistemik ilişkisi:
<b>Hafif Hipertansif Retinopati:</b>	Aşağıdaki bulguların bir ya da daha fazlasının olması: *Jeneralize arteriyoler daralma *Fokal arteriyoler daralma *AV çentiklenme *Arteriyoler duvar opasitesi (gümüş tel manzarası)	Klinik inme, subklinik inme, koroner kalp hastalığı ve mortalite ile ılımlı risk
<b>Orta Dereceli Hipertansif Retinopati:</b>	1 ya da daha fazla retinal bulgu olması. *Kanama (blot,noktasal,alev şeklinde) *Mikroanevrizma *Ham pamuk manzarası *Sert eksuda	Klinik inme, subklinik inme, kardiovasküler mortalite ile kuvvetli ilişki
<b>Ağır Hipertansif Retinopati:</b>	Orta dereceli retinopati bulgularına ek olarak optik diskte şişme	Mortalite ile kuvvetli ilişki

#### **2.1.3.4.5. Hipertansif Retinopati Sınıflandırmasında Görüntüleme Yöntemleri:**

Retinal mikrovasküler değişiklikleri saptamada oftalmolojik muayenenin subjektif olduğu ve güvenilirliğin sınırlı olduğu kabul edilmektedir.<sup>74</sup> Direkt oftalmolojik muayenede gözlemciler arasında fark görüldüğü gibi, aynı gözleminin tekrar değerlendirmesinde bile farklar saptanabilmektedir. Retinal mikrovasküler değişikliklerin, özellikle jeneralize arteriyel daralma gibi erken retinopati bulgularının daha objektif yöntemlerle tanınmasına ihtiyaç duyulmuştur.

Wegener ark. retinal arteriyoler daralma miktarını değerlendirmek için, ya normal olgular ile hipertansif olguların direkt karşılaştırılmasının gerektiğini, ya da AV çap oranının hesaplanmasının gerektiğini öngörmüşlerdir.<sup>80</sup>

1960'lı ve 1970'li yıllarda yarı objektif yöntem olarak retinal fotoğraflama ve slayt projeksiyon sistemleri geliştirilmiştir.<sup>81-84</sup> Arteriyovenöz çap oranları ile kan

basıncı arasında ters bir korelasyon varlığı gösterilmiştir.<sup>85</sup> Sadece arteriyoller daralmadan ziyade, AV çap oranlarının ölçümü, refraktif hatalardan, kötü fotoğrafik odaklamadan, oküler ortam saydamlığından ve gözlemciler arası değişik ölçümlerden olabildiğince etkilenmemeyi sağlar.<sup>68,86</sup> Bu yöntemler, arterlerin ve venüllerin birlikte daraldığı ağır hipertansiyon durumlarında<sup>87</sup>, arteriyosklerozda gelişen segmenter dilatasyon durumlarında<sup>84</sup> anlamını yitirebilir.

Parr ve ark. kullandığı teknikte optik disk kenarından yarım disk çapı ile bir disk çapı arasındaki bölgedeki retinal arteriyollerin çapını değerlendirmişlerdir.<sup>88</sup> Houbbard ve ark. daha sonra Parr'ın yöntemi ile retinal venüllerin genişliğini değerlendirerek AV çap oranını hesaplamışlardır.<sup>89</sup> ARIC (Toplumda Ateroskleroz Riski) çalışmasına göre modifiye edilmiş Parr-Houbbard tekniğinin güvenilir ve duyarlı olduğu kabul edilmiştir.<sup>85</sup>

1980'lerin ortasında bilgisayar tabanlı mikrodansitometre ile görüntüleme yöntemleri geliştirilmiş ve retinal damar çaplarını değerlendirmede daha etkin olduğu kabul edilmiştir.<sup>90-96</sup> Bu yöntem hipertansif retinopati dışında, glokom,<sup>97</sup> diabetik retinopati<sup>98</sup> ve sistemik vasküler hastalıklarda<sup>99</sup> da kullanılmıştır.

Tüm bu yöntemlerde, postür, kan basıncı, kardiyak ritim ve otonom sinir sistem aktivitesi ile retinal damar çapları değiştiğinden, ölçüm için en uygun zamanın bilinmemektedir. Refraktif hatalar, glokom,<sup>100</sup> diabet<sup>101</sup> ve fundus pigmentasyonu,<sup>85</sup> yanlış hesaplamaya neden olabilir. Son olarak retinal damar çapı ile damar lümeni ve kan akımı arasındaki ilişki net değildir.

Tüm bu sebeplerden dolayı retinal damar çap ölçümlerinin kullanımı araştırmalarda pratik olsa dahi, populasyon taramaları için uygun olmadığı düşünülmektedir.<sup>64</sup>

Pache ve ark. hipertansif hastaların FFA'larını incelemiş ve (i) perifoveal interkapiller alan (PIA) (ii) foveal avasküler zon (FAZ) alanı (iii) kapiller akım hızı gibi parametreleri değerlendirmişlerdir. Hipertansif olgularda perifoveal kapiller ağ yoğunluğunun ve kapiller akım hızının azaldığı göstermişlerdir. Elde edilen parametreler ile (Keith sınıflamasına göre ) Evre 1 ile 2 arasında ve evre 3 ile 4 arasında anlamlı bir fark bulamadıklarından hipertansif retinopati bulgularını hafif ( evre 1 ve 2) ve ağır form (evre 3 ve 4) olarak ikiye ayırmışlardır.<sup>15</sup> Kutschbach ve

ark. da perifoveal kapiller akım hızının hipertansiflerde azaldığı sonucuna varmışlardır.<sup>102</sup>

### **2.1.3.5. Hipertansif Koroidopati:**

Koroidin vasküler yatağı bazı özellikleri ile retinadan farklıdır. Koroid vasküler yatağı (i) Sempatik sinirlerden zengindir. (ii) Kan akım otoregülasyonuna sahip değildir.(iii) Kan-oküler bariyeri yoktur.<sup>31</sup>

Malign arteriyel hipertansiyonda anjiotensin II, vasopressin, epinefrin gibi endojen vazokonstriktif (VK) maddeler artar ve koryokapiller damarlardan serbestçe koroidal interstiyel sıvısına sızar. Bu VK maddeler koroidal vazokonstriksiyon ve iskemi ile sonuçlanan bir süreci başlatırlar.<sup>31</sup> Koroidal lezyonlar, koroidal iskeminin retina pigment epiteline (RPE) ve retinaya etkilerinden dolayı gelişir.<sup>45</sup>

RPE iskemisi sonucu kan retina bariyeri yıkılır, koroidden subretinal boşluğa sıvı, protein ve diğer maddelerin sızıntısı sonucu seröz retina dekolmanları görülebilir. Özellikle maküla bölgesinde kistik değişikliklere sebep olabilir. Başlangıçta şeffaf olan subretinal sıvı, zamanla opaklaşarak eksudatif bir hale gelebilir.

Akut ciddi koroidal iskemi, koryokapillerde, üzerindeki RPE'de ve dış retina tabakalarında fokal nekroza yol açabilir.<sup>31</sup>

Koroidal vasküler skleroz, Elshnig incileri (fokal dejeneratif RPE alanları) ve yaygın yama şeklinde atrofik RPE alanları şeklinde görülür.<sup>69,103</sup> Akut hipertansif koroidopatinin sekelleri olarak kabul edilen lineer RPE değişiklikleri (Siegrist streaks) kötü prognostik faktörlerdendir.<sup>104</sup>

### **2.1.3.6. Hipertansif Optik Nöropati:**

Keith-Wegener-Barker sınıflamasına göre optik disk ödemi, 4.evre hipertansif retinopati ve malign hipertansiyonun bir kriteri olarak kabul edilir.<sup>11</sup> Çoğunlukla retinal hemorajiler ve eksudalarla beraber görülmesine karşın, hipertansif retinopatinin retina bulguları olmaksızın izole papillödem şeklinde görülebilir.<sup>11</sup>



Papillödem, sistemik hipertansiyona sekonder (i) iskemiye bağlı olarak, (ii) artmış kafa içi basıncı sonucu ve (iii) hipertansif retinopati/ensefalopati'nin bir parçası olarak karşımıza çıkabilir. Papillödem, hipertansiyon regülasyonu ile azalır, uzun süren vakalarda retinal sinir lifi kayıplarına yol açabilir.<sup>105</sup>

### **2.1.3.7. Sistemik Hipertansiyona İkincil Gelişen Bazı Göz Bulguları:**

#### **2.1.3.7.1. Retinal Ven Oklüzyonları:**

Lamina cribrosa seviyesinde santral veya hemisantral retinal ven tıkanıklığı şeklinde, veya AV çaprazlaşma yerlerinde arteriyosklerotik damarın altındaki vene bası yapması sonucu retinal ven dal tıkanıklıkları şeklinde görülür. Hastalar ani, ağrısız görme kaybıyla bize başvurur. İskemik ve non-iskemik tip olmak üzere iki tiptir. İskemik tip santral retinal ven oklüzyonları (SRVO), diabet, kardiovasküler hastalık ve arteriyel hipertansiyonla ilişkili olabilir. Non-iskemik SRVO ise belirgin olarak arteriyel hipertansiyonla ilişkilidir.<sup>106</sup> Non-iskemik tipin iskemik tipe dönüşme riski 6 ayda %9,4 iken, 18 ayda bu risk %12,6 'ya ulaşmaktadır. 65 yaş üzerinde bu risk belirgin olarak artmaktadır.<sup>107</sup> Non-perfüze retinal alanların varlığı, retinal ve iris neovaskülarizasyon, intraoküler hemoraji gelişimi açısından risk taşımaktadır. Gerekli olgularda retinal fotokoagülasyon tedavisi yapılmaktadır.

#### **2.1.3.7.2. Retinal Arter Makroanevrizmaları:**

Genellikle arteriyoller ağacın ilk üç dalında, sıklıkla üst temporal arterde ortaya çıkan, fokal anevrizmal dilatasyonlardır.<sup>108</sup> Makroanevrizmanın görüldüğü hastalar çoğunlukla hipertansifdir. Unilateralite sıktır. Makülayı etkilemediğinde asemptomatik olabilir. Makroanevrizma, FFA'da erken dönemde hiperfloresans gösterebilir veya hemoraji ve sert eksudanın blokajı nedeniyle görünmeyebilir. Eksudalarla, preretinal veya intravitreal hemorajilerle seyredebilir<sup>108</sup> Makroanevrizmada aktif sızıntı varlığında, lazer fotokoagülasyon denenebilir.

### **2.1.3.7.3. Arteritik Olmayan Ön iskemik Optik Nöropati:**

Non-arteritik ön iskemik optik nöropati (NAÖİON), kısa posterior silier arter oklüzyonu sonrası optik sinirin prelaminer veya laminer kısımlarının segmenter veya jeneralize iskemisi sonucu oluşur. Hipertansif hastalarda ani ve büyük bir kan basıncı azalması ön iskemik optik nöropati ve diğer vasküler olayları tetikleyebilir.<sup>45</sup> Bu yüzden ÖİON gelişen hastalar, genellikle sabah kalktıklarında görme düzeylerindeki azalmayı farkederler. Hipertansiflerde, majör risk faktörü hipertansiyondan ziyade hipotansiyon olabilir.<sup>27</sup> Tek taraflı, ağrısız optik disk şişmesinin takiben disk solukluğu ve geri-dönüşümsüz görme kaybı ile seyreder. Semptomlar arasında altitudinal görme alan defektleri veya santral skotom görülebilir. Görme keskinliği hastaların üçte birinde normal veya hafif azalmıştır.

### **2.1.3.7.4. Kranial Sinir Felçleri:**

Sistemik hipertansiyon, akut semptomatik diplopiye<sup>109</sup> yol açabilen üçüncü, dördüncü, altıncı ve yedinci kranial sinir felçlerine neden olabilir.

## **2.2 .OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ (OKT)**

1991 yılında Huang ve ark. tarafından Optik Koherens Tomografi, mikrometre düzeyindeki çözünürlük ile dokunun çapraz-kesitsel görüntüsünü elde eden, biomedikal doku görüntüleme tekniği olarak tanımlanmıştır.<sup>111,112</sup> Retina ve optik sinir başı hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ultrasonda görüntü almak için ses dalgaları kullanılırken, OKT'de ışık kullanılmaktadır. OKT'de düşük uyumlu interferometri (Michealson interferometrisi)<sup>113</sup> aracılığıyla geriye yansıyan ışık dalga derinlik çözünürlüğü ölçülür.

OKT'de kızıl ötesine yakın 820 nm aşırı ayınlatici diod lazer kullanılmaktadır.<sup>111,112,114</sup> Bu lazer ışını fundusa gönderilirken, yarı geçirgen aynadan geçer ve ikiye ayrılır. İlk demet (prob ışını) göze girer, ikinci demet ise (referans ışın)

retinal yapıların kalınlığı ve yansıtıcılığına göre geri döner. İki ışın fotodedektör içinden geçirilerek karşılaştırılır.

Optik koherens tomografide iki temel tarama şekli vardır: Çizgisel ve halkasal tarama. Bu taramaların her biri tek noktasal A taramadır. A tarama serisi ile elde edilen bilgi retinanın çapraz kesitidir ve B tarama olarak bilinir. Retinanın iki boyutlu haritası çıkartılmış olur. Retina katmanlarının özelliğine göre yansıyan ışık miktarına göre değişik bir renk skalası ortaya çıkmaktadır. Örneğin retina sinir lifi tabakası (RSLT) ve retina pigment epitel tabakası hiperreflektiftir ve kırmızı renkte görünürler. Daha az reflektif tabaklar yeşil, çok düşük yansıtıcılığı olanlar (hiporeflektif) ise mavi-siyah görülür.

İlk üretilen OKT-1 boyut olarak daha büyük olup, elde edilen taramaların aksiyel çözünürlüğü 10 mikron civarındadır. OKT-1 üzerinde yapılan değişiklikler ile OKT-2'ye dönüştürülmüştür. OKT-2'de çözünürlük 10-20 mikron arasındadır. Daha sonra geliştirilen OKT-3'de aksiyel çözünürlük 8-10 mikron iken transvers çözünürlük 20 mikrondur. Farklı optik dansitelerdeki doku içerisindeki tabakaları birbirinden ayırabilir ve bu sayede retinanın tüm katlarını ayırt edebiliriz. Retina sinir lifi ve maküla kalınlıklarını değerlendirebiliriz. OKT-1 ve 2 'de RSLT taramasında 3 ölçüm yapılarak ortalaması alınmaktaydı. OKT-3 ile otomatik olarak 3 ölçüm yapılarak, ortalaması verilmektedir. Bu cihaz ile 128-768 adet aksiyel kesit alınabilir. Her kesit 2 mm derinlikte 1024 noktasal veri içerir. Sistemde 19 tarama ve 18 analiz protokolu mevcuttur. Elde edilen imajlar arşivlenebilir ve renkli olarak yazdırılabilir.

OKT'de normal retinal yapıda, arka hyaloid çoğunlukla ince ve hafif yansıtıcı çizgi olarak görülür. Retinaya yapışık olabilir. Bu vitreus hattının hemen ardında reflektif RSLT görülür. OKT ile RSLT kantitatif olarak ölçülebilir.<sup>115,116</sup> Fotoreseptörler, retina pigment epitelinin önünde zayıf reflektif bir bant olarak görülür. Maküla ortasında fovea bir çukurluk olarak görülür ve foveada fotoreseptör bandı daha kalındır. Bruch membranı ve koryokapillerler az yansıtıcı tek bir bant şeklinde izlenir.

OKT, glokom tanısı ve progresyon takibi açısından önemli olduğu kadar retinal hastalıklarda da oldukça faydalıdır. Kistoid maküler ödem,<sup>117</sup> epiretinal membran, maküler hol,<sup>118</sup> santral seröz koryoretinopati,<sup>119</sup> yaşa bağlı maküla dejenerasyonu<sup>120</sup> tanısında ve takibinde OKT'den yararlanılır.

OKT verileri ile histopatolojik bulgular arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir.<sup>121,122</sup> Farklı hekimler tarafından yapılan OKT ölçümlerinin sonuçlarının benzer olduğu gözlenmiştir.<sup>123-125</sup>

OKT-3'ün avantajları arasında referans düzleme ihtiyaç göstermemesi, yüksek tekrarlanabilirliğe sahip olması, gözün refraksiyonundan, aksiyel uzunluğundan ve nukleer sklerozundan etkilenmemesi sayılabilir. OKT kullanılırken, tarama işlemi OKT görüntüleme ekranı içinde merkezlenmelidir. Geri yansıyan ışık sinyalinin kalitesi 0'dan 10'a doğru değerlendirilir. Sinyal gücü, OKT görüntüsünün altındaki kutucukta görülmektedir ve 6'nın altında ise işlem tekrarlanarak daha iyi bir görüntü elde edilmelidir.

### **2.3. RETİNA:**

Retina, retina pigment epitel ve 9 tabakalı nörosensoryel tabakadan oluşur.

Retina:

- 1- Retina pigment epiteli:
- 2- Nörosensöryel tabaka:
  - Fotoreseptörler
  - Dış Limitan membran
  - Dış nükleer tabaka
  - Dış pleksiform tabaka
  - İç nükleer tabaka
  - İç pleksiform tabaka
  - Ganglion hücre tabaka
  - Sinir lifi tabakası**
  - İç limitan membran

### 2.3.1. RETİNA SİNİR LİFİ TABAKASI:

Retinanın her yanından optik diske doğru ilerleyen ortalama 1.2 milyon ganglion hücre aksonundan oluşur.<sup>126</sup> Bunlar korpus genikulatum lateralede sonlanır. Retinanın her yanından ganglion hücre aksonları makülada düz çizgi şeklinde seyrederek ve optik diskin temporalinden giriş yapar. Temporalde aksonlar maküla çevresinden ark şeklinde dolanarak optik diske alt ve üst kutuptan girerken, nazalde ise yelpaze şeklinde toplanarak seyrederek ve nazalden giriş yapar. Burada retina arter ve veni, ayrıca, retina beslenmesinde rolü olan astrositler, mikroglialar ve oligodendrositler de damar etrafında kümeleşmiş olarak bulunur. Embriyogenez sırasında optik sinir myelinizasyonu lamina cribrosada sonlandığı için normalde retinada aksonlar myelinsizdir ve optik diskten geçtikten sonra myelinize olurlar. Seyrek olmayarak bazı insanlarda retinada myelinize lifler görülebilir. Sinir lifleri, yansıma özelliğinden dolayı iyi bir muayene ile, özellikle kırmızıdan yoksun ışıkta görülebilir ve sinir lifi kaybı tespit edilebilir.

Sinir lifinin yapısı Dr. Takeo Iwamoto tarafından tanımlanmıştır ve ortalama 0.6-2 mikron metre çapındadır. Her lif aksolemma olarak adlandırılan plazma zarına sahiptir. Akson stoplazması, mikrotübül, mikrofilament, mitokondri ve aksonal transportan sorumlu kesecikler içerir. Retinal sinir lifini oluşturan aksonlar, nöral bağlantının anatomik yapısını temsil eder.

Membranlarının özellikleri retinadan primer görsel nukleuslara rejeneratif sinyal transferine olanak sağlar. Sinyal hızı, çapı ve myelinli fazla olanlar aksonlarda fazladır. Sinyal iletim hızı retinadaki büyük ve myelinli aksonlarda yaklaşık 20m/sn iken, küçük, myelinsiz aksonlarda 1 m/sn kadardır. Ortograd aksoplazmik transport (gözden beyine) günde 0.5-3.0 mm olacak şekilde ilerleyen yavaş formu ve günde 200-1000 mm hızda olan hızlı formu vardır. Retrograd transport ise (beyinden göze) orta hızda olur.<sup>127</sup>

Kırmızıdan yoksun fotoğraflarda retinal sinir lifi görülebildiği gibi, retinal sinir lifi kalınlık ölçümü için değişik birkaç yöntem vardır.

-Konfokal tarama lazer oftalmoskopi : Ticari adı Heidelberg Retinal Tomografi (HRT) olarak bilinir. 32 koronal kesitte optik siniri inceleyerek üç boyutlu bir görüntü elde edilir. HRT ile disk alanı, çukurluk/disk oranı, çukurluk şekli, rim alanı hakkında

bilgi sahibi olabildiğimiz gibi RSLT kesitsel alanı ve ortalama RSLT kalınlığını değerlendirebiliriz. HRT glokom için tarama, tanı ve progresyon değerlendirilmesi için kullanılır.<sup>128</sup>

-Scanning Lazer Polarimetri (SLP): Retinal ganglion hücre aksonlarının çift-kırılım özelliğinden yararlanarak, RSLT ölçümünü non-invaziv objektif bir şekilde elde etmemizi sağlar.<sup>128</sup>

-OKT: Kıızıl ötesine yakın 820 nm aşırı ayınlatici diod lazer ışınını fundusa gönderilir. Bu ışın yarı geçirgen aynadan geçerek ikiye ayrılır. İlk demet (prob ışını) göze girer, ikinci demet ise (referans ışın) retinal yapıların kalınlığı ve yansıtıcılığına göre geri döner. İki ışın fotodedektör içinden geçirilerek karşılaştırılır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM:**

Bu kesitsel çalışma Eylül 2007 –Ağustos 2008 tarihleri arasında Kocaeli üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları ve Kardiyoloji Anabilim Dalları tarafından yapıldı. Çalışmamız Helsinki bildirgesinde belirtilen kurallara uygun olarak ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yürütüldü. Araştırmaya katılan her gönüllüye, çalışma hakkında sözlü bilgi vermenin yanında, çalışmaya kendi rızalarıyla katıldıklarını belirten aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı. Çalışmaya Kardiyoloji bölümünden takipli, 45 yaş üzeri, 115 sistemik hipertansif hasta dahil edildi. Hipertansif hastaların 89'unun 24 saatlik kan basıncı takibi sonuçları elimize ulaştı. Kontrol grubu olarak göz polikliniğimize gelen, yine 45 yaş üzeri herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 123 sağlıklı birey çalışmaya alındı.

Her olguya polikliniğimizde ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Snellen eşeliyle düzeltilmiş görme keskinlikleri değerlendirildi. Pnömatik tonometre (Topcon CT-80) ile göz içi basınçları ölçüldü. Yarıklı lamba biomikroskobu ile ön segment değerlendirildi. %2.5 lik fenilefrin ve %0.5 tropikamid damla ile pupilla dilatasyonu sağlandı. Göz dibi muayenesi + 90 dioptri lens kullanılarak indirekt biomikroskop ile yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri 0,8 ve üzeri olan, refraksiyon kusurları +3,0 D ile -3,0 D arasında olan, göz içi basınçları 21 mHg'nın altında ve stereoskopik muayene ile c/d oranları 0,5'in altında olan hastalar çalışmaya dahil edildi

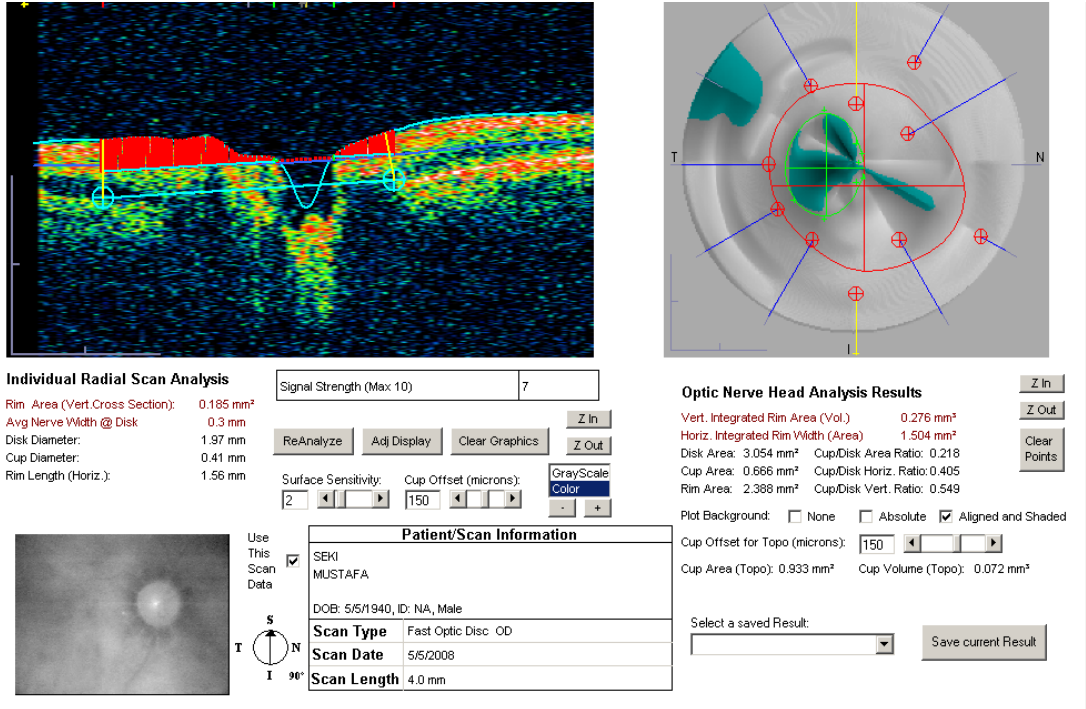
Retinal sinir lifi tabakasında incelmeye yol açacak sistemik/oküler hastalığı olanlar, geçirilmiş ven tıkanıklıkları, makroanevrizma, yaşa bağlı maküla dejeneransı gibi maküla hastalığı olanlar ve geçirilmiş göz cerrahisi hikayesi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.1. OKT 3 ÖLÇÜMLERİ:**

Tüm vakaların Optik Koherens Tomografi (OKT model 3000, Carl Zeiss Meditec Version 3.0 Dublin .CA.USA) ile optik disk, maküler kalınlık ve RSLT (retinal sinir lifi tabakası) kalınlık ölçümleri yapıldı.

### 3.1.1. OPTİK SİNİR BAŞI ÖLÇÜMÜ:

Çalışmamızda 6 adet radial taramadan oluşan, hızlı mod optik sinir başı (OSB) tarama (fast optic disk) kullanıldı. OKT ile yapılan optik sinir başı analizinde, elde edilen kesitlerde, retina pigment epitelinin bittiği yer otomatik olarak diskin sınırının bittiği yer olarak kabul edilmiştir. Optik sinir başı analiz protokolü ile bazı parametreler hesaplanarak çalışmamızda kullanıldı. Bu parametreler: disk alanı, çukurluk alanı, rim alanı, çukurluk/disk alanı, çukurluk/disk yatay ve dikey oranlarıdır. OKT ile elde edilen OSB ölçümleri şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2:Hipertansif bir olgunun OKT ile OSB tarama sonuçları

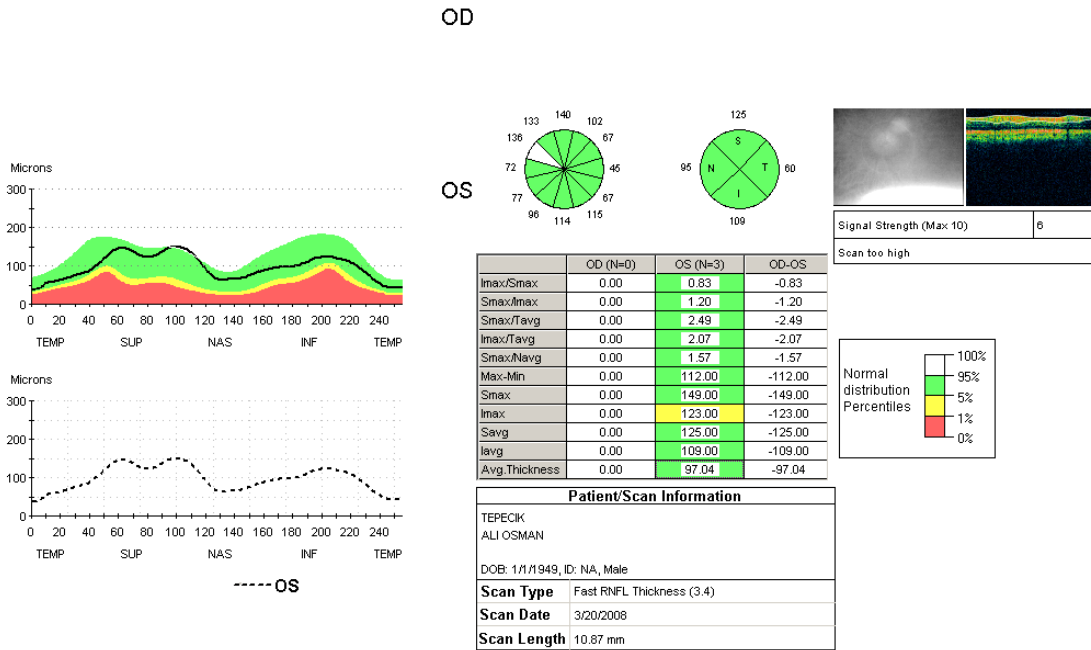
### 3.1.2. RSLT KALINLIK ÖLÇÜMÜ:

Çalışmamızda RSLT ölçümü için hızlı mod ölçüm (Fast RNFL ) kullanıldı. 3,4 mm çapında bir çember üzerinden, her biri 256 adet A taramadan oluşan, 3 adet ardışık ölçüm yapıldı. 3.4 mm.lik çemberin tam ortasına optik disk gelecek şekilde



ayarlandı. RSLT hiper-reflektif olduğu için kırmızı renkte görülmektedir. İç limitan membran ise beyaz renkte görülmektedir.

OKT 3 yazılım programı ile parapapiller RSLT kalınlık parametreleri oluşturuldu. Kullanılan RSLT parametreleri; ortalama kalınlık (360 derece ölçüm), üst kadran kalınlığı (46-135 derece), nazal kadran kalınlığı (136-225 derece), alt kadran kalınlığı (226-315 derece), temporal kadran kalınlığı (316-45 derece) idi.



**Şekil 3:** Hipertansif bir olgumuzun RSLT kalınlık parametreleri

### 3.1.3. MAKÜLA KALINLIK VE HACİM ÖLÇÜMÜ:

Tüm hastalarda makülayı değerlendirmek için hızlı mod maküler kalınlık (fast macular thickness) ölçümü kullanıldı. Merkezi foveadan geçmek üzere, her biri arasında 30 derece açı olan 6 radial tarama uygulandı. Ölçümler analiz edilerek maküler kalınlık haritası çıkartıldı. OKT maküler haritasında maküla, iç içe geçmiş 3 halka ile 3'e bölünmüştür. Haritadaki merkez 1 mm.lik alan foveal alan olarak, hemen dışındaki 3 mm.çaplı halka iç makülayı, en dıştaki 6 mm.çaplı halka ise dış makülayı gösterir. İç ve dış halkalar iki diagonal çizgi ile bölünerek, iç ve dış halkalarda 8 alan, santral halka ile toplam 9 maküler alan değerlendirilir. Çalışmamızda kullandığımız parametreler; foveal kalınlık, temporal iç maküler

kalınlık, üst iç maküler kalınlık, nazal iç maküler kalınlık, alt iç maküler kalınlık, temporal dış maküler kalınlık, üst dış maküler kalınlık, nazal dış maküler kalınlık, alt dış maküler kalınlık, fovea hacmi, temporal iç maküla hacmi, üst iç maküla hacmi, nazal iç maküla hacmi, alt iç maküla hacmi, temporal dış maküla hacmi, üst dış maküla hacmi, nazal dış maküla hacmi, alt iç maküla hacmi, 1-3 mm halkalar arasındaki maküla kalınlığı, 1-6 mm halkalar arasındaki maküla kalınlığı ve total maküla hacmi idi.

1-3 mm.'deki maküla kalınlığı; üst iç maküla kalınlığı, alt iç maküla kalınlığı, nazal iç maküla kalınlığı ve temporal iç maküla kalınlığının matematiksel ortalaması alınarak hesaplandı.

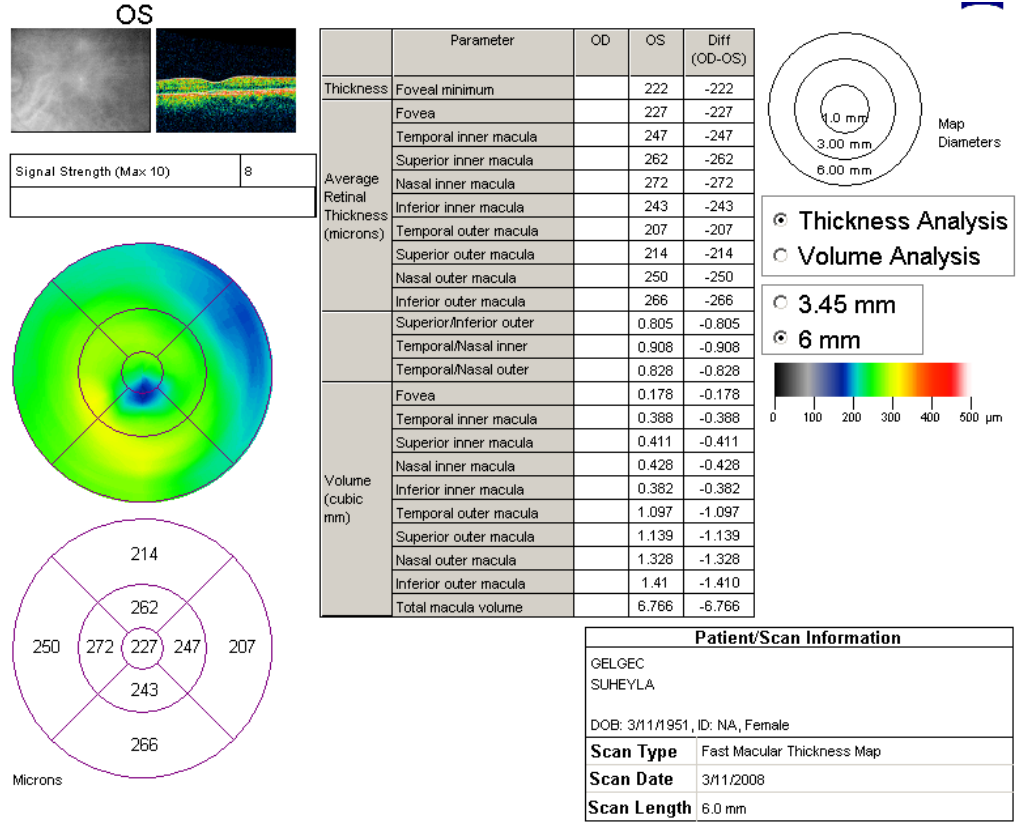
1-6 mm'deki maküla kalınlığı ise literatürde belirtilen ve maküler kalınlık haritasının orantılı dağılımını temel alan aşağıdaki formüle göre hesaplandı.<sup>129</sup> Ortalama maküla kalınlığı (0-6 mm) ise, total maküler hacmin 9  $\pi$ 'ye ( $\pi=3,14$ ) bölünmesiyle elde edildi.

Ortalama maküla kalınlığı (1-6mm)=[Ortalama maküla kalınlığı (0-6 mm)-(Santral 1 mm fovea kalınlığı/36)] $\times$ 36/35

### 3.2. AMBULATUAR KAN BASINCI İZLEMİ (AKBİ):

Çalışmaya alınan sistemik hipertansiyon hastalarının, 24 saatlik kayıt yapan, taşınabilir (Spacelabs Medical Ambulatuvar Blood Pressure Monitor Model no: 90207) cihaz ile, 24:00 ile 08:00 saatleri arasında 30 dakikalık, 08:00 ile 24:00 saatleri arasında 15 dakikalık aralıklarla tansiyon ölçümleri yapıldı.

Tüm hastaların kan basıncı izlemi, iş günlerinde yapıldı ve hastalara rutin yaptıkları işleri yapmaya devam etmeleri söylendi. Gece ölçümlerinde, gündüz alınan ortalama sistolik ve diastolik basınç ölçümlerinin en az %10 'u kadar bir düşüş gösteren hastalar dippers, bu düşüş %10'dan az olanlar non-dippers olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda Go KB 'nda %20'den fazla düşüş olmadığı için ekstrem dippers grubumuz bulunmamaktadır.



Şekil 4: OKT ile elde edilen maküler kalınlık haritası

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

Çalışmamızda 115 hipertansif hastanın 225 gözünün, 123 sağlıklı bireyin 234 gözünün istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Tüm olguların yaşları, hipertansif olguların hastalık süreleri, OKT ile yapılan RSLT, optik sinir ve maküla ölçümleri ve 24 saatlik ölçülen ambulatuar kan basıncı ölçümleri “ortalama  $\pm$  standart sapma (SD)” şeklinde ifade edildi. Elde edilen veriler Student t testi ile karşılaştırıldı. Grupların cinsiyet açısından dağılımları Ki-kare testi ile değerlendirildi.

Ambulatuar kan basıncı ölçümlerine göre, dipper ve non-dipper gruplarına ayrılan hastalar, birbirleriyle student t testi ile karşılaştırıldılar.

RSLT, OSB ve maküla ölçümlerinin kan basıncı ölçümleri ile korelasyonu Pearson katsayısı ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r) 0,00-0,25 aralığında ise zayıf korelasyon; 0,25-0,49 aralığında ise orta dereceli korelasyon; 0,50-0,74 aralığında ise güçlü korelasyon; 0,75-1,00 aralığında ise çok güçlü derecede korelasyonu göstermektedir.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR:

Çalışmamıza sistemik hipertansiyonu olan 79 kadın, 36 erkek olmak üzere 115 hastanın toplam 225 gözü dahil edildi. 115 hastanın 5'inin, diğer gözlerinde geçirilmiş ven dal tıkanıklıkları ve yoğun katarakt olması sebebiyle tek gözleri çalışmaya alındı. Sistemik hipertansif hastaların fundus muayenelerinde, Keith sınıflamasına göre Evre 3 ve 4 hipertansif retinopati bulgularına rastlanmadı. Kontrol grubu olarak 76 kadın, 47 erkek olmak üzere 123 hastanın 234 gözü dahil edildi. Kontrol grubundaki 12 hastanın çalışma şartlarına uymayan gözleri çalışma dışı bırakıldı. Sistemik hipertansif olguların hastalık süresi (1 – 35 yıl arasında) ortalama  $6,96 \pm 0,46$  SE (Standart Error) yıl ; ortalama yaşı  $56,24 \pm 7,18$ ; kontrol grubunun ortalama yaşı  $55,02 \pm 6,77$  idi. Gruplar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 7) Çalışmaya alınan hipertansif hastaların, 89'unun 24 saatlik kan basıncı ölçüm sonuçları elimize ulaştı.

**Tablo 7: Olguların demografik özellikleri:**

	<b>Sistemik hipertansif (n:115)</b>	<b>Kontrol (n:123)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	<b><math>56,24 \pm 7,18</math></b>	<b><math>55,02 \pm 6,77</math></b>	<b>0,179</b>
<b>Cinsiyet</b>			<b>0,163</b>
<b>Kadın</b>	<b>79</b>	<b>76</b>	
<b>Erkek</b>	<b>36</b>	<b>47</b>	

Hipertansif olgularda ortalama disk alanı  $2,53 \pm 0,44$  mm<sup>2</sup> iken, kontrol grubunda  $2,61 \pm 0,48$  mm<sup>2</sup> olarak bulundu. Hipertansif olgularda OSB çukurluk alanı  $0,74 \pm 0,52$  mm<sup>2</sup>, rim alanı  $1,79 \pm 0,42$  mm<sup>2</sup>, çukurluk /disk oranı  $0,28 \pm 0,15$ , çukurluk

/disk yatay oranı  $0,53 \pm 0,16$ , çukurluk/disk dikey oranı  $0,60 \pm 1,84$  olarak saptandı. Kontrol grubunda ise OSB çukurluk alanı  $0,64 \pm 0,39 \text{ mm}^2$ , rim alanı  $1,97 \pm 0,51 \text{ mm}^2$ , çukurluk /disk oranı  $0,24 \pm 0,15$ , çukurluk /disk yatay oranı  $0,48 \pm 0,18$ , çukurluk/disk dikey oranı  $0,45 \pm 0,16$  olarak bulundu.

Hipertansif olgularda, OSB parametrelerinden çukurluk alanı, c/d alan oranı ve c/d horizontal oranı, kontrol grubuna göre daha geniş bulunurken ( $p < 0,05$ ), rim alanı daha dar olarak bulundu ( $p < 0,05$ ). İki grup arasında disk alanı ve c/d vertikal oran arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). (Tablo 8)

**Tablo 8 : OKT ile edilen OSB parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması**

	<b>Hipertansif olgular (n:225)</b>	<b>Kontrol grubu (n:234)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Disk alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>2,53 ± 0,44</b>	<b>2,61 ± 0,48</b>	<b>0,055</b>
<b>Çukurluk alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>0,74 ± 0,52</b>	<b>0,64 ± 0,39</b>	<b>0,024*</b>
<b>Rim alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>1,79 ± 0,42</b>	<b>1,97 ± 0,51</b>	<b>0,000*</b>
<b>c/d alan oranı</b>	<b>0,28 ± 0,15</b>	<b>0,24 ± 0,15</b>	<b>0,017*</b>
<b>c/d yatay oranı</b>	<b>0,53 ± 0,16</b>	<b>0,48 ± 0,18</b>	<b>0,003*</b>
<b>c/d dikey oranı</b>	<b>0,60 ± 1,84</b>	<b>0,45 ± 0,16</b>	<b>0,198</b>

c/d : çukurluk/disk

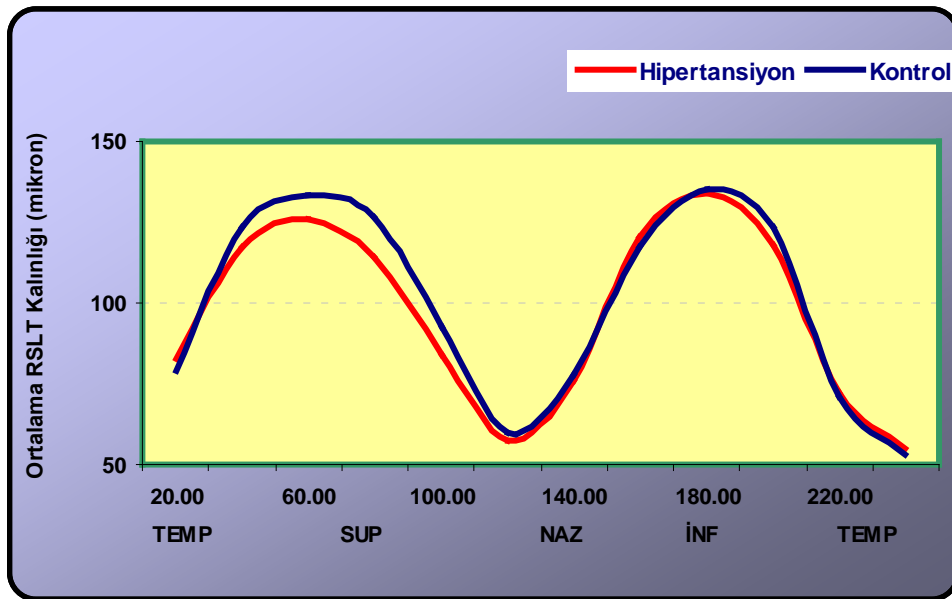
Hipertansif olgularda ortalama RSLT  $96,42 \pm 12,14 \mu$  (mikron) iken, kontrol grubunda  $99,79 \pm 11,03 \mu$  idi. Hipertansif olgularda üst kadran RSLT  $119,38 \pm 20,76 \mu$ , nazal kadran  $76,66 \pm 18,87 \mu$ , alt kadran  $123,63 \pm 20,43 \mu$ , temporal kadran ise  $66,16 \pm 12,20 \mu$  olarak ölçüldü. Kontrol grubunda üst kadran RSLT  $126,46 \pm 11,73 \mu$ , nazal kadran  $77,63 \pm 17,87 \mu$ , alt kadran  $125,47 \pm 20,12 \mu$ , temporal kadran ise  $66,77 \pm 12,46 \mu$  olarak saptandı.

Hipertansif hastalarda RSLT ölçümlerinde ortalama ve tüm kadranda, kontrol grubuna göre incelme saptanmış olup, bu incelmanın ortalama değer ve üst kadranda istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0,05$ ) olduğu görülmüştür. (Tablo 9) (Şekil 5)

**Tablo 9: RSLT değerlerinin hipertansif ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması:**

RSLT	Hipertansif olgular (n:225)	Kontrol grubu (n:234)	P değeri
Ort.RSLT ( $\mu$ )	96,42 $\pm$ 12,14	99,79 $\pm$ 11,03	0,002*
Üst kadran ( $\mu$ )	119,38 $\pm$ 20,76	126,46 $\pm$ 11,73	0,000*
Nazal kadran ( $\mu$ )	76,66 $\pm$ 18,87	77,63 $\pm$ 17,87	0,573
Alt kadran( $\mu$ )	123,63 $\pm$ 20,43	125,47 $\pm$ 20,12	0,333
Temporal kadran( $\mu$ )	66,16 $\pm$ 12,20	66,77 $\pm$ 12,46	0,595

Hipertansif hastalarda 1-3 mm.'deki maküla kalınlığı  $252 \pm 21,02 \mu$ , 1-6 mm.'deki maküla kalınlığı  $234,04 \pm 18,35 \mu$ , total maküler hacim  $6,60 \pm 0,51 \text{ mm}^3$  bulundu. Kontrol grubunda 1-3 mm.'deki maküla kalınlığı  $269 \pm 22,02 \mu$ , 1-6 mm.'deki maküla kalınlığı  $246,31 \pm 15,12 \mu$ , total maküler hacim  $6,93 \pm 0,42 \text{ mm}^3$  olarak saptandı (Tablo 10). Hipertansif olgularda 1-3 ve 1-6 mm.deki maküla kalınlığı incelmış, total maküla hacmi ise azalmış olarak bulundu ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 5: Ortalama RSLT kalınlığının hipertansif olgular ile kontrol grubunda dağılım grafiği**

**Tablo 10: OKT ile elde edilen maküla verilerinin karşılaştırılması**

<b>Maküla</b>	<b>Hipertansif olgular (n:225)</b>	<b>Kontrol grubu (n:234)</b>	<b>P değeri</b>
<b>1-3mm.kalınlık(<math>\mu</math>)</b>	<b>252 <math>\pm</math> 21,02</b>	<b>269<math>\pm</math>22.02</b>	<b>0,000*</b>
<b>1-6 mm kalınlık (<math>\mu</math>)</b>	<b>234,04 <math>\pm</math> 18,35</b>	<b>246,31 <math>\pm</math> 15,12</b>	<b>0,000*</b>
<b>Total maküler hacim(mm<sup>3</sup>)</b>	<b>6,60 <math>\pm</math> 0,51</b>	<b>6,93<math>\pm</math> 0,42</b>	<b>0,000*</b>

Hipertansif hastalar, 24 saatlik AKBİ'deki gece ortalama KB düşüşlerine göre dipper (7 hasta, 14 göz) ve non-dipper (82 hasta, 163 göz) olarak ikiye ayrıldılar. İki grup AKBİ ve OKT bulguları açısından karşılaştırıldı.

Dipper grubunun ortalama hastalık süresi 6,42 $\pm$ 0,97 (SE) yıl iken, non-dipper grubunun ortalama hastalık süresi 7,00  $\pm$  0,49 (SE) yıl olarak bulundu (p>0,05) . Dipper grubunda ortalama sistolik kan basıncı 117,28  $\pm$  8,60 mmHg, ortalama diastolik KB 71,28  $\pm$  5,28 mmHg, ortalama gündüz (saat 06:00-18:00 arası ) sistolik KB 124,00  $\pm$  7,86 mmHg, ortalama gündüz diastolik KB 78,00  $\pm$  7,86 mmHg, gece (saat 18:00-06:00 arası ) ölçülen minimum sistolik KB 86,28  $\pm$  9,63 mmHg, ortalama gece sistolik KB 95,14  $\pm$  34,33 mmHg, gece ölçülen maksimum KB 136,14  $\pm$  6,95 mmHg, gece ölçülen minimum diastolik KB 44,71  $\pm$  3,26 mmHg, gece ölçülen ortalama diastolik KB 65,28  $\pm$  5,04 mmHg, gece ölçülen maksimum diastolik KB 92,85  $\pm$  4,55 mmHg idi. (Tablo 11)

Non-dipper grubunda ise ortalama sistolik kan basıncı 125,98  $\pm$  14,23 mmHg, ortalama diastolik KB 75,80  $\pm$  9,69 mmHg, ortalama gündüz (saat 06:00-18:00 arası) sistolik KB 123,06  $\pm$  25,87 mmHg, ortalama gündüz diastolik KB 77,16  $\pm$  13,12 mmHg, gece (saat 18:00-06:00 arası ) ölçülen minimum sistolik KB 103,34  $\pm$  17,12 mmHg, ortalama gece sistolik KB 123,00  $\pm$  19,31 mmHg, gece ölçülen maksimum

KB  $147,75 \pm 26,64$  mmHg, gece ölçülen minimum diastolik KB  $55,52 \pm 11,42$  mmHg, gece ölçülen ortalama diastolik KB  $73,28 \pm 12,35$  mmHg, gece ölçülen maksimum diastolik KB  $95,56 \pm 14,44$  mmHg idi. Gece maksimum diastolik KB ve gündüz ortalama sistolik KB dışındaki KB ölçümleri açısından dipper ve non-dipper grupları arasında anlamlı derece fark mevcuttu.

**Tablo 11 :Dipper ve non-dipper gruplarının karşılaştırılması :**

	Dipper (n:7)	Non-dipper (n:82)	P değeri
Ort.sist.B (mmHg)	$117,28 \pm 8,60$	$125,98 \pm 14,23$	<b>0,026*</b>
Ort.diast.B	$71,28 \pm 5,28$	$75,80 \pm 9,69$	<b>0,010*</b>
Gün.ort.sist.B	$124,00 \pm 7,86$	$123,06 \pm 25,87$	<b>0,894</b>
Gün.ort.diast. B	$78,00 \pm 7,86$	$77,16 \pm 13,12$	<b>0,000*</b>
Gecemin.sistB	$86,28 \pm 9,63$	$103,34 \pm 17,12$	<b>0,000*</b>
Gece ort.sist B	$95,14 \pm 34,33$	$123,00 \pm 19,31$	<b>0,009*</b>
Gec.max.sistB	$136,14 \pm 6,95$	$147,75 \pm 26,64$	<b>0,000*</b>
Gec.dias.min.B	$44,71 \pm 3,26$	$55,52 \pm 11,42$	<b>0,000*</b>
Gec.ort.dis.B	$65,28 \pm 5,04$	$73,28 \pm 12,35$	<b>0,000*</b>
Gece.max.dias.B	$92,85 \pm 4,55$	$95,56 \pm 14,44$	<b>0,111</b>
HT Süre (yıl)	$6,42 \pm 0,97$ (SE)	$7,00 \pm 0,49$ (SE)	<b>0,736</b>

Dipper grubunda OSB disk alanı  $2,52 \pm 0,64$   $\mu$ , çukurluk alanı  $0,75 \pm 0,50$   $\mu$ ; rim alanı  $1,77 \pm 0,41$   $\mu$ , çukurluk /disk oranı  $0,27 \pm 0,16$ , çukurluk /disk yatay oranı  $0,53 \pm 0,18$ , çukurluk/disk dikey oranı  $0,45 \pm 0,15$  olarak bulundu.

Non-dipper grubunda OSB disk alanı  $2,55 \pm 0,40$   $\mu$ m, çukurluk alanı  $0,73 \pm 0,49$   $\mu$ m; rim alanı  $1,81 \pm 0,42$   $\mu$ m, çukurluk /disk oranı  $0,28 \pm 0,15$ , çukurluk /disk yatay oranı  $0,53 \pm 0,15$ , çukurluk/disk dikey oranı  $0,65 \pm 2,16$  olarak bulundu.(Tablo 12) .Dipper ve non-dipper grubunda OKT ile OSB ölçümleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.( $p > 0,05$ )

Dipper gruplarında ortalama RSLT  $95,91 \pm 10,75$   $\mu$ , üst kadran RSLT  $118,35 \pm 19,30$   $\mu$ , nazal kadran  $78 \pm 20,68$   $\mu$ , alt kadran  $118,71 \pm 15,69$   $\mu$ , temporal kadran ise  $68,42 \pm 10,11$   $\mu$  olarak ölçüldü. Non-dipper grubunda ortalama RSLT  $96,72 \pm 12,41$   $\mu$ , üst kadran RSLT  $119,63 \pm 21,27$   $\mu$ , nazal kadran  $76,62 \pm 18,67$   $\mu$ , alt



kadran  $124,88 \pm 19,51\mu$ , temporal kadran ise  $66,03 \pm 12,36 \mu$  olarak bulundu. (Tablo 13) Dipper ve non-dipper grubunda RSLT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ( $p > 0,05$ )

**Tablo 12 :Dipper ve non-dipper gruplarında OSB ölçümlerinin karşılaştırılması**

OSB	Dipper (n:7)	Non-dipper (n:82)	P değeri
Disk alanı(mm)	2,52±0,64	2,55± 0,40	0,896
Çukurluk alanı(mm)	0,75 ±0,50	0,73 ± 0,49	0,923
Rim alanı (mm)	1,77 ± 0,41	1,81 ±0,42	0,738
c/d alan oranı	0,27 ± 0,16	0,28 ± 0,15	0,920
c/d yatay oranı	0,53 ± 0,18	0,53 ± 0,15	0,892
c/d dikey oranı	0,45 ± 0,15	0,65 ± 2,16	0,736

c/d : çukurluk/disk

**Tablo 13 : Dipper ve non-dipper gruplarında RSLT'nin karşılaştırılması :**

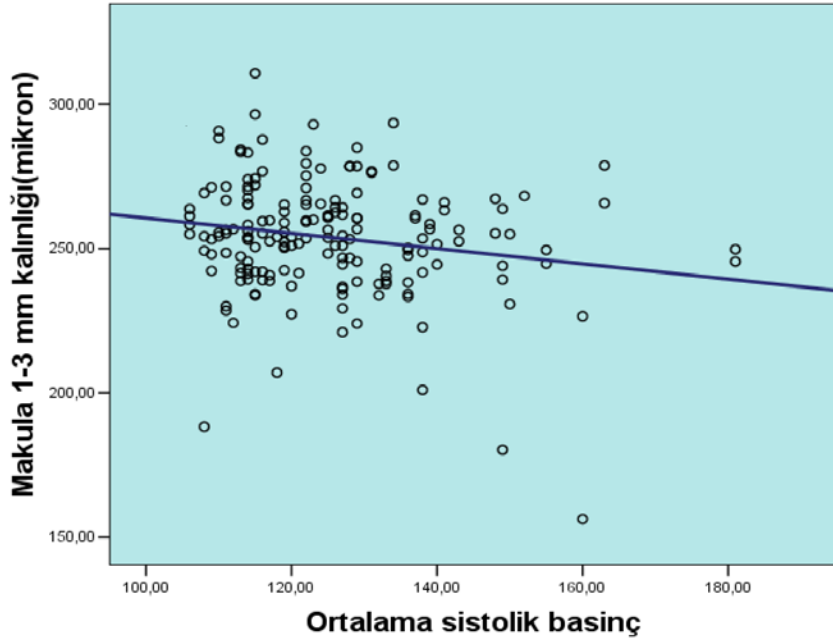
RSLT( $\mu$ )	Dipper ( n:14)	Non-dipper (n:164)	P değeri
Ortalama RSLT	95,91± 10,75	96,72±12,41	0,814
Üst kadran	118,35±19,30	119,63 ±21,27	0,829
Nazal kadran	78 ± 20,68	76,62 ±18,67	0,794
Alt kadran	118,71 ±15,69	124,88 ± 19,51	0,251
Temporal kadran	68,42 ±10,11	66,03 ± 12,36	0,482

Dipper grubunda OKT ile yapılan foveal kalınlık ölçümleri  $218,78 \pm 15,43 \mu$ , total maküler hacim  $6,76 \pm 0,42 \text{ mm}^3$  olarak ölçüldü. Non-dipper grubunda ise foveal kalınlık ölçümleri  $217,38 \pm 25,30 \mu$ , total maküler hacim  $6,61 \pm 0,51 \text{ mm}^3$  olarak bulundu (Tablo 14). İki grup arasında foveal kalınlık ve total maküler hacim arasında anlamlı bir fark bulunmadı. ( $p > 0,05$ )

**Tablo 14: Dipper ve non-dipper grupları arasında OKT ile maküla ölçümlerinin karşılaştırılması**

<b>Maküla</b>	<b>Dipper ( n:7)</b>	<b>Non-dipper (n:82)</b>	<b>P değeri</b>
<b>1-3mm kalınlık (<math>\mu</math>)</b>	<b>257,50 <math>\pm</math> 11,73</b>	<b>253,56 <math>\pm</math> 20,45</b>	<b>0,480</b>
<b>1-6mm kalınlık (<math>\mu</math>)</b>	<b>239,81 <math>\pm</math> 15,49</b>	<b>234,68 <math>\pm</math> 18,34</b>	<b>0,312</b>
<b>Total maküler hacim (<math>\text{mm}^3</math>)</b>	<b>6,76 <math>\pm</math> 0,42</b>	<b>6,61 <math>\pm</math> 0,51</b>	<b>0,318</b>

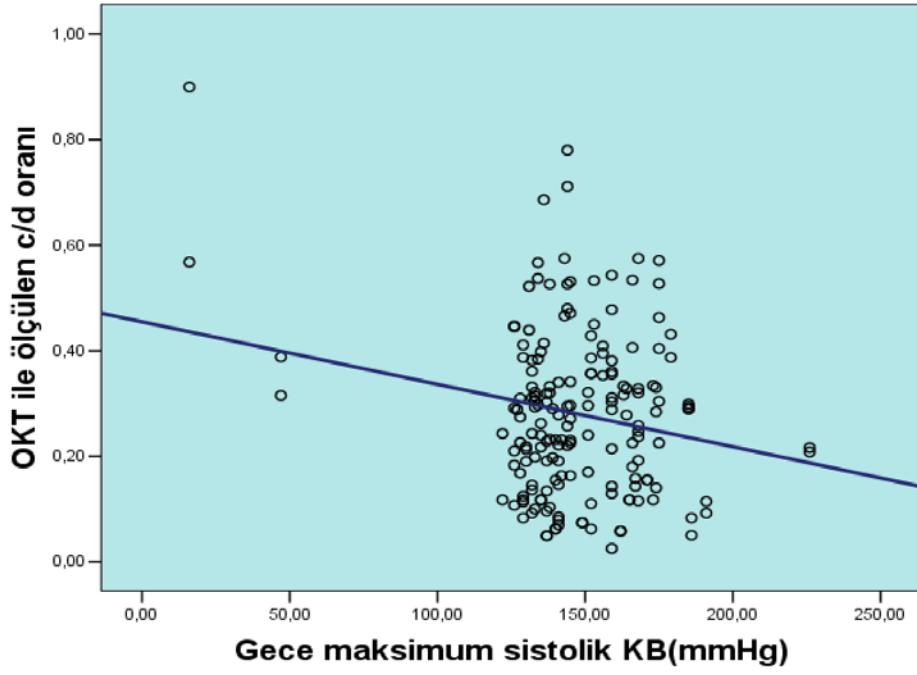
OKT ölçümleriyle, ortalama diastolik, sistolik KB, gece ve gündüz elde edilen ortalama sistolik, diastolik KB, gece ölçülen minimum ve maksimum diastolik KB arasında korelasyon varlığı araştırıldı.



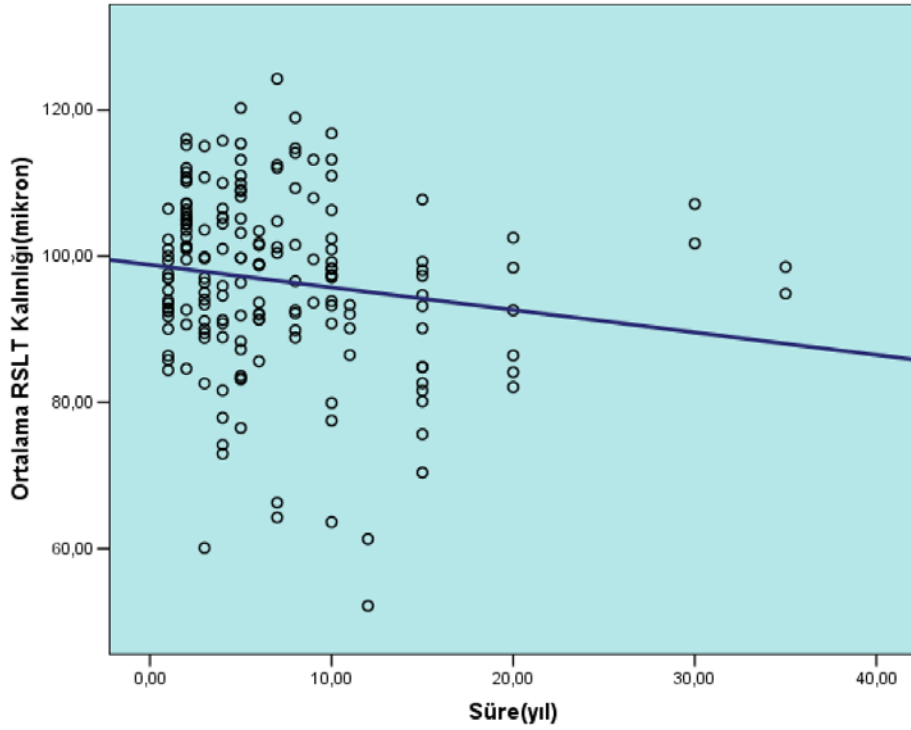
**Şekil 6: Ortalama sistolik KB ile 1-3 mm.deki maküla kalınlığı arasındaki korelasyon grafiği**

Ortalama sistolik (şekil 6), ortalama diastolik KB ve ortalama gece diastolik KB ile 1-3 mm'deki maküler kalınlık arasında anlamlı zayıf negatif korelasyonun olduğu bulundu (sırayla  $r=-0,187$ ,  $p= 0,013$ ;  $r=-0,187$ ,  $p= 0,015$ ;  $r=-0,183$ ,  $p=0,049$ ). Gece ölçülen maksimum sistolik KB ile çukurluk/disk alanı arasında anlamlı negatif zayıf korelasyonun varlığı gösterildi ( $r=-0,196$ ,  $p= 0,009$ ). (şekil 7) Kan basınçları ile ortalama RSLT ve total maküler hacim arasında bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ). (Tablo 15)

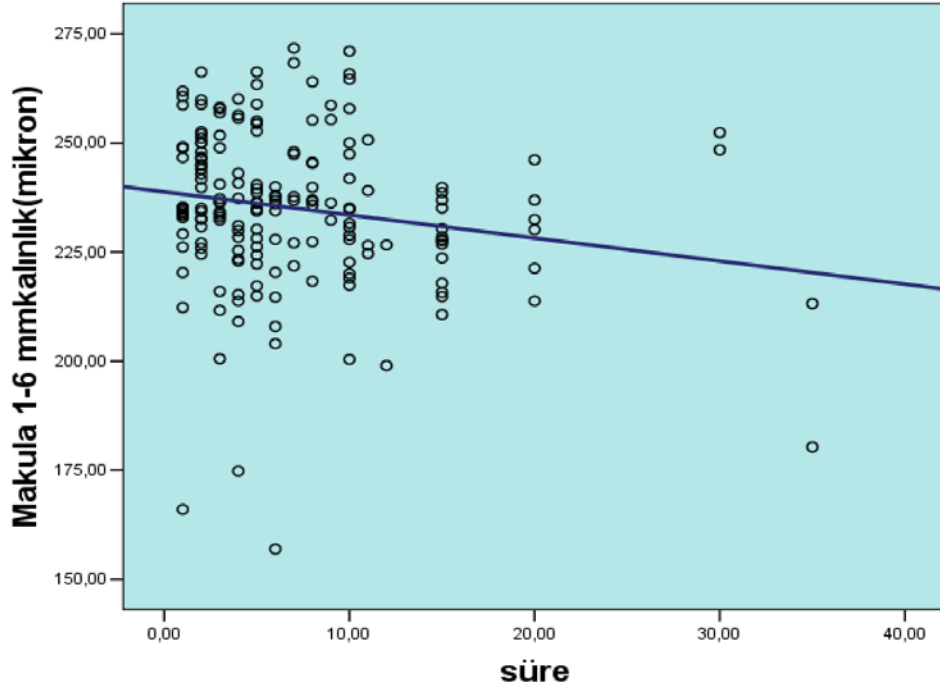
Sistemik hipertansiyonlu olgularda hastalığın süresi ile ortalama RSLT, 1-6 mm'deki maküla kalınlığı ve total maküler hacim arasında ters, zayıf korelasyon varlığı gösterildi (sırayla  $r:-0,154$ ,  $p:0,041$ ;  $r:-0,178$ ,  $p:0,018$ ;  $r:-0,183$ ,  $p:0,015$ ). (Şekil 8, 9, 10)



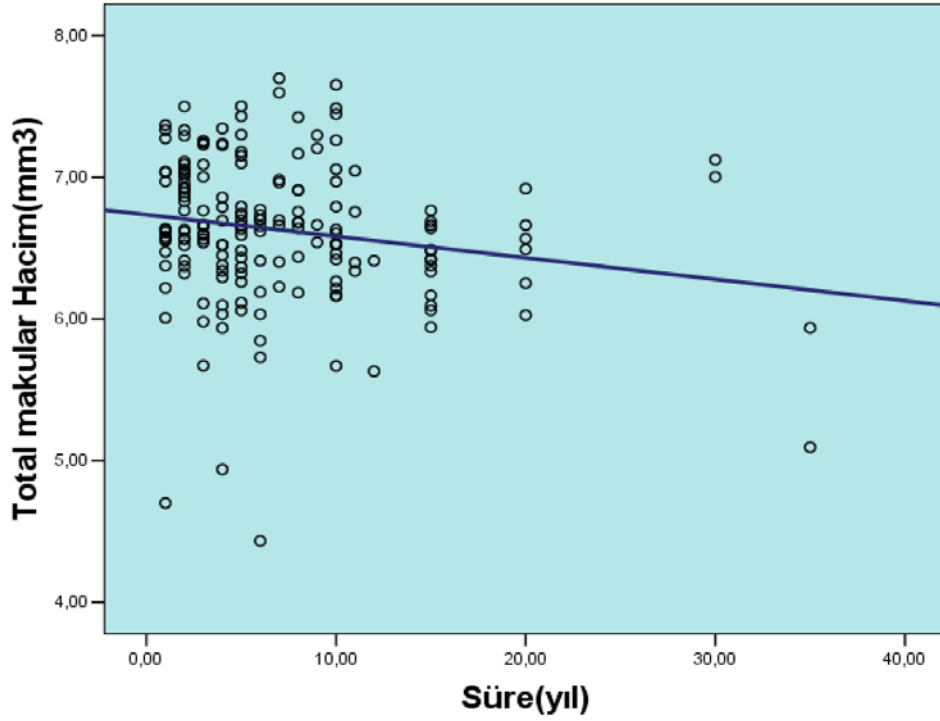
Şekil 7: Gece ölçülen maksimum sistolik KB ile c/d oranı arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 8: Ortalama RSLT kalınlığı ile hipertansiyonun süresi arasındaki korelasyon grafiği



**Şekil 9: 1-6 mm'deki maküla kalınlığı ile hipertansiyonun süresi arasındaki korelasyon grafiği**



**Şekil 10: Total maküler hacim ile hipertansiyonun süresi arasındaki korelasyon grafiği**

**Tablo 15: OKT ile elde edilen değerlerinin kan basınçları ve HT süresi ile korelasyonu:**

	C/d oranı	Ort.RSLT	1.3mm.kal.	1.6mm.kal	Tot.mak.H
<b>HT süresi</b>					
P	0,107	0,041	0,217	0,018	0,015
r	-0,122	-0,154*	-0,093	-0,178*	-0,183*
<b>Ort.sist.B</b>					
p	0,406	0,944	0,013	0,119	0,131
r	-0,063	-0,005	-0,187*	-0,118	-0,114
<b>Ort.diast.B</b>					
P	0,481	0,923	0,015	0,145	0,148
r	0,053	-0,007	-0,183*	-0,110	-0,109
<b>Gün.ort.sist.B</b>					
P	0,064	0,815	0,349	0,875	0,860
r	-0,140	-0,008	-0,071	-0,012	-0,013
<b>Gün.ort.diast.B</b>					
P	0,572	0,529	0,083	0,543	0,529
r	0,043	0,048	-0,131	0,046	-0,048
<b>Gecemin.sistB.</b>					
P	0,369	0,810	0,274	0,677	0,740
r	-0,068	0,018	-0,083	-0,032	-0,025
<b>Gece ort.sist B</b>					
P	0,681	0,905	0,055	0,508	0,502
r	0,031	-0,009	-0,144	-0,050	-0,051
<b>Gec.max.sistB</b>					
P	0,009	0,821	0,456	0,684	0,687
r	-0,196**	0,017	-0,056	0,031	0,030
<b>Gec.dias.min.B</b>					
P	0,324	0,387	0,095	0,283	0,306
r	0,075	-0,065	-0,126	-0,081	-0,077
<b>Gec.ort.dis.B</b>					
P	0,449	0,938	0,049	0,430	0,411
r	0,057	-0,006	-0,148*	-0,060	-0,062
<b>Gece.max.dias.B</b>					
P	0,102	0,970	0,062	0,360	0,352
r	0,123	-0,003	-0,141	-0,069	-0,070

## 5. TARTIŞMA:

Hipertansif hastalarda hedef organ hasarını değerlendirmede, en önemli kriterlerden biri göz dibi muayenesidir. Göz dibi muayenesinde klasik olarak dörtlü Keith Wagener sınıflaması çoğu klinisyenin pratiğinde yer alır. Yalnız hipertansif retinopatının erken dönemlerindeki bulguları birbirinden ayırt etmedeki güçlük,<sup>130</sup> kişiler arası farklılık nedenleri ile yeni ikili ve üçlü<sup>11</sup> sınıflama yapılmıştır. Subjektif kişisel sınıflandırmaların haricinde objektif ölçümlerin yapılabileceği yöntemler araştırılmıştır. Bunlar: fundus fotoğraflarında, dijital fotoğraflama yöntemlerinde<sup>14</sup> bilgisayar tabanlı mikrodansitometre yöntemi ile ölçülen retinal damar çapları ve AV (arteriyovenöz) çap oranlarıdır. Retinal damar çapları değerlendirildiğinde, retinal arteriyollerin hipertansif olgularda daha dar olduğu görülmüştür. Sistemik hipertansiyon ile retinal arteriyol çapları ve AV çap oranlarının ters korelasyonu gösterilmiştir.<sup>131</sup> Birçok çalışmada, retinal venül çaplarında genişleme, koroner kalp hastalıkları için bir risk faktörü sayılmaktadır.<sup>132,133</sup> Wong ve ark., yaş, cinsiyet, diabetes, sigara gibi diğer vasküler risk faktörlerini ekarte ettiklerinde, KB'nda her 10 mmHg'lık artışa karşılık, retinal arteriyol çapında 6µ'luk ( veya % 3'lük) bir daralma geliştiğini göstermişlerdir.<sup>134</sup> Sistemik hipertansiyonu olmayan 40-59 yaş arası kişilerin 20 yıllık takibi sonunda retinal arteriyol ve venüler daralmanın sistemik arteriyel hipertansiyon gelişimi için predispozan risk faktörü olabileceği kanısına varılmıştır.<sup>135</sup> Yine de bu muayene yöntemlerin, pratik olmaması ve her hastaya kolay uygulanabilirliğinin olmaması nedeniyle yeni yöntem arayışları devam etmektedir.

Çalışmamızda, glokom gibi sinir lifi kaybı oluşturan hastalıklarda RSLT kaybını erken tanımayı sağlayan, güvenilirliği, tekrar edilebilirliği kanıtlanmış, uygulanımı kolay olan OKT ile hipertansif hastaları değerlendirmeyi amaçladık. Hipertansif olgularda OKT ile elde edilen ölçümlerde RSLT ve maküla kalınlığının incelendiği görüldü. Aynı zamanda, OSB parametrelerinden çukurluk alanının, c/d alan ve c/d yatay oranlarının daha geniş ve rim alanının daha dar olduğu bulundu. Dipper ve non-dipper grupları arasında OSB, RSLT ve maküla ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hipertansiyon süresi arttıkça, ortalama RSLT, 1-6 mmdeki maküla kalınlık ve total maküler hacimde azalma olduğu görüldü.

24 saatlik AKBİ değerleri ile OKT ölçümleri arasındaki korelasyona baktığımızda ise c/d oranı ile gece maksimum sistolik KB arasında ters zayıf korelasyon olduğu görüldü. 1-3 mm maküla kalınlığı ile ortalama sistolik, ortalama diastolik ve gece ortalama diastolik KB arasında da ters korelasyon görüldü.

Sistemik hipertansiyonun göze olan etkileri oküler kan akımı ve otoregülasyon mekanizmasında neden olduğu değişiklikler ile gelişir. Oküler kan basıncı regülasyonunun üç görevi vardır: (i) Perfüzyon basıncındaki değişiklikleri ayarlamak (otoregülasyon) (ii) gözü sabit bir ısıda tutmak (termoregülasyon) (iii) nöral fonksiyonlara adapte olmak (nörovasküler bağlantı) <sup>136</sup>. Retina kan regülasyonunda ağırlıklı olarak vasküler endotelial hücrelerin rolü olduğu bilinmektedir. Nöral ve glial hücrelerin de otoregülasyonda etkileri mevcuttur. <sup>137</sup> Koroid kan regülasyonu ise retinadan farklı olmak üzere otonom sinir sisteminden ve dolaşımdaki hormonlardan etkilenir. <sup>138</sup> OSB regülasyonunda ise endotelial hücreler ve dolaşımdaki hormonlar etkilidir. <sup>139</sup>

Otoregülasyon ise perfüzyon basıncındaki değişiklikleri dengeleyen, ancak bunu belirli bir perfüzyon aralığında yapabilen bir mekanizmadır. <sup>140-142</sup> Perfüzyon basıncındaki belirgin değişiklikler otoregülasyonu bozabilir. Arteriyel hipertansiyonda vücut, artmış kan basıncına adapte olabilmek için otoregülasyonu yeniden düzenler ve otoregülasyon sınırını üst seviyelere çeker. <sup>45</sup> Antihipertansif tedavilerle veya diurnal ritme göre kan basıncı düşüklüklerinde otoregülasyon bozulabilir; oküler ve optik sinir başı vasküler yatakları iskemik rahatsızlıklara daha duyarlı hale gelir. Normal sınırlarda sayılabilen kan basınçları bile OSB'de iskemi ile sonuçlanabilir. Hayreh, deneysel arteriyel hipertansiyon geliştirdikleri hint maymunlarında, retinal ve optik sinir başı kan akımı otoregülasyonunun bozulduğunu göstermiştir. <sup>105</sup>

Otoregülasyon, myojenik yanıtla, metabolik mekanizmalarla ve endotelial hücre fonksiyonuyla ilişkilidir. Endotelial hücreler aldığı kimyasal, fiziksel ve biolojik bilgilere göre, endotelial kökenli vazodilatör maddeleri (EKVM) üretir ve salınımı sağlar. EKVM ise vazodilatör etkiye sahip olan nitroz oksit (NO), Prastasiklin (PGI<sub>2</sub>), vazokonstriktif etkiye sahip olan Endotelin-1 (ET-1)'dir. ET-1, 21 aminoasitten oluşan güçlü bir vazokonstriktif peptiddir. <sup>143</sup> ET-1'in plazma düzeylerinin esansiyel hipertansiyon, kalp yetersizliği ve anginası olanlarda yüksek olduğu ve bu



hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>144,145</sup> Hayvan deneylerinde, ET- 1'in c/d oranında artışa sebep olduğu<sup>39</sup>; sağlıklı bireylerde koroid, retina ve optik sinir kan akımında azalmaya neden olduğu<sup>40,41</sup> ve yaygın akson kaybına yol açtığı gösterilmiştir.<sup>146</sup> Buna rağmen beyinde kan akımında bir değişikliğe yol açmamaktadır. Santral sinir sisteminin (SSS) bir parçası olmasına rağmen OSB'da kan akımı azalmasının iki nedeni vardır. (i) OSB bir miktar koroidden difüzyon ile beslenir.<sup>147-150</sup> (ii) OSB beslenmesinde rol oynayan siliyer dolaşımın devamı olan kapillerlerin zayıf bariyerleri vardır.<sup>151,152</sup> Bu nedenle, esansiyel hipertansiyonun patogeneğinde rol oynadığı düşünülen Anjiotensin-II (AJ II)<sup>153</sup> gibi vazokonstrüktif hormonlar da güçlü bariyere sahip olan retina ve SSS'ni etkilemezken OSB kan dolaşımını bozabilir.<sup>154</sup> AJ II, vazokonstrüktif etkilerinin yanısıra hipertansiyonda gelişen bir takım inflamatuvar değişikliklerden de sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon ile inflamasyonun ilişkisi tam olarak bilinmese de AJ II'nin hücrel proliferasyon, apoptoz, matriks protein sentez veya bozulmasında direkt etkileri olduğu ve ateroskleroz ve plak oluşumunda katkılarının olduğu bilinmektedir.<sup>155</sup>

Sistemik hipertansiyonda, vazokonstrüktif ajanların artmış ya da vazodilatör ajanların azalmış olmalarına bağlı olarak vazomotor tonus değişikliklerinin yanı sıra prekapiller direnci sağlayan damarlarda duvar kalınlaşması gibi anatomik değişiklikler de olmaktadır. Ayrıca hipertansiyonda arteriyoller ve kapiller ağ yoğunluğunda azalma olmaktadır.<sup>156</sup> Pache ve Wolf hipertansif olgularda perifoveal kapiller ağ yoğunluğunun ve kapiller akım hızının azaldığını göstermişlerdir.<sup>15,16</sup> Marcus ve ark. hipertansiyonun koroner mikrodolaşımdaki değişikliklerin, hedef organ hasarında önemli role sahip olduğunu savunmuşlardır. Hipertansiyonu olan sıçanlarda koroner kapiller yoğunlukta azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>157</sup>

Retinal kapillerler, retinanın iç üçte ikilik kısmında bulunur. Retinanın dış üçte birlik alanı ise koroidden beslenir.<sup>158</sup> Retinanın oksijen ihtiyacı yüksek oranda, yüksek perfüzyon basıncına sahip olan koroidden sağlanır. Koroid perfüzyon basıncındaki minimal bir değişiklik bile retinanın oksijenizasyonunu azaltarak fonksiyonel bütünlüğünü bozabilir.<sup>159</sup>

Perfüzyon basıncının ortalama kan basıncı ile göz içi basıncının farkına eşit olduğu kabul edilmiştir.<sup>31</sup> Artmış kan basıncının otoregülasyonu bozduğu gibi, artan göz içi basınçları da perfüzyon basıncını azaltarak otoregülasyonu bozmaktadır.

Maymunlarda, perfüzyon basıncının 30 mmHg'nin altına düştüğü durumlarda optik sinir başı kan akım otoregülasyonunun bozulduğu gösterilmiştir.<sup>160-162</sup> İnsanlarda ise GİB'inin 45 mmHg'ye ulaştığında OSB kan akımının azalmaya başladığı gösterilmiştir.<sup>163</sup> Çalışmamızda tüm hastaların göz içi basınçları 21 mmHg'nin altında olduğu için perfüzyon basıncına olan etkileri gözardı edilebilecek seviyelerdedir.

Hipertansif retinopati, retinal sinir lifi anterograd ve retrograd aksoplazmik transportun durmasından dolayı oluşan lokal iskemi alanları ile karakterizedir. Bu da mitokondrinin aksoplazmik komponentlerinde ince tabakalar halinde kitle birikimlerine ve akson yapılarının bozulmasına yol açar.<sup>164</sup> Akson kayıpları da retinal sinir lifi tabakasında incelme ile sonuçlanır. Akut ve malign hipertansiyon bulgularından biri olan atılmış pamuk manzaraları, patogenezine ve özelliğine uygun olarak "iç retinal iskemik sahalar" (İRİS) olarak da tarif edilebilir. İRİS gerilediği zaman, yerinde retinal sinir lifi kaybı alanları bırakır.<sup>31</sup> Genelde İRİS radyal peripapiller kapiller alanlarına yerleştiği<sup>165</sup> için, sinir lifi kaybı da çoğunlukla alt ve iç temporal kadranlarda gelişmektedir.<sup>48</sup> Hipertansif optik nöropati gelişimi sonrasında da iskemiye bağlı sinir lifi kaybı olabileceği düşünülmektedir.<sup>45</sup>

Kronik hipertansiyon durumlarında, İRİS gelişmeden, retinal sinir lifinde incelenin ya da belirgin hipertansif retinopati bulguları gelişmeden RSLT 'de erken dönemde bir incelenin olup olmayacağı araştırma konusu olmuştur. Bu amaçla Hayreh 2000 yılında Rhesus maymunlarında kronik arteriyel hipertansiyonun ve arteriyoloklerozun optik disk ve retinal sinir lifi etkilerini araştırmıştır.<sup>105</sup> RSLT ile ilgili sonuçları, bizim sonuçlarımıza benzemektedir. Hayreh, stereoskopik fundus fotoğraflarında sinir lifi görünebilirliği değerlendirmiştir. Hipertansif olan maymunlarda sinir lifi görünebilirliği azalmış ve lokalize sinir lifi defektleri gözlenmiş, fakat optik disk üzerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Peripapiller ölçümlerde RSLT'nin fizyolojik çift tepeli bir konfigürasyonu olduğu bilinmektedir. Üst ve alt kadranlar daha kalın (tepe), nazal ve temporal kadranlar (oluk) daha incedir. Bu konfigürasyon, histolojik olarak da sinir lifi tabakasının üst ve alt kadranlarda daha kalın olmasıyla örtüşmektedir.<sup>166,167</sup>

Ergin ve ark.<sup>168</sup> sistemik hipertansiyonu olan hastalar ile kontrol grubunun santral kornea kalınlığı ve NFA II (nevre fiber analyzer) ile ölçtükleri retinal sinir lifi kalınlığını karşılaştırmışlardır. RSLT kalınlıkları açısından anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Üst ve alt RSLT tabakalarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir inceleme saptamışlar. Bu sonuçlar, olgu sayılarının oldukça az ve olguların kan basınçlarının kontrol altında olmasıyla açıklanabilir. Hastaların kan basıncının kontrol altında olduğu bilinmekte ancak AKBİ ölçümleri olmadığından, dipper ya da non-dipper kategorilerinin hangisine dahil oldukları bilinmemektedir. Çalışmamızda hipertansif olgularda RSLT'deki incelmeyi ortalama değerde ve çift tepe konfigürasyonuna uyan, üst kadranda geliştiğini; temporal kadranın diğer kadrana nispeten korunduğunu saptandı. Sistemik hipertansiyonun, diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi RSLT kaybına; RSLT kayıplarına sekonder c/d oranında artmaya ve rim kaybına neden olabileceği düşünüldü.

Erken glomatöz değişimi olan gözlerin, normal gözlerden ayırımını yapmaya çalışan OKT çalışmalarında, öncelikle çift tepeli konfigürasyonun tepeleri olan üst veya alt RSLT'in incelmeye başladığı savunulmuştur.<sup>169,170</sup> Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarla ilgili çalışmalarda alt ve üst kadranda incelmeyi gördüğü, glom hastalarında olduğu gibi, temporal kadranın hastalığın son dönemlerine kadar korunduğu savunulmuştur.<sup>171,172</sup>

Hedef organ hasarından korunmak için, nokturnal kan basıncı azalmalarının fizyolojik sınırlarda olması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda non-dippers gruplarında hedef organ hasarının daha ağır seyretmekte olduğu görülmüştür.<sup>173-175</sup> Verdecchia ve ark. non-dipper grubu hipertansif hastaların, 24 saat boyunca yüksek kan basıncına maruz kaldıklarından tüm hedef organ hasar ve kardiyovasküler morbidite<sup>175</sup> risklerinin artmış olduğunu savunmaktadır.<sup>174</sup>

Epinefrin, sempatik tonusun artmış olduğunun bir göstergesidir ve esansiyel hipertansiyonlularda yüksek olduğu bilinmektedir.<sup>176</sup> Nakano ve ark.<sup>177</sup> non-dipper hastalarında plazma epinefrin seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada non-dipper grubunda sol ventrikül hipertrofi ve hipertansif retinopati derecelerinin daha ağır olduğunu saptamışlar, fakat proteinüri açısından iki grup arasında fark bulamamışlardır. Cuspidi ve ark.<sup>28</sup> gibi Pierdomenico ve ark.<sup>178</sup> da benzer şekilde, non-dipper grubunda sol ventrikül hipertrofisi gelişme riskinin

arttığını ve karotis intima medianın daha kalınlaşmış olduğunu bulmuşlardır. Pierdomenico ve ark. farklı olarak karotiste plakların görülme sıklığının da artmış olduğunu bulmuşlardır. Cuspidi ve ark. dipper ve non-dipper grupları arasında mikroalbuminuri<sup>179</sup> ve retinopati gelişim açısından bir fark bulamamıştır.<sup>28</sup>

Non-dipperlarda serebrovasküler infarkt görülme sıklığının dipperlere kıyasla artmış olduğunu;<sup>180,181</sup> ekstrem dipperlerde ise serebral kanama riskinin dipperlere göre artmış olduğunu göstermişlerdir.<sup>180</sup> Non-dipperlerde görülen artmış serebrovasküler olay sıklığı, serebral kan akımının azalarak, iskemiye yol açmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>182,183</sup> Torun ve ark. mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve hipertansif retinopati görülme sıklığının, non-dipperlerde artmış olduğunu göstermişlerdir.<sup>184</sup> Saitoh ve ark. ise sol ventrikül hipertrofisi ile retinal ve renal tutulum arasında pozitif korelasyon varlığını göstermişlerdir.<sup>185</sup>

Noktürnal hipotansiyonun ağır seyretmesi (ekstrem dipper) ya da yetersiz düzeylerde olması (non-dipper), glokomlu hastalarda glokomatöz optik sinir hasarının ilerlemesini hızlandırmaktadır. Otoregülasyonu bozulması, OSB vasküler yatağında perfüzyon basıncı azalmasına yol açar. OSB'daki hipo/nonperfüzyon ve mikrodolaşım bozukluğuna neden olur, serbest radikallerin artışına ve optik sinir çevresindeki nöronlara ve glial dokuya toksik etkiler geliştirir.<sup>186</sup>

Noktürnal kan basıncı düzeylerinin yüksek olması veya kritik seviyelerin altına düşmesi retrobulber kan akımını azaltmakta bu da optik sinirde dolaşım bozukluğuna yol açmaktadır. Karadeniz ve ark. yeni tanı konmuş, antihipertansif tedavi başlanmamış olguların, tedavi öncesi ve sonrası santral retinal arter, oftalmik arter ve posterior silier arter doppler parametrelerini karşılaştırmışlardır. 2 aylık bir tedavi sonrasında bile retrobulber damarlarda vazospazma bağlı geliştiği düşünülen tüm parametrelerde iyileşme, retrobulber dolaşımında düzelme saptamışlardır.<sup>187</sup> Glokomu olan, ekstrem dipper hipertansif hastaların retrobulber kan akımları incelendiğinde, dipper ve non-dipper gruplarına göre daha olumsuz sonuçlar elde edilmiştir.<sup>188</sup>

Graham ve ark. 1999 yılında sistemik kan basıncı değişikliklerinin glokomatöz hasara olan etkilerini araştırmışlardır.<sup>189</sup> Görme alanında progresif kötüleşme gösterenlerde noktürnal sistemik kan basıncı azalmasının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tokunaga ve ark. normotansif ve primer açık açılı glokomlu olgularda

görme alanında progresyon ile noktürnal kan basıncı değişiklikleri arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlardır. Yaşları ve intraoküler basınçları arasında anlamlı fark bulunmayan nonfizyolojik dipperlerde progresyonun, dipperlara göre anlamlı derecede fazla olduğunu göstermişler. Nondipper ve ekstrem dipper gruplarının %50'sinde progresyon görülürken, dippers grubunun yalnızca %20'sinde progresyon gözlenmiştir.<sup>186</sup>

Çalışmamızda, dipper ve non-dipper grupları ile elde ettiğimiz OKT parametrelerini karşılaştırdığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Dipper grubumuzun, non-dipper grubuna kıyasla oldukça az sayıda olmasının sonuca etkisi olduğu düşünülebilir. Daha fazla dipper olgularını ve ekstrem dipper grubunu içeren daha geniş kapsamlı ileri çalışmalarla AKBI'nin hipertansif olgulardaki OKT ölçümleri üzerine etkisi hakkında daha kesin bilgilere ulaşılabileceği sonucuna varıldı.

Maküla kalınlığının artan yaşla birlikte azaldığını<sup>190,191</sup> gösteren çalışmaların yanında değişmediğini<sup>192</sup> gösteren çalışmalar da mevcuttur. Fovea az sayıda ganglion içerdiği için makülanın en ince bölgesidir. Foveanın tetkiki, hastaların 1 mm. alanda fiksasyon yapabilme yeteneğine bağlı olduğu için oldukça zor ve değişkendir. Fakat maküla 1-3 mm ve 1-6 mm bölgelerinin tetkiki için gereken fiksasyon eforu minimaldir. Bu gerekçe ile 1-3 ve 1-6 mmdeki maküla kalınlıklarını inceleyen Kılıç ve ark.<sup>193</sup>, maküla kalınlığının yaşla azaldığını göstermişlerdir. Çalışmamızda hipertansif olgularda 1-3 ve 1-6 mm'deki maküla kalınlıklarının azalmıştı. Mikrodolaşımın hipertansiyona yanıt olarak geliştirdiği düşünülen kapiller kayıp, deneysel olarak koroner dolaşımında gösterilmiştir.<sup>157</sup> Retinal hastalıklarda, mikrovasküler değişiklikleri değerlendirmek için kullanılan fundus florosein anjiyografisi ile hipertansif retinopatili hastaları değerlendirilmiştir.<sup>15,16</sup> Tüm bu çalışmalarda, perifoveal interkapiller alanın genişlediği ve kapiller akım hızının azaldığı gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda maküla kalınlığındaki bu azalma, artan direnç ve azalan perfüzyon basıncının sebep olduğu klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilen progresif kapiller kapanma ile açıklanabilir.<sup>194,195</sup>

Kan basınçları ile OKT bulguları arasında korelasyon araştırıldığında, gece ölçülen maksimum sistolik basınç ile c/d oranı arasında ters zayıf bir korelasyon varlığı gösterildi. Dipper ve non-dipper olgu sayılarının birbirine yakın olduğu

çalışmalarla bu korelasyonun tekrar değerlendirilmesinin faydalı olabileceği düşünüldü. Ortalama sistolik, diastolik KB ve ortalama gece diastolik KB ile 1-3 mm'deki maküla kalınlığı arasında anlamlı ters korelasyon varlığı bulundu. Non-dipper olgu sayımızın yüksek olması, kan basıncı yüksek seviyelerde olan olguların çoğunlukta olduğunu göstermektedir. Yüksek kan basıncına maruz kalanlarda, foveal kapiller kapanmanın ve iskeminin daha ağır formda seyredebileceği düşünülmüştür.

Sistemik hipertansiyonun süresi ve şiddeti ile, hedef organ hasar gelişme sıklığının ve derecesinin de arttığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Çalışmamızda, sistemik hipertansiyonlu olgularda hastalığın süresi ile ortalama RSLT, 1-6 mm'deki maküla kalınlığı ve total maküler hacim arasında ters, zayıf korelasyon varlığı gösterildi. Hipertansiyon süresi arttıkça ortalama RSLT, 1-6 mmdeki maküla kalınlığı ve total maküler hacmin azaldığı bulundu. Hastalık süresi uzadıkça, mikrovasküler yapılar daha uzun süre kan basıncı yüksekliği etkisi altında kaldıklarından, hedef organ hasarının artmış olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak hipertansif hastalarda RSLT kalınlığının ve maküla kalınlığının ve hacminin azaldığı görüldü. Bu azalma hipertansiyon süresi ile ters korelasyon göstermektedir. Ortalama sistolik ve diastolik KB arttıkça, 1-3 mm'deki maküla kalınlığındaki azalmanın daha belirgin olduğu görüldü. Daha çok sayıda hipertansif olgular ve dipper/non-dipper olgu sayılarının birbirine benzer olduğu gruplar ile yapılacak ileri çalışmalar sonucu, OKT'nin hipertansif hastaların rutin takibinde yerini almaya aday bir görüntüleme yöntemi olduğu düşünüldü.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Sistemik hipertansif olgularla, sağlıklı kontrol grubunu, OKT ile elde edilen parametrelerle karşılaştırdığımız çalışmamızda, hipertansif olgularda RSLT ve maküla kalınlığının incelendiği görüldü. Aynı zamanda, OSB parametrelerinden çukurluk alanının, c/d alan ve c/d yatay oranlarının daha geniş ve rim alanının daha dar olduğu bulundu. Dipper ve non-dipper grupları arasında OSB, RSLT ve maküla ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Dipper ve non-dipper grupları arasında OKT ölçümleri açısından fark bulunamamış olmasının, çalışmamızın, çoğunun kontrol altına alınamamış hipertansiyon hastalarını içermesi nedeniyle olduğu düşünülebilir. İleri çalışmaların daha fazla dipper olgularla sürdürülmesi, nokturnal hipotansiyonun hipertansif retinopatiye etkilerini aydınlatılabilir.

24 saatlik AKBİ değerleri ile OKT ölçümleri arasındaki korelasyona baktığımızda ise c/d oranı ile gece maksimum sistolik KB arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Gece ortalama diastolik, ortalama sistolik, ortalama diastolik KB arttıkça, 1-3 mm maküla kalınlığında azalma görüldü. Hipertansiyon süresi ile ortalama RSLT, 1-6 mm'deki maküla kalınlık ve total maküler hacim arasında ters korelasyon varlığı saptandı

Evre 1 ve 2 hipertansif retinopati bulgularının yalnızca arteriyollerde daralma, AV çentikleşme ve ışık yansımasındaki değişikliklerden ibaret olmadığını; bu evrelerde RSLT'de ve makülada incelme olabileceğini, OSB'de sinir lifi kaybı lehine bulguların ortaya çıkabileceğini saptadık. Hipertansif retinopati takip ve prognoz tayini açısından, gelecekte hastaların RSLT, maküla ve OSB ölçümlerinin rutine geçebileceği sonucuna varıldı

## 7. ÖZET:

Çalışmamızda sistemik hipertansiyon hastalarında retinal sinir lifi tabakasında (RSLT), maküla ve optik sinir başı (OSB) bulgularında değişiklik olup olmadığı ve 24 saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı (AKBİ) ile bu değişikliklerin ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 45 yaş üzerinde 115 hasta (225 göz) ve 123 sağlıklı kontrol grubu (234 göz) dahil edildi. Tüm olgulara rutin göz muayenesi ve OKT (Optik Koherens Tomografi) ölçümleri yapıldı. 89 hipertansif hastanın ( 178 göz) 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemi (AKBİ) yapıldı ve noktürnal kan basınç düşüşlerine göre dipper ve non-dipper olarak ikiye ayrıldı. Yapılan OKT ölçümleri ile dipper ve non-dipper grupları arasında bir fark olup olmadığı araştırıldı.

Hipertansif olgularda RSLT'nin tüm kadranslarda azalmış olduğu, fakat bu azalmanın ortalama RSLT ( p:0.002) ve üst kadranda ( p:0,000) anlamlı olduğu görüldü. OSB parametrelerinden çukurluk alanı, c/d alan ve c/d yatay oranları daha geniş ve rim alanı daha dar olarak bulundu (sırayla: p:0,024, p:0,017, p:0,003, p:0,000). Maküla parametrelerinden total maküler hacmin, 1-3 ve 1-6 mm'deki maküla kalınlığının, hipertansiflerde azaldığı görüldü.( p:0,000, p:0,000 ,p:0,000) Dipper ve non-dipper grupları arasında OSB, RSLT ve maküla ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

24 saatlik AKBİ değerleri ile OKT ölçümleri arasındaki korelasyona baktığımızda ise c/d oranı ile gece maksimum sistolik KB arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (r:-0,196, p:0,009). Gece ortalama diastolik, ortalama sistolik, ortalama diastolik KB arttıkça, 1-3 mm maküla kalınlığında azalma görüldü (r:-0,148, p:0,049; r:-0,187, p:0,013; r:-0,183, p:0,015). Hipertansiyon süresi ile ortalama RSLT, 1-6 mmdeki maküla kalınlık ve total maküler hacim arasında ters korelasyon varlığı saptandı (sırayla r:-0,154, p:0,041; r:-0,178, p:0,018; r:-0,183, p:0,015).

Sistemik hipertansif olgularda, ileri evre retinopati bulguları gelişmeden OKT ile yapılan ölçümlerde OSB, RSLT ve maküla parametrelerinde değişiklikler olduğu saptandı. İleri çalışmalarla, hipertansif retinopati takip ve prognoz tayininde OKT ölçümlerinin önemli bir yer tutabileceği düşünüldü.



**Anahtar Kelimeler:** Sistemik arteriyel hipertansiyon, Optik Koherens Tomografi (OKT), Retina Sinir Lifi Tabakası (RSLT ), maküla, Optik Sinir Başı (OSB), dipper, non-dipper

## **8. ABSTRACT:**

The aim of our study is to evaluate the effect of systemic arterial hypertension, on retinal nerve fiber layer (RNFL), macula and optic nerve head (ONH). Also we aimed to investigate whether a correlation exists between ambulatory blood and OCT measurements.

115 arterial hypertensive cases (225 eyes) and 123 healthy control cases (234 eyes) were included into the study. 89 of 115 hypertensive cases are ambulatory blood pressure monitoring performed and analyzed. After routine eye examination, RNFL, macula and ONH measurements were obtained in all cases by Optical Coherence Tomography (OCT). We divided the hypertensive cases into two groups (dippers, non-dippers) according to their nocturnal blood pressure (BP) reduction.

All RNFL parameters were thinner in hypertensive cases, but the thinning in average (  $p:0.002$ ) and superior (  $p:0.000$ ) quadrant were significant. Cup area, c/d area and c/d horizontal ratios were wider; the rim area was thinner in hypertensive cases (respectively:  $p:0.024$ ,  $p:0.017$ ,  $p:0.003$ ,  $p:0.000$ ). Total macular volume (TMV), the thickness in 1-3 and 1-6 mm. of macula were less in hypertensives ( $p:0.000$ ). There wasn't any significant difference between dippers and non-dippers in RNFL, macula and ONH parameters.

There were negative correlations between mean night diastolic, mean systolic, diastolic BP and 1-3 mm of macular thickness (respectively:  $r:-0.148$ ,  $p:0.049$ ;  $r:-0.187$ ,  $p:0.013$ ;  $r:-0.183$ ,  $p:0.015$ ). We found negative correlations between RNFL, 1-6 mm of macular thickness, TMV and the duration of hypertension (respectively:  $r:-0.154$ ,  $p:0.041$ ;  $r:-0.178$ ,  $p:0.018$ ;  $r:-0.183$ ,  $p:0.015$ ).

We confirmed that, even before the advanced hypertensive retinopathy has developed, the significant changes may occur in RNFL, macula and ONH parameters obtained by OCT measurements. In the future OCT may play an important role in the follow-up and determine the prognosis of hypertension.

**Key Words:** Systemic arterial hypertension, Optical Coherens Tomography (OCT), RNFL (retinal nerve fiber layer thickness), macula, optic nerve head (ONH), dippers, non-dippers

## **9. KAYNAKLAR:**

1. Hayreh S. Retinal and optic nerve head systemic disorders and atherosclerosis-role of serotonin. *Prog Retinal Eye Res* 1999; **18**: 191-221.
2. Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip PL. Hypertension and the eye: changing perspectives. *J Hum Hypertens* 2002; **16**: 667-75.
3. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2310-7.
4. George A. Mansoor M, and William B. White, MD. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Cerebrovascular and Retinal Vascular Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 1997; **6**: 313-8.
5. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; **5**: 93-8.
6. White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM. Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA* 1989; **261**: 873-7.
7. Cerasola G, D'Ignoto G, Cottone S, Nardi E, Grasso L, Zingone F, Volpe V. Blood pressure pattern importance in the development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *G Ital Cardiol* 1991; **21**: 389-94.
8. Mancia G PG. Ambulatory Blood Pressure and Organ Damage. *Hypertension* 2000; **36**: 894-6.
9. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; **282**: 539-46.

10. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; **35**: 844-51.
11. Keith NM HW, NW Barker. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; **197**: 332-43.
12. Committee. G. 2003 European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology guidelines for the management of arterialhypertension. . *J Hypertension* 2003; **21**: 1011-53.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr., Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; **42**: 1206-52.
14. Houben AJ, Canoy MC, Paling HA, Derhaag PJ, de Leeuw PW. Quantitative analysis of retinal vascular changes in essential and renovascular hypertension. *J Hypertens* 1995; **13**: 1729-33.
15. Pache M, Kube T, Wolf S, Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 2002; **16**: 405-10.
16. Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel TH, Reim M. Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1994; **23**: 464-7.
17. Peter Libby ROB, Douglas L.Mann, Douglas P.Zipes, ed^eds. *Brunwald's Heart Disease- A textbook pf cardiovascular medicine*, 8th edn. 8th edn, 2007.
18. 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, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; **289**: 2560-72.
19. Onat A SV, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K, ed^eds. *TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı*. İstanbul 2003.
20. Derneği TK. Ülkemizde kalp-damar hastalıklarının epidemiyolojisi ile ilgili gerçekler. *Ulusal Kalp Sağlığı Politikası* 2008.

21. Cristiana Catena RL, Sara Baroselli, Marileda Novello, Elisa Nadalini, Gian Luca Colussi, Giorgio Soardo, Alessandro Cavarape, Leonardo A. Sechi\*. The Emergent Cardiovascular Risk Factors and Organ Damage in Arterial Hypertension. *Current Hypertension Reviews*, 2005; **1**: 189-200.
22. Witteman JC, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Kok FJ, Sacks FM, Speizer FE, Rosner B, Hennekens CH. Relation of moderate alcohol consumption and risk of systemic hypertension in women. *Am J Cardiol* 1990; **65**: 633-7.
23. Morikawa Y, Nakagawa H, Okayama A, Mikawa K, Sakata K, Miura K, Ishizaki M, Yoshita K, Naruse Y, Kagamimori S, Hashimoto T, Ueshima H. A cross-sectional study on association of calcium intake with blood pressure in Japanese population. *J Hum Hypertens* 2002; **16**: 105-10.
24. Kario K PT, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: A prospective study. *Circulation* 2003; **107**: 1401-6.
25. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; **2**: 397.
26. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1998; **31**: 77-82.
27. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; **10**: 474-82.
28. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001; **19**: 1539-45.
29. Verdecchia P, Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis. *Am J Hypertens* 1993; **6**: 207S-10S.
30. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007; **369**: 425-35.

31. Hayreh SS. Hypertensive Retinopathy. *Ophthalmology Clinics of North America* 1998; **11**: 535-58.
32. Hayreh SS. Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye* 1996; **10 ( Pt 1)**: 5-28.
33. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; **130**: 597-605.
34. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma* 1997; **6**: 412-25.
35. Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; **43 Suppl 1**: S5-9.
36. Luescher T. The Endothelium and Cardiovascular Disease Complex Relationship. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1081-3.
37. MacKenzie ET, McGeorge AP, Graham DI, Fitch W, Edvinsson L, Harper AM. Breakthrough of cerebral autoregulation and the sympathetic nervous system. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977; **64**: 48-9.
38. Bayraktutan U. Reactive Oxygen Species, Nitric Oxide and Hypertensive Endothelial Dysfunction. *Current Hypertension Reviews* 2005; **1**: 201-15.
39. Oku H, Sugiyama T, Kojima S, Watanabe T, Azuma I. Experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1-induced chronic optic nerve head ischemia. *Surv Ophthalmol* 1999; **44 Suppl 1**: S74-84.
40. Schmetterer L, Findl O, Strenn K, Jilma B, Graselli U, Eichler HG, Wolzt M. Effects of endothelin-1 (ET-1) on ocular hemodynamics. *Curr Eye Res* 1997; **16**: 687-92.
41. Polak K, Luksch A, Frank B, Jandrasits K, Polska E, Schmetterer L. Regulation of human retinal blood flow by endothelin-1. *Exp Eye Res* 2003; **76**: 633-40.
42. Wallow IH, Burnside B. Actin filaments in retinal pericytes and endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980; **19**: 1433-41.

43. Matsusaka T. [Ultrastructural differences between the choriocapillaries and retinal capillaries on the human eye]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1969; **73**: 1603-5.
44. Wallow IH, Bindley CD, Reboussin DM, Gange SJ, Fisher MR. Systemic hypertension produces pericyte changes in retinal capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; **34**: 420-30.
45. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1986; **93**: 74-87.
46. Gunn MR. On Ophthalmoscopic Evidence of General Arterial Disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898; **18**: 356-81.
47. Gunn MR. Ophthalmoscopic Evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal disease and (2) of increased arterial tension *Trans Ophthalmol Soc UK* 1892; **12**: 124-5.
48. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Cotton-wool spots (inner retinal ischemic spots) in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica* 1989; **198**: 197-215.
49. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. IV. Focal intraretinal periarteriolar transudates. *Ophthalmology* 1986; **93**: 60-73.
50. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; **95**: 329-48; discussion 48-50.
51. Bock KD. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984; **6**: III158-62.
52. Morishita R, Higaki J, Nakamura F, Tomita N, Yu H, Nagano M, Mikami H, Ogihara T. Regression of hypertension-induced vascular hypertrophy by an ACE inhibitor and calcium antagonist in the spontaneously hypertensive rat. *Blood Press Suppl* 1992; **3**: 41-7.
53. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; **112**: 92-8.

54. Karki KJ. Incidence of ophthalmoscopic fundus changes in hypertensive patients. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2003; **1**: 27-31.
55. Besharati MR, Rastegar A, Shoja MR, Maybodi ME. Prevalence of retinopathy in hypertensive patients. *Saudi Med J* 2006; **27**: 1725-8.
56. Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension* 1995; **25**: 1322-5.
57. Poulter NR. Independent effects of smoking on risk of hypertension: small, if present. *J Hypertens* 2002; **20**: 171-2.
58. Nakano Y, Oshima T, Hiraga H, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. *J Lab Clin Med* 1998; **131**: 502-6.
59. Hattenbach LO, Toka HR, Toka O, Schuster H, Luft FC. Absence of hypertensive retinopathy in a Turkish kindred with autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Br J Ophthalmol* 1998; **82**: 1363-5.
60. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, Ruello N, Tomolillo C, Castello C, Grillo G, Sacchi G, Deferrari G. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension* 1997; **30**: 1135-43.
61. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, Hara Y, Kodama K, Hiwada K. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; **11**: 1171-7.
62. Bihorac A, Tezcan H, Ozener C, Oktay A, Akoglu E. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; **13**: 864-72.
63. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; **19**: 2063-70.

64. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001; **46**: 59-80.
65. Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol* 1975; **59**: 3-44.
66. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002; **133**: 78-88.
67. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004; **329**: 79.
68. Stokoe NL, Turner RW. Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. *Br J Ophthalmol* 1966; **50**: 21-40.
69. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; **89**: 1132-45.
70. Ashton N, Harry J. The Pathology of cotton wool spots and cytooid bodies in hypertensive retinopathy and other diseases. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1963; **83**: 91-114.
71. Ashton N, Peltier S, Garner A. Experimental hypertensive retinopathy in the monkey. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1969; **88**: 167-86.
72. Kincaid-Smith P. Malignant hypertension: mechanisms and management. *Pharmacol Ther* 1980; **9**: 245-69.
73. Sheie H. Evolution of Ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953; **49**: 117-38.
74. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; **1**: 1103-6.
75. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; **268**: 336-45.
76. 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**: 263-70.
77. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, Siscovick DS, Burke G, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002; **86**: 1007-13.
  78. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens* 2004; **22**: 1543-9.
  79. 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 persons: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; **110**: 658-66.
  80. 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; **45**: 57-73.
  81. Arzabe CW, Jalkh AE, Fariza E, Akiba J, Quiroz MA. A simple device to standardize measurements of retinal structures in fundus photographs and retinal angiograms. *Am J Ophthalmol* 1990; **109**: 107-8.
  82. Hodge JV, Parr JC, Spears GF. Comparison of methods of measuring vessel widths on retinal photographs and the effect of fluorescein injection on apparent retinal vessel calibers. *Am J Ophthalmol* 1969; **68**: 1060-8.
  83. Simon J, Svojgrova M, Simecek K, Lavicka KLK, Dvorak JDJ. Quantitative assessment of retinal vessels in relation to blood pressure. *Hum Biol* 1974; **46**: 605-11.
  84. Ramalho PS, Dollery CT. Hypertensive retinopathy. Caliber changes in retinal blood vessels following blood-pressure reduction and inhalation of oxygen. *Circulation* 1968; **37**: 580-8.

85. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, Sharrett AR, Davis MD, Cai J. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 1999; **106**: 2269-80.
86. Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever PP, Thom SA, Hughes AD. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995; **13**: 1724-8.
87. Akman A, Kadayifcilar S, Aydin P. Effects of hypertension on the retinal vein width at the retinal arterio-venous crossings. *Eur J Ophthalmol* 1998; **8**: 71-5.
88. Takahashi S, Kawaguchi K, Yamanobe R. [Hypertension and fundus change with special reference to narrowing of the retinal arteries]. *Ganka* 1967; **9**: 921-31.
89. Hubbard LD BE, R Klein. The association between generalized retinal arteriolar narrowing and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; **33(suppl)**.
90. Aoki N. Epidemiological evaluation of fundusoscopic findings in cerebrovascular diseases. II. A multivariate analysis of fundusoscopic findings. *Jpn Circ J* 1975; **39**: 271-82.
91. Brinchmann-Hansen O, Sandvik L. The width of the light reflex on retinal arteries and veins. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1986; **64**: 433-8.
92. Delori FC, Fitch KA, Feke GT, Deupree DM, Weiter JJ. Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; **226**: 393-9.
93. Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1995; **44**: 603-7.
94. Majewska K, Czechowicz-Janicka K, Prządka L, Piotrowicz M, Chrabalowski Z. Computer data processing in the examination of retinal

- vessels in essential hypertension and atherosclerosis. *Ophthalmologica* 1976; **172**: 445-48.
95. Schwartz B, Takamoto T, Lavin P. Increase of retinal vessel width in ocular hypertensives with timolol therapy. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1995: 41-53.
  96. Wu DC, Schwartz B, Schwoerer J, Banwatt R. Retinal blood vessel width measured on color fundus photographs by image analysis. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 1995: 33-40.
  97. Suzuki Y. Direct measurement of retinal vessel diameter: comparison with microdensitometric methods based on fundus photographs. *Surv Ophthalmol* 1995; **39 Suppl 1**: S57-65.
  98. Rassam SM, Patel V, Kohner EM. The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol* 1995; **80**: 53-68.
  99. van Meurs JC, Schwoerer J, Schwartz B, Mulder PG, Meiselman HJ, Johnson CS. Retinal vessel autoregulation in sickle cell patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; **230**: 442-5.
  100. Jonas JB, Nguyen XN, Naumann GO. Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. I. Morphometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; **30**: 1599-603.
  101. Remky A, Arend O, Beausencourt E, Elsner AE, Bertram B. [Retinal vessels before and after photocoagulation in diabetic retinopathy. Determining the diameter using digitized color fundus slides]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996; **209**: 79-83.
  102. Kutschbach P, Wolf S, Sieveking M, Ittel TH, Schulte K, Reim M. Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998; **236**: 410-4.
  103. MacCumber MW, Flower RW, Langham ME. Ischemic hypertensive choroidopathy. Fluorescein angiography, indocyanine green videoangiography, and measurement of pulsatile blood flow. *Arch Ophthalmol* 1993; **111**: 704-5.

104. Pohl ML. Siegrist's streaks in hypertensive choroidopathy. *J Am Optom Assoc* 1988; **59**: 372-6.
105. 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.
106. Risk factors for central retinal vein occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996; **114**: 545-54.
107. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994; **117**: 429-41.
108. Panton RW, Goldberg MF, Farber MD. Retinal arterial macroaneurysms: risk factors and natural history. *Br J Ophthalmol* 1990; **74**: 595-600.
109. Richards BW, Jones FR, Jr., Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. *Am J Ophthalmol* 1992; **113**: 489-96.
110. Teuscher AU, Meienberg O. Ischaemic oculomotor nerve palsy. Clinical features and vascular risk factors in 23 patients. *J Neurol* 1985; **232**: 144-9.
111. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. *Nat Biotechnol* 2003; **21**: 1361-7.
112. Huang LN JS, Kloizman T The comparison of nerve fiber layer thickness in glaucomatous monkey eyes measured by optical koherence tomography and histomorphometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; **38**.
113. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; **254**: 1178-81.
114. Hee MR, Izatt JA, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; **113**: 325-32.
115. Mistlberger A, Liebmann JM, Greenfield DS, Pons ME, Hoh ST, Ishikawa H, Ritch R. Heidelberg retina tomography and optical coherence tomography in normal, ocular-hypertensive, and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 1999; **106**: 2027-32.

116. Schuman JS, Hee MR, Arya AV, Pedut-Kloizman T, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Optical coherence tomography: a new tool for glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 1995; **6**: 89-95.
117. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Duker JS, Reichel E, Rutledge B, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; **113**: 1019-29.
118. Ripandelli G, Coppe AM, Bonini S, Giannini R, Curci S, Costi E, Stirpe M. Morphological evaluation of full-thickness idiopathic macular holes by optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol* 1999; **9**: 212-6.
119. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, Reichel E, Duker JS, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995; **120**: 65-74.
120. Hee MR, Baumal CR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Wilkins JR, Coker JG, Schuman JS, Swanson EA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1996; **103**: 1260-70.
121. Chauhan DS, Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; **40**: 2332-42.
122. Toth CA, Narayan DG, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, Birngruber R, Cain CP, DiCarlo CD, Roach WP. A comparison of retinal morphology viewed by optical coherence tomography and by light microscopy. *Arch Ophthalmol* 1997; **115**: 1425-8.
123. Koozekanani D, Roberts C, Katz SE, Herderick EE. Intersession repeatability of macular thickness measurements with the Humphrey 2000 OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; **41**: 1486-91.
124. Muscat S, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of macular thickness measurements with the Humphrey OCT system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; **43**: 490-5.
125. Massin P, Vicaud E, Haouchine B, Erginay A, Paques M, Gaudric A. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2001; **119**: 1135-42.

126. Kupfer C, Chumbley L, Downer JC. Quantitative histology of optic nerve, optic tract and lateral geniculate nucleus of man. *J Anat* 1967; **101**: 393-401.
127. Ochs S. Rate of fast axoplasmic transport in mammalian nerve fibres. *J Physiol* 1972; **227**: 627-45.
128. Hoh ST. Evaluating the optic nerve and retinal nerve fibre layer: the roles of Heidelberg retina tomography, scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. *Ann Acad Med Singapore* 2007; **36**: 194-202.
129. Leung CKS W-MC, Wing-Ho Yung. Comparison of macular and peripapiller measurement for the detection of glaucoma. *Ophthalmology* 2005; **112**: 391-400.
130. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, Catini E, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated essential hypertensives: an inter- and intra-observer reproducibility study with non-mydratic retinography. *Blood Press* 2004; **13**: 25-30.
131. Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernandez M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-Gonzalez A, Gonzalez-Penedo M, Gude F. Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens* 2005; **23**: 843-50.
132. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Wittteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; **45**: 2129-34.
133. Duprez DA. The eye, the mirror of the heart. *Eur Heart J* 2007; **28**: 1915-6.
134. Wong TY, McIntosh R. Systemic associations of retinal microvascular signs: a review of recent population-based studies. *Ophthalmic Physiol Opt* 2005; **25**: 195-204.
135. Berry JD, Dyer A, Carnethon M, Tian L, Greenland P, Lloyd-Jones DM. Association of traditional risk factors with cardiovascular death across 0 to 10, 10 to 20, and >20 years follow-up in men and women. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 89-94.

136. Gugleta K, Fuchsjager-Mayrl G, Orgul S. Is neurovascular coupling of relevance in glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007; **52 Suppl 2**: S139-43.
137. Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE. Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; **21**: 34-8.
138. Delaey C, Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res* 2000; **32**: 249-56.
139. Sossi N, Anderson DR. Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure. Effect of arterial hypertension induced by angiotensin I. *Arch Ophthalmol* 1983; **101**: 94-7.
140. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 1986; **59**: 483-95.
141. Nagel E, Vilser W, Lanzl I. Dorzolamide influences the autoregulation of major retinal vessels caused by artificial intraocular pressure elevation in patients with POAG: a clinical study. *Curr Eye Res* 2005; **30**: 129-37.
142. Riva CE, Hero M, Titze P, Petrig B. Autoregulation of human optic nerve head blood flow in response to acute changes in ocular perfusion pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; **235**: 618-26.
143. Matthias C, Grieshaber MM, Josef Flammer,. What Is the Link Between Vascular Dysregulation and Glaucoma? *Survey of Ophthalmology* 2007; **52**.
144. Lanza GA, Bencardino G, Sestito A, Shaw S, Sgueglia GA, Infusino F, Luscher TF, Crea F. Association of endothelin-1 with transient myocardial ischemia in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 492-4.
145. Borries M, Heins M, Fischer Y, Stiegler H, Schoebel FC, Reinauer H, Strauer BE, Leschke M. [Endothelin and big endothelin in coronary heart disease and acute coronary syndromes]. *Z Kardiol* 1996; **85**: 761-7.
146. Cioffi GA, Sullivan P. The effect of chronic ischemia on the primate optic nerve. *Eur J Ophthalmol* 1999; **9 Suppl 1**: S34-6.
147. Ben-Sira I, Riva CE. Fluorescein diffusion in the human optic disc. *Invest Ophthalmol* 1975; **14**: 205-11.
148. Cohen AI. Is there a potential defect in the blood-retinal barrier at the choroidal level of the optic nerve canal? *Invest Ophthalmol* 1973; **12**: 513-9.

149. Flage T. Permeability properties of the tissues in the optic nerve head region in the rabbit and the monkey. An ultrastructural study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1977; **55**: 652-64.
150. Hayreh SS. Fluids in the anterior part of the optic nerve in health and disease. *Surv Ophthalmol* 1978; **23**: 1-25.
151. Grieshaber MC, Flammer J. Does the blood-brain barrier play a role in Glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2007; **52 Suppl 2**: S115-21.
152. Hofman P, Hoyng P, vanderWerf F, Vrensen GF, Schlingemann RO. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; **42**: 895-901.
153. Jessup CMFaJA. Interplay Between ACE2 and Angiotensin-(1-7) in the Regulation of Blood Pressure. *Current Hypertension Reviews*, 2007; **3**.
154. Sossi N, Anderson DR. Effect of elevated intraocular pressure on blood flow. Occurrence in cat optic nerve head studied with iodoantipyrine I 125. *Arch Ophthalmol* 1983; **101**: 98-101.
155. Morishita R. Is vascular endothelial growth factor a missing link between hypertension and inflammation? *Hypertension* 2004; **44**: 253-4.
156. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; **104**: 735-40.
157. Rakusan K, Hrdina PW, Turek Z, Lakatta EG, Spurgeon HA, Wolford GD. Cell size and capillary supply of the hypertensive rat heart: quantitative study. *Basic Res Cardiol* 1984; **79**: 389-95.
158. Toussaint D, Kuwabara T, Cogan DG. Retinal vascular patterns. II. Human retinal vessels studied in three dimensions. *Arch Ophthalmol* 1961; **65**: 575-81.
159. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. VI. Hypertensive choroidopathy. *Ophthalmology* 1986; **93**: 1383-400.
160. Hayreh SS. Blood flow in the optic nerve head and factors that may influence it. *Prog Retin Eye Res* 2001; **20**: 595-624.
161. Geijer C, Bill A. Effects of raised intraocular pressure on retinal, prelaminar, laminar, and retrolaminar optic nerve blood flow in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; **18**: 1030-42.



162. Sperber GO, Bill A. Blood flow and glucose consumption in the optic nerve, retina and brain: effects of high intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1985; **41**: 639-53.
163. Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Exp Eye Res* 1997; **64**: 737-44.
164. Meyer-Rusenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S, Pillunat LE, Anderson DR, Knighton RW, Joos KM, Feuer WJ. Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy  
Autoregulation of human optic nerve head circulation in response to increased intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; **245**: 1009-18.
165. Henkind P. Symposium on glaucoma: joint meeting with the National Society for the Prevention of Blindness. New observations on the radial peripapillary capillaries. *Invest Ophthalmol* 1967; **6**: 103-8.
166. Gurses-Ozden R, Liebmann JM, Schuffner D, Buxton DF, Soloway BD, Ritch R. Retinal nerve fiber layer thickness remains unchanged following laser-assisted in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2001; **132**: 512-6.
167. Mikelberg FS, Yidegiligne HM, White VA, Schulzer M. Relation between optic nerve axon number and axon diameter to scleral canal area. *Ophthalmology* 1991; **98**: 60-3.
168. Ergin A.ÇY, Güllü R. Sistemik Hipertansiyonlu Olgularda Santral Kornea Kalınlığı ve Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı. *Yeni Tip Dergisi*; **24**.
169. Sihota R, Sony P, Gupta V, Dada T, Singh R. Diagnostic capability of optical coherence tomography in evaluating the degree of glaucomatous retinal nerve fiber damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; **47**: 2006-10.
170. Kanamori A, Nakamura M, Escano MF, Seya R, Maeda H, Negi A. Evaluation of the glaucomatous damage on retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2003; **135**: 513-20.
171. Altintas O, Iseri P, Ozkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol* 2008; **116**: 137-46.

172. Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2006; **26**: 18-24.
173. Timio M, Lolli S, Verdura C, Monarca C, Merante F, Guerrini E. Circadian blood pressure changes in patients with chronic renal insufficiency: a prospective study. *Ren Fail* 1993; **15**: 231-7.
174. Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Circulation* 2007; **115**: 2091-3.
175. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; **123**: 1307-11.
176. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; **5**: 86-99.
177. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001; **88**: 181-6.
178. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD, Costantini F, Romano F, Schiavone C, Cuccurullo F, Mezzetti A. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; **10**: 511-8.
179. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Corti C, Salerno M, Valerio C, Magrini F, Zanchetti A. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; **17**: 245-51.
180. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; **47**: 149-54.
181. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2005; **19**: 302-8.

182. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; **27**: 130-5.
183. Watanabe N, Imai Y, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, Sakuma H, Kato J, Onodera-Kikuchi N, Yamada M, Abe F, Hisamichi S, Abe K. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 1996; **27**: 1319-27.
184. Torun D, Sezer S, Arat Z, Pelit A, Yigit F, Ozdemir FN. The frequency of combined target organ damage and the beneficial effect of ambulatory blood pressure monitoring in never treated mild-to-moderate hypertensive patients. *Int Heart J* 2005; **46**: 1073-82.
185. Saitoh M, Matsuo K, Nomoto S, Kondoh T, Yanagawa T, Katoh Y, Hasegawa K. Relationship between left ventricular hypertrophy and renal and retinal damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med* 1998; **37**: 576-80.
186. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; **48**: 380-5.
187. Karadeniz-Bilgili MY, Ekmekci Y, Koksall A, Akarsu C, Ziraman I. Effects of hypertension and antihypertensive treatment on retrobulbar circulation detected on Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 2004; **23**: 13-7.
188. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Flammer J. Retrobulbar blood flow in glaucoma patients with nocturnal over-dipping in systemic blood pressure. *Am J Ophthalmol* 2001; **132**: 641-7.
189. Graham SL, Drance SM. Nocturnal hypotension: role in glaucoma progression. *Surv Ophthalmol* 1999; **43 Suppl 1**: S10-6.
190. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal photoreceptor density decreases with age. *Ophthalmology* 1995; **102**: 1853-9.

191. Panda-Jonas S, Jonas JB, Jakobczyk-Zmija M. Retinal pigment epithelial cell count, distribution, and correlations in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 1996; **121**: 181-9.
192. Yıldırım R UA, Üstündağ C, Özkan Ş. Normal gözlerde maküla kalınlığı. *MN Oftalmoloji* 2004; **11**: 44-6.
193. Kılıç A. Yaş, cinsiyet ve incelenen gözün optik koherens tomografi parametrelerine etkisinin değerlendirilmesi. In. *Yaş, cinsiyet ve incelenen gözün optik koherens tomografi parametrelerine etkisinin değerlendirilmesi*, Kocaeli: Kocaeli Üniv. Tıp Fak., 2005.
194. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology* 1982; **89**: 1127-31.
195. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999; **33**: 998-1001.