

# Hipertansiyonun Retinal Bulguları ve Sessiz Serebral İnfarktlar

## Retinal Signs of Hypertension and Silent Cerebral Infarcts

Hava Özlem DEDE<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hatay

Geliş Tarihi/Received: 16.08.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.01.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hava Özlem DEDE  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD, Hatay,  
TÜRKİYE/TURKEY  
havaozlemdede@hotmail.com

**ÖZET Amaç:** Çalışmanın amacı, hipertansiyon hastalarında direkt oftalmoskopik yöntemle saptanan retinal mikrovasküler bulguların kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de saptanan serebral sessiz infarktlarla ilişkisini değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Seksen hipertansif, ek sistemik hastalığı olmayan birey çalışmaya dâhil edildi. Nörolojik muayenede saptanan retinal mikrovasküler yapıyı incelemeye yönelik direkt oftalmoskopik bulgular olarak: arteriovenöz boğumlanma, fokal arterioller daralma, retinal damla hemoraji, retinal mikroanevrizma ve yumuşak eksuda varlığı incelendi ve kaydedildi. Hastaların kraniyal MRG'deki sessiz infarkt özelliği taşıyan bulguları: laküner infarkt varlığı, milimetrik gliotik odak ve multiple iskemik lezyon varlığı incelendi. **Bulgular:** Çalışmaya aldığımız 80 hipertansif bireyin %67,5'i (n=50) kadın, %27,5'i (n=30) erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $57,3 \pm 9,22$  (sınırlar 40-83) olarak hesaplandı. Hipertansiyon süresi ortalama  $4,3 \pm 3,77$  (sınırlar 1-20) yılı. Hipertansiyonun retina bulguları olarak en sık arteriovenöz boğumlanma (%65, n=52) saptandı. %38,8 (n=31) fokal arterioller daralma, %18,8 (n=15) retinal damla hemoraji belirlendi. Retinal mikroanevrizma 1 (%1,25) hastada izlendi, yumuşak eksudaya rastlanmadı. Kraniyal MRG incelenmesinde; %27,5 (n=22) normal bulgular, %10 (n=8) sadece laküner infarkt, %15 (n=12) milimetrik gliotik odaklar, %47,5 (n=38) multipl iskemik lezyonlar saptandı. Kraniyal MRG bulguları ve oftalmoskopik inceleme bulguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; oftalmoskopik retinal incelemenin kraniyal MRG değerlendirmesine göre pozitif prediktif değeri: %90, negatif prediktif değeri:%84 olarak belirlendi. **Sonuç:** Çalışmamızın verileri direkt oftalmoskopik yöntemle saptanan retinal mikrovasküler patolojilerle kraniyal sessiz iskemik lezyonlar arasında ilişki olduğunu ve oftalmoskopik incelemenin bu açıdan prediktif değere sahip olduğunu düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Oftalmoskopi; hipertansiyon; inme, felç

**ABSTRACT Objective:** The study aims to evaluate the relation of retinal microvascular signs that are detected with direct ophthalmoscopy and silent infarcts that are detected with cranial magnetic resonance imaging (MRI). **Material and Methods:** 80 hypertensive patients with no other systemic diseases were included in the study. Presence of arteriovenous nicking, focal arteriolar narrowing, retinal hemorrhage, retinal microaneurysm, soft exudate are studied and recoded as direct ophthalmoscopic symptoms for the study of retinal microvascular structure detected in neurological examination. Presence of lacunar infarct, minimal gliotic foci and multiple ischemic lesions are examined as silent infarct symptoms detected in cranial MRI. **Results:** 67.5% (n=50) of the patients were female and 27.5% (n=30) were male. The average age of the patients was  $57.3 \pm 9.22$  (limits: 40-83). The average hypertension period was  $4.3 \pm 3.77$  (limits: 1-20) years. Arteriovenous nicking was the most frequently detected retinal symptoms of the hypertension (65%, n=52). 38.8% (n=31) focal arteriolar narrowing, 18.8 (n=15) retinal hemorrhage were identified. One patient showed retinal microaneurysm and none showed soft exudate. Cranial MRI showed 27.5% (n=22) normal symptoms, 10% (n=8) only lacunar infarct, 15% (n=12) minimal gliotic foci and 47.5% (n=38) multiple ischemic lesions. Statistical evaluation of cranial MRI and ophthalmoscopy reveals, its positive predictive value as 90%, negative predictive value as 84%. **Conclusion:** Our study indicates that there is relationship between retinal microvascular pathologies detected with direct ophthalmoscopy and cranial silent ischemic lesions and therefore ophthalmoscopic examination is thought to have a predictive value.

**Key Words:** Ophthalmoscopy; hypertension; stroke

**T**eknolojinin sürekli olarak yenilikleri ve gelişmeleri tıbbın hizmetine sunuyor olmasına rağmen, tanı ve izlem süreçlerinde hâlen klinik muayene ve değerlendirmenin en üst düzeydeki önemi değişmeden sürmektedir. Günümüzde yaygın morbidite ve mortalite sebebi olan vasküler hastalıklarda koruyucu tedavi uygulayabilmek için ilk koşul hastalık risk faktörlerine sahip vakaları erken saptamak ve değerlendirmektir. Serebrovasküler hastalık için en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilen hipertansiyona sahip olan hastalarda ateroskleroz varlığının belirlenmesi tedavi stratejilerinin yönetilmesi açısından önem taşır.

Hipertansiyonun zaman içinde organizmada meydana getirdiği değişimlerin saptanması bireye özgü olarak hipertansiyonu ve seyrini değerlendirmede en güvenilir yaklaşımlardan biridir ve retinal vasküler yapılarıdaki değişimler bu konuda kolaylıkla, yüksek güvenilirlikte, non-invaziv ve kısa zamanda elde edilebilecek veriler sağlar. Oftalmoskopik retinal inceleme; standart poliklinik koşullarında damar yapısının doğrudan görülebilmesini mümkün kılar ve hipertansif hastalarda ateroskleroza ilişkin değişimleri belirleyebilmek için direkt bakı olanağı sağlayan bir yöntemdir.<sup>1</sup> Aynı zamanda end organ hasar tespitini ve optik sinir incelemesini de mümkün kılar.<sup>2</sup>

Bu çalışma, hipertansif hastalarda oftalmoskopik muayeneyle saptanan retinal bulgular ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de belirlenen sessiz serebral infarktlar arasındaki birlikteliği değerlendirmek ve retinal bulguların bu lezyonların varlığını göstermedeki prediktivitesini incelemek amacıyla planlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma için nöroloji polikliniğine hipertansiyon ile ilgili olmayan nedenlerle (nöropatik ağrı, periferik sinir hastalığı, lomber diskopati vb.) başvuran hipertansif hastalar arasında dışlama kriteri taşımayanlar ardışık olarak değerlendirildi. Retinal hastalıklar, demans, diabetes mellitus, tiroit fonksiyon bozukluğu, geçirilmiş geçici iskemik atak veya serebrovasküler hastalık, astım, kollajen doku hasta-

lıkları, kalp yetmezliği ve diğer kronik hastalıkların varlığı dışlama kriterleri olarak kabul edildi. Direkt oftalmoskopik muayene herhangi bir nedenle (katarakt, pupil anomalileri vb.) yapılamayan hastalar çalışmaya alınmadı. MR görüntülemesi yapılamayan (kalp pilleri, MRG için uygun olmayan protez kalp kapakçıkları, yapay eklemler, klostrrofobi gibi nedenlerle) hastalar değerlendirme dışı tutuldu.

Hastaların tansiyon arteriyel (TA) değerleri ölçülerek kaydedildi. Antihipertansif kullanımları, düzenli ilaç kullanımı ve TA takipleri sorgulandı. Hipertansiyon evreleri belirlendi. Hipertansiyon tanısı için "Joint National Committee (JNC 7)" kriterleri dikkate alındı. TA değeri <135/85 mmHg olanlar normotansif, 135-140/85-90 olanlar evre 1, 140-160/90-100 mmHg olanlar evre 2, >160/100 mmHg olanlar evre 3 kabul edildi.<sup>3</sup>

Oftalmoskopik değerlendirme nöroloji uzmanı tarafından yapıldı. Direkt oftalmoskopik muayene, olabildiğince karanlık odada, klinisyenin gözüne uygun dioptri ayarı seçilerek, hastaya karşı duvarda seçilen sabit bir noktaya bakması söylenerek, yeterince parlak sarı ışık ile yapıldı. Hemoraji ayırımı yaparken kırmızı ışık filtresi kullanıldı. Arteriovenöz boğumlanma, fokal arterioller daralma, retinal damla hemoraji, retinal mikroanevrizma ve yumuşak eksuda varlığı gözlemlenerek kaydedildi.

Hastaların kraniyal MRG'leri radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Laküner infarkt varlığı, milimetrik iskemik gliotik odak, 1,5 cm'den büyük tek veya multipl iskemik lezyonlar arandı ve kaydedildi. Laküner infarktlar ovoid ya da yuvarlak şekillerde olabilen, boyutları (çapı) mikroskobikten 1,5 cm'e kadar değişim gösteren, hacmi 0,2-3,4 cm<sup>3</sup> olabilen lezyonlar olarak değerlendirildi.<sup>4</sup> Kraniyal MRG'de iskemiye ilişkin görünüm olmasına karşın klinik değerlendirme ve anamnezde serebrovasküler olaylara ilişkin yansımaların bulunmaması durumu sessiz infarkt varlığı olarak kabul edildi. Kraniyal MRG'de "sessiz" infarkt özelliği dikkate alındı ve belirlenen lezyonu semptomaya yol açmış olan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kategorik değişkenler arası ilişki ki-kare testiyle, gruplar arası ortalamaların farkı student t-testi ile

karşılaştırıldı. Bulguların tanısal doğruluk ölçütlerinden spesifik bağımlı ölçütler: pozitif ve negatif prediktif değer olarak incelendi. Tarama testinin sağlık problemleri bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlık problemlerine sahip olanların yüzdesi anlamındaki pozitif prediktif değer ve tarama testinin sağlıklı olarak bulduğu bireyler içinde gerçekten sağlıklı olanların yüzdesi anlamındaki negatif prediktif değer, tarama yöntemi olarak oftalmoskopik inceleme yöntemi seçilerek kraniyal MRG'deki sessiz infarkt bulgusuna sahip olan bireylerin saptanmasına yönelik olarak hesaplandı. Duyarlılığın (geçek pozitif hızı) yanlış pozitiflik hızına (özgüllük) göre grafiği çizilerek ROC eğrisi (Receiver Operating Curve) elde edildi. ROC eğrisinin altında kalan alan tanı testlerinin üstünlüğü için bir karşılaştırma ölçüğü olarak kullanılır. ROC puanı 1 (bir) olduğunda anlamı "pozitifler mükemmel bir şekilde negatiflerden ayrılmıştır" olmaktadır. ROC puanı 0 (sıfır) olduğunda ise "herhangi bir pozitiflik bulunamadı" anlamına gelir.<sup>5</sup> Çalışma için etik kurul onayı alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 80 hipertansif bireye ait özellikler Tablo 1'de belirtildi. Çalışmaya alınan hastalar en sık anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) olmak üzere birçok farklı gruptan antihipertansif ilaç kullanmaktaydı (Tablo 2). Altmış dört hasta monoterapi, 11 hasta kombine antihipertansif ilaç tedavisi alırken, 5 hasta ilaç kullanmıyordu.

Retina incelemesinde; hastaların %23,5 (n=19)'inde patolojik bulgu yoktu. Hipertansiyonun retina bulguları olarak en sık arteriovenöz boğumlanma (%65, n= 52) saptandı. %38,8 (n= 31) fokal

**TABLO 1:** Çalışmaya dâhil edilen bireylere ait özellikler.

Cinsiyet	%65 kadın (n= 50)	%35 erkek (n= 30)
Yaş	Ortalama 57,3 ± 9,22	Minimum 40, maksimum 83
HT süresi (yıl)	Ortalama 4,3 ± 3,77	Minimum 1, maksimum 20
HT seyri	%20 stabil	%80 labil
Ailede HT öyküsü	%53,8 var	%35 yok, %11,3 bilmiyor
Kraniyal MRG	%27,5 normal	%72,5 patolojik
Retinal inceleme	%23,5 normal	%76,5 patolojik

HT: Hipertansiyon

**TABLO 2:** Antihipertansif ilaç gruplarına göre dağılım.

	Sayı	Yüzde
ARB	27	33,8
ACE inhibitörü	21	26,3
Ca Kanal Bloker	12	15
ACE inhibitörü/ARB + B bloker + Ca kanal bloker + diüretik	6	7,5
Kullanmıyor	5	6,3
Diüretik	3	3,8
ARB + B bloker	2	2,5
B bloker	1	1,3
ACE inhibitörü + Ca kanal bloker	1	1,3
Ca kanal bloker + diüretik	1	1,3
ARB + diüretik	1	1,3
Toplam	80	100

**TABLO 3:** Hastaların muayene sırasında ölçülen TA değerleri.

TA değeri	Sıklık	Yüzde	Toplam yüzde
Normal	15	18,8	18,8
135-140/ 85-90	25	31,3	50,0
140-160/ 90-100	15	18,8	68,8
160-100<	25	31,3	100,0
Toplam	80	100,0	

TA: Tansiyon arteriyel

arterioller daralma, %18,8 (n= 15) retinal damla hemoraji belirlendi. Retinal mikroanevrizma 1 hastada izlenirken, yumuşak eksudaya rastlanmadı.

Hastaların muayene sırasında ölçülen TA değerleri: %18,8 (n=15) normal, %31,3 (n= 25) hafif yüksek, %18,8 (n=15) yüksek, %31,3 (n= 25) çok yüksekti (Tablo 3).

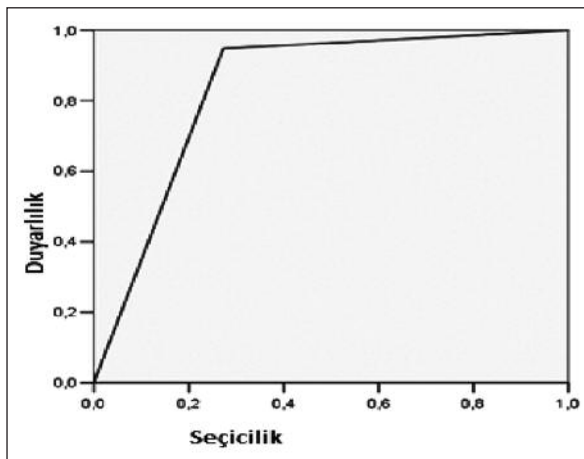
Kraniyal MR incelenmesinde, %27,5 (n= 22) normal bulgular, %10 (n= 8) sadece laküner infarkt, %15 (n= 12) milimetrik gliotik odaklar, %47,5 (n= 38) multipl iskemik lezyonlar saptandı.

Muayene sırasında ölçülen TA değeri ile yaş (p= 0,44), cinsiyet (p= 0,877), hipertansiyon süresi (p= 0,775) ve aile öyküsü (p= 0,488) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yokken TA seyri (p= 0,001) ve MRG'de sessiz infarkt varlığı (p= 0,043) arasında anlamlı ilişki saptandı. Retinal bulgularla cinsiyet (p= 0,542), HT süresi (p= 0,324), HT seyri

( $p= 0,172$ ) ve aile öyküsü ( $p= 0,463$ ) arasında anlamlı ilişki gözlenmezken; retinal bulgular yaş ile ilişkili bulundu ( $p= 0,004$ ). Kraniyal MRG'de sessiz infarkt bulguları ile cinsiyet ( $p= 0,518$ ), hipertansiyon süresi ( $p= 0,231$ ), aile öyküsü ( $p= 0,549$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmazken, yaş ( $p= 0,01$ ) ve hipertansiyonun seyri ( $p= 0,043$ ) ile arasında ilişki gösterildi. Retinal bulguların varlığı ile kraniyal MRG'deki sessiz infarkt bulguları arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p= 0,00$ ).

Monoterapi ve kombine antihipertansif ilaç kullanımı ile retinal bulgu varlığı ( $p= 0,065$ ) ve muayene sırasında ölçülen TA değeri ( $p= 0,080$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, kraniyal MRG'de sessiz infarkt bulgusu varlığı ( $p= 0,434$ ) arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Monoterapi kullanan hastaların %71'inde retinal bulguya rastlanırken, politerapi alan hastaların %90'ında retinal bulgu saptandı.

Kraniyal MRG bulguları ve oftalmoskopik inceleme bulguları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; oftalmoskopik retinal incelemenin kraniyal MRG değerlendirmesine göre duyarlılığı: %94, seçiciliği: %72, negatif prediktif değeri: %84, pozitif prediktif değeri: %90 olarak belirlendi. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan tanınal performans değerini göstermektedir. Çalışmamızda oftalmoskopik incelemenin duyarlılığı 1'e yakın olarak bulunmuştur (Şekil 1).



ŞEKİL 1: ROC eğrisi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, oftalmoskopik inceleme ile belirlenen bulguların kraniyal MRG ile belirlenen sessiz serebral lezyonları göstermede: %94 oranında sensitiviteye, %72 spesifiteye, %84 negatif ve %90 pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir.

Direkt oftalmoskopik inceleme nörolojik muayenenin ayrılmaz bir parçasıdır. Retinal vasküler yapıların incelenmesi serebral damar yapısı hakkında bilgi verir.<sup>6</sup> Retinal damarların embriyolojik ve anatomik özellikleri, beyin damarlarıyla benzer nitelikler gösterir. Retinal damar çapı 50-250 mikrometre, beyin küçük damar çapı 50-400 mikrometredir. Beyin küçük damar yapısında nadir olarak anastomozlar görülürken retinal arterler arasında anastomoz bulunmamaktadır. Yoğun bir kapiller ağ sistemi oluştururlar. Fonksiyonel olarak endarter özelliğindedirler. Kan beyin bariyerine benzer bir bariyer sistemi kan ve retina arasında bulunmaktadır. Bu yapıların benzerliğinden yola çıkılarak retinal damar yapısındaki patolojilerin serebral damar yapısındaki patolojilerin göstergesi olabileceği öne sürülmüştür.<sup>6,7</sup> Retina incelemesi ile kısıtlı da olsa santral sinir sistemi (SSS) yapılarına direkt gözle bakılabilmiş olunur. Optik sinir incelemesi ve retinal damarların incelenmesi SSS patolojileri için ipuçlarına sahiptir.

Direkt oftalmoskopik inceleme, hipertansif retinopati için tarama yöntemi olarak önerilmektedir.<sup>8</sup> Hipertansif retinopati bulgularının incelenmesinde direkt oftalmoskopik değerlendirme, retinal anjiyografi kadar hassas olmasa da klinik değerlendirme amacıyla yeterli bulunmuştur.<sup>9</sup> ARIC çalışmasında retinal bulguların (santral retinal arterde daralma, santral retinal vende genişleme, fokal arteriyel daralma, arteriyovenöz boğumlanma) laküner infarkt için risk belirleyici olabileceği bildirilir.<sup>10</sup> Retinal bulguların serebral küçük damar hastalığını anlamak için yol gösterici olabileceği ifade edilir. Retinal değerlendirmenin subklinik serebrovasküler hastalıkların saptanmasında önemli olduğu vurgulanmaktadır.<sup>11</sup> İnme sonrası yapılan retinal incelemede saptanan retinal patoloji rekürren strok insidansı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>12</sup> Bizim çalışma-

mızın sonuçları %90 pozitif prediktif değeriyle oftalmoskopik değerlendirmeye saptanan retinal bulgular ile kraniyal MRG bulguları arasında paralellik bulunduğunu göstermektedir.

Hipertansiyon serebral küçük damar hastalığı için en önemli risk faktörüdür. Patolojik olarak damar duvarında kalınlaşma, küçük perforan arterlerde tortuosite ve uzama ile karakterize olan küçük damar hastalığı; lakuner infarkt ve serebral beyaz madde lezyonu ile sonuçlanır. Lakuner infarktı olan hastaların %78'inde retinal arter bulgusu saptanmıştır. Damar duvarındaki dejenerasyon nedeniyle hemorajik serebrovasküler hastalık açısından da önemli risk faktörüdür.<sup>13</sup>

İleri yaş serebral inme için bir diğer risk faktörüdür. Çalışmamızın sonucunda ileri yaş kraniyal MRG'deki sessiz lezyon varlığı (p= 0,01) ve retinal bulgular (p= 0,004) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir.

Kwa ve ark. 179 hasta incelemiş; hipertansif ve normotansif hasta gruplarının her ikisinde de küçük damar hastalığı ve retinal bulgular; özellikle retinal arter daralması ve ateroskleroz, arasında korelasyon saptamıştır.<sup>14</sup> Retinal patolojilerden mikroanevrizma ve retinal hemorajinin inme riskini ve inme prognozunu belirleyen bir faktör olduğu, bu belirlemenin büyük oranda hipertansiyon varlığıyla korele olduğu bildirilmektedir.<sup>15</sup> Hipertansif hastalarda serebrovasküler hastalık risk artışının retinal değerlendirme ile belirlenebileceği vurgu-

lanmaktadır.<sup>16</sup> Hipertansif retinopati incelemelerinde diğer end organ hasarlarıyla (SSS, EKG değişiklikleri) retinal bulgular arasında korelasyon göstermeyen çalışmalar olduğu gibi retinopati bulgularıyla iskemik kalp hastalığı ve inme nedeniyle ölüm arasında doğrudan ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>9,17,18</sup>

Vasküler hastalıklar açısından primer profilaksinin sağlanabilmesi için, öncelikle risk taşıyan bireylerin erken dönemde belirlenmesini sağlayacak yöntemler önem kazanır. Nörolojik değerlendirmede tanıyı belirlemek için teknolojinin sağladığı yöntemler sürekli olarak yeni olanaklar sağlasa da klinik muayene, uygulama kolaylığı ve non invaziv olması sayesinde hastalar için acısız ve yan etkisiz oluşu, maliyetinin düşük oluşu gibi nedenlerle hâlen hastaya yaklaşımımızda temel yöntem özelliğindedir. Bilimin tecrübesiyle kanıtlanmış muayene bulguları, hastanın değerlendirilmesinde temel taşı olma özelliğini korumaktadır. SSS değerlendirmesinde görüntüleme yöntemlerinin maliyet artışına ve zaman harcanmasına neden olması, her hasta için uygulanma zorlukları göz önüne alındığında klinik muayene ile SSS hakkında bilgi veren bulgular önemli olmaktadır.

Çalışmamızın sonuçları hipertansif hastalarda direkt oftalmoskopik muayene ile elde edilebilecek bulguların serebral vasküler yapılarla ait sessiz değişimleri öngörmede anlamlı olduğunu ve MRG ile korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Çakır M, Cengiz F. [Hypertensive and atherosclerotic retinopathy]. *Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics* 2011;4(3):51-7.
2. Amraoui F, van Montfrans GA, van den Born BJ. Value of retinal examination in hypertensive encephalopathy. *J Hum Hypertens* 2010; 24(4):274-9.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
4. Erdemoğlu AK, Sevgi EB. [Lacunar infarcts and lacunar syndromes]. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2011;17(2):37-4.
5. Tomak L, Bek Y. [The analysis of receiver operating characteristic curve and comparison of the areas under the curve]. *J Exp Clin Med* 2010;27(2 ):58-65.
6. Baker ML, Marino Larsen EK, Kuller LH, Klein R, Klein BE, Siscovick DS, et al. Retinal microvascular signs, cognitive function, and dementia in older persons: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2007;38(7):2041-7.
7. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Lindley RI, Cheung N, Kaushik S, et al. Retinal microvascular signs and cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(10):1892-6.
8. Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet* 2007;369(9559):425-35.
9. Figueiredo Neto JA, Palácio GL, Santos AN, Chaves PS, Gomes GV, Cabral TS. Direct ophthalmoscopy versus detection of hypertensive retinopathy: a comparative study. *Arq Bras Cardiol* 2010;95(2):215-21.
10. Yatsuya H, Folsom AR, Wong TY, Klein R, Klein BE, Sharrett AR; ARIC Study Investigators. Retinal microvascular abnormalities and risk of lacunar stroke: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2010;41(7):1349-55.

11. Cooper LS, Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Bryan RN, Hubbard LD, et al. Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006;37(1):82-6.
12. De Silva DA, Manzano JJ, Liu EY, Woon FP, Wong WX, Chang HM, et al.; Multi-Centre Retinal Stroke Study Group. Retinal microvascular changes and subsequent vascular events after ischemic stroke. *Neurology* 2011;77(9):896-903.
13. Kappelle LJ, Koudstaal PJ, van Gijn J, Ramos LM, Keunen JE. Carotid angiography in patients with lacunar infarction. A prospective study. *Stroke* 1988;19(9):1093-6.
14. Kwa VI, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL; Amsterdam Vascular Medicine Group. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2002;59(10):1536-40.
15. Mitchell P, Wang JJ, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR. Retinal microvascular signs and risk of stroke and stroke mortality. *Neurology* 2005;65(7):1005-9.
16. Kwon HM, Kim BJ, Oh JY, Kim SJ, Lee SH, Oh BH, et al. Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *J Neurol Sci* 2007;252(2):159-62.
17. Doubal FN, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Retinopathy in ischemic stroke subtypes. *Stroke* 2009;40(2):389-93.
18. Witt N, Wong TY, Hughes AD, Chaturvedi N, Klein BE, Evans R, et al. Abnormalities of retinal microvascular structure and risk of mortality from ischemic heart disease and stroke. *Hypertension* 2006;47(5):975-81.