



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA KLİNİK VE  
RADYOLOJİK BULGULARIN ENDOTEL DİSFONKSİYONU  
BELİRTEÇLERİ İLE KORELASYONU

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Uygur TANRIVERDİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatma Birsen İNCE

İSTANBUL – 2020

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SEREBRAL KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA KLİNİK VE**  
**RADYOLOJİK BULGULARIN ENDOTEL DİSFONKSİYONU**  
**BELİRTEÇLERİ İLE KORELASYONU**

**NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Uygur TANRIVERDİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Fatma Birsen İNCE**

**İSTANBUL – 2020**

## ÖNSÖZ

Bu tezin yazılmaya başlandığı ve pandeminin ortaya çıktığı günlerde göreve geldiği anabilim dalı başkanlığı ile hepimize örnek olan ve cesaret veren Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN'a,

Bu tezin başından sonuna kadar deneyimi ve bilgisiyle destek olan, sabır ve şefkat ile bana yol gösteren ve titizlikle her kelimenin üstünden geçen, yorulduğumda azim ile daha iyisini ortaya koymam için beni yüreklendiren, mesleğine olan tutkusunu hayranlıkla izlediğim Prof. Dr. Birsen İNCE'ye,

Sadece hekim olarak değil bir insan olarak da hastaların yanında olmayı öğreten, nörolojiyi bana öğrencilik yıllarımda sevdiren, yanında yorulmadan ve keyifle çalıştığım Prof. Dr. Sabahattin SAİP'e,

Cerrahpaşalı olmanın kıymetini anlatan ve kendisini her zaman zevkle dinlediğim Prof. Dr. Baki GÖKSAN'a,

Emekliliğinden sonra bile eğitimimiz için özveri ve içtenlikle kliniğe gelmeye devam eden Prof. Dr. Meral KIZILTAN'a,

Hastalarına gösterdiği yakın ilgisi ve eşsiz kıymetteki nöroloji bilgisi ile her hastayı saatlerce konuşabildiğim ve her seferinde yeni bir şeyler öğrenme ve öğretme arzusu içinde olan Prof. Dr. Güneş KIZILTAN'a

Çalışma azmini etrafına da aşıl原因 ve işine tutkuyla bağlı olan Prof. Dr. Ayşe ALTINTAŞ'a

Bilime ve öğrenmeye olan tutkusuyla Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ'e,

Yorulmadan çalışmayı kendilerinden öğrendiğim ve tecrübesiyle tezim için bana değerli tavsiyeler de bulunan Doç. Dr. Uğur UYGUNOĞLU'na ve Dr. Melih TÖTÜNCÜ'ye,

Emekleri sayesinde bu tezin kaleme alınabilmesini sağlayan ve kendileriyle birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Serdar ARSLAN'a, Arş. Gör. Dr. Çiğdem Bayram GÜREL'e, Tıbbi Biyolog Gülsel AYAZ'a ve hocalarım Prof. Dr. Turgut ULUTİN'e ve Prof Dr. Osman KIZILKILIÇ'a

Birlikte olmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Dr. Furkan ASAN'a, Dr. Bengi Gül TÜRK'e, Dr. Damla ÇETİNKAYA TEZER'e, Dr. Zeynep Ece KAYA GÜLEÇ'e, Dr. Abdulsamet ÇAM'a ve Dr. Merve Hazal SER'e

5 senedir bir arada çalışmaktan mutluluk duyduğum gece gündüz demeden özveri ve azimle çalışan, hastalarımız için elinden geleni yapan bütün Cerrahpaşa Nöroloji ailesine,

Beni yetiştiren ve özverileriyle beni bugünlere hazırlayan sevgili anneme ve babama ve tezin redaksiyonunu yapan sevgili kardeşim Sâre'ye,

Hayatıma girdiği günden beri sevgisi ve desteğiyle yanımda olan ve karşılığını ona veremeyeceğim sabırla bu tezin yazılmasını sağlayan eşim Nuran'a teşekkür ederim.

Dr. Uygur TANRIVERDİ

İstanbul - 2020

# İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	I
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	III
TABLolar DİZİNİ.....	IV
ETİK KURUL ONAYI.....	VI
TEZ/PROJE FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ .....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	IX
1 GİRİŞ .....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Serebrovasküler Hastalık .....	3
2.1.1 İskemik İnme .....	3
2.1.1.1 Büyük Damar Aterotrombotik Enfarktları .....	4
2.1.1.2 Kardiyojenik Emboli.....	4
2.1.1.3 Küçük Damar Oklüzyonu .....	4
2.1.1.4 Nedeni Bilinmeyen İnme .....	4
2.1.1.5 Diğer Sebeplere Bağlı İnme.....	5
2.2 Serebral Küçük Damar Hastalığı .....	5
2.2.1 Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarkt.....	8
2.2.2 Beyaz Cevher Hiperintensiteleri.....	9
2.2.3 Lakünler .....	9
2.2.4 Genişlemiş Perivasküler Boşluklar.....	10
2.2.5 Serebral Mikrokanamalar .....	10
2.2.6 Beyin Atrofisi .....	12

2.2.7	Kortikal Superfisyal Siderozis ve Akut Konveksite Subaraknoid Kanama .....	12
2.3	Endotel Fonksiyonları .....	12
2.3.1	Tromboz ve Tromboliz .....	13
2.3.2	İnflamasyon .....	15
2.3.3	Vazodilatasyon ve Vazokonstriksiyon.....	16
2.3.4	Hücre Proliferasyonu ve Anjiogenez.....	17
2.4	Endotel Disfonksiyonu.....	17
2.4.1	Endotel Disfonksiyonu ve KDH.....	18
2.4.2	Endotel Disfonksiyonu İle İlişkilendirilmiş Serum Belirteçleri ...	19
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1	Hasta Popülasyonu .....	21
3.2	Çalışmaya Alınma Ölçütleri.....	22
3.3	Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri .....	22
3.4	Endotel Belirteçlerin Çalışılması .....	23
3.5	Görüntüleme Bulguları.....	23
3.6	İstatiksel Analiz.....	26
4	BULGULAR.....	27
4.1	Demografik ve Klinik Bulgular .....	27
4.2	Radyolojik Bulgular .....	30
4.2.1	Beyaz Cevher Hiperintensiteleri.....	30
4.2.2	Genişlemiş Perivasküler Boşluklar .....	32
4.2.3	Lakün .....	34
4.2.4	Mikrokanama .....	36
4.2.5	Atrofi.....	38
4.3	Küçük Damar Hastalığında ED Belirteçleri ile İlgili Bulgular .....	39

4.4	Küçük Damar Hastalığında Radyolojik Bulgular ve ED Belirteçleri Arasındaki İlişkiler .....	47
4.5	Bulguların Özeti .....	53
5	TARTIŞMA .....	55
6	SONUÇ .....	62
7	KAYNAKLAR .....	63
8	ÖZGEÇMİŞ .....	76
9	İNTİHAL TARAMA RAPORU .....	77



## SİMGE VE KISALTMALAR

KDH:	Küçük damar hastalığı
CADASIL:	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
ED:	Endotel disfonksiyonu
BCH:	Beyaz cevher hiperintensiteleri
GPVB:	Genişlemiş perivasküler boşluklar
GPVB-SS:	Sentrum semiovale düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşluklar
GPVB-BG:	Bazal gangliyon düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşluklar
ADMA:	Asimetrik dimetilarjinin
PAI-1:	Plasminojen aktivatör inhibitörü-1
IL-6:	İnterlökin-6
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü-1
AF:	Atriyal fibrilasyon
MCA:	Orta serebral arter
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
T.Kolesterol:	Total Kolesterol
LDL:	Low-density Lipoprotein
HDL:	High-density Lipoprotein
CRP:	C-reaktif protein
ACEi:	Anjiyotensin converting enzim inhibitörü
ARB:	Anjiyotensin II reseptör blokörü
SMMT:	Standardize Mini Mental Test
NIHSS:	National Institutes of Health Stroke Scale

Ort:	Ortalama
SS:	Standart Sapma
BT:	Bilgisayarlı tomografi
NO:	Nitrik oksit
t-PA:	Doku tipi plazminojen aktivatörü
MPO:	Myeloperoksidaz
ROS:	Reaktif oksijen türleri
NOS:	Nitrik oksit sentaz
NFkB:	Nükleer faktör kappa B
FLAIR:	Fluid attenuated inversion recovery
PECAM-1:	Platelet/endotelyal hücre adezyon molekülü-1
VCAM-2	Vasküler hücre adezyon molekülü-2
ICAM-2:	İnterselüler adezyon molekülü-2 (ICAM-2)
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ED:	Endotel disfonksiyonu
ET:	Endotelin

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Soldan sağa Fazekas derin skorları 1, 2 ve 3 olan MR örnekleri.....	24
Şekil 2: Genişlemiş perivasküler boşlukları sentrum semiovale ve bazal gangliyon düzeyindeki örnekleri.....	25
Şekil 3: Mikrokanaması olan hastaya ait SWI kesiti.....	25
Şekil 4 Risk faktörleri ve klinik grupların grafik gösterimi .....	28
Şekil 5: BCH lokalizasyonları .....	32
Şekil 6. Lakünlerin lokalizasyonlara göre dağılımı .....	35
Şekil 7: Klinik gruplara göre endotel belirteçleri .....	46

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1: KDH radyolojik bulguları.....</b>	<b>11</b>
<b>Tablo 2: Demografik ve klinik bulguların hasta gruplarıyla karşılaştırılması ..</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 3: Hastaların SMMT ve NIHSS skoru dağılımı ve ortalaması .....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 4: Hastaların ilaç kullanımına ilişkin dağılımlar .....</b>	<b>30</b>
<b>Tablo 5 BCH'nin demografik ve klinik özelliklerle karşılaştırılması .....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 6: GPVB-SS ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması .....</b>	<b>33</b>
<b>Tablo 7: GPVB-BG skoru ile demografik bulguların karşılaştırılması.....</b>	<b>34</b>
<b>Tablo 8: Lakünü olan hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması .....</b>	<b>36</b>
<b>Tablo 9: Mikrokanama varlığı ve lokalizasyon dağılımları.....</b>	<b>37</b>
<b>Tablo 10: Mikrokanamanın demografik özelliklere göre dağılımı .....</b>	<b>37</b>
<b>Tablo 11: Atrofinin demografik ve klinik özellikler ile karşılaştırılması .....</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 12: Belirteçlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....</b>	<b>39</b>
<b>Tablo 13: PAI-1 belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması .....</b>	<b>40</b>
<b>Tablo 14: PAI-1 belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması .....</b>	<b>40</b>
<b>Tablo 15: IL-6 belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması.....</b>	<b>41</b>
<b>Tablo 16: IL-6 belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması.....</b>	<b>41</b>
<b>Tablo 17: ICAM-1 belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması... </b>	<b>42</b>
<b>Tablo 18: ICAM-1 belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması.....</b>	<b>42</b>
<b>Tablo 19: ADMA belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması.....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 20: ADMA belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması.....</b>	<b>43</b>
<b>Tablo 21: CRP ile demografik özelliklere göre karşılaştırılması.....</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 22: CRP ile risk faktörlerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>44</b>
<b>Tablo 23: ED belirteçleri ile klinik grupların karşılaştırılması.....</b>	<b>45</b>

<b>Tablo 24: ED belirteçlerinin semptomatik grup ile karşılaştırılması .....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 25: BCH ile ED belirteçlerinin karşılaştırılması .....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 26: GPVB-SS skoru ile serum ED belirteçlerinin karşılaştırılması .....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 27: GPVB -BG skoru ile ED belirteçlerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 28: Lakün varlığı ile serum ED belirteçlerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 29: Mikrokanaması olan hastaların ED belirteç değerleri.....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 30: KDH görüntüleme bulgularının demografik özelliklere ve risk faktörlerine göre korelasyonu .....</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 31: KDH görüntüleme bulgularının ED belirteçleri ile korelasyonu .....</b>	<b>51</b>
<b>Tablo 32: GPVB-BG için oluşturulan regresyon modeli.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 33 Atrofi için oluşturulan regresyon analizi .....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 34 Lakün varlığı için oluşturan regresyon analizi .....</b>	<b>53</b>

# ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 21/10/2020-138980



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Uygur  
TANRIVERDİ'nin etik kurul  
kararı H-03

## NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :07.10.2020 tarihli, 132157 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyeniz **Prof.Dr.Fatma Birsen İNCE'nin** sorumluluğunda **Uzm.Öğr.Dr.Uygur TANRIVERDİ'nin** yürütücülüğünde **Prof.Dr. Turgut ULUTİN ve Araş.Gör.Dr.Çiğdem Bayram GÜREL'in** yardımcılıklarında "**Serebral Küçük Damar Hastalığında Klinik ve Radyolojik Bulguların Endotel Disfonksiyonu Belirteçleri ile Korelasyonu**" başlıklı (Türk Hematoloji Derneği) çalışmanın yürütücüsünün Uzmanlık Tezi olması ve yardımcı araştırmacı olarak **Tıbbi Biyolog Gülsel AYAZ ,Dr.Öğr. Üyesi Serdar ARSLAN ve Prof.Dr. Osman KIZILKILIÇ'ın** eklenmesi hakkında ilgi yazımız ve ekleri **20 Ekim 2020** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK  
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir

**Doğrulamak için:**<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENNF1075>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 60130

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL  
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33  
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

# **TEZ/PROJE FİNANSAL DESTEK BİLDİRİMİ**

Bu tez, Türk Nöroloji Derneği tarafından desteklenmiştir.



## ÖZET

**Amaçlar:** Serebral küçük damar hastalığı (KDH), beyinde yer alan arter, arteriol, venül ve kapiller damar yatağının farklı etyolojik nedenlerle etkilendiği patolojik süreçleri ifade eder. Bu süreçler arasında en çok üzerinde durulan endotel ile ilgili fonksiyonlardır. Endotelin bir denge içinde çalışan çeşitli fonksiyonları, asimetrik dimetiltarjinin (ADMA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), interlökin-6 (IL-6), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve C-reaktif protein (CRP) moleküllerinin serum düzeyleri ile gösterilebilir. Bu sayede KDH'nin gelişimi daha iyi ele alınabilir ve böylece gelecekteki tedavi seçenekleri şekillendirilebilir.

**Gereç ve Yöntem:** KDH tanılı hastaların serum örneklerinden ADMA, PAI-1, IL-6, ICAM-1 ve CRP molekülleri değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve radyolojik tutulumları endotel disfonksiyonu belirteçleri ile karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Serebrovasküler hastalık, kognitif etkilenme veya bunların dışında değişik klinik bulgularla gelen ve KDH tanısı alan 73 hasta değerlendirilmiştir. İleri yaşın sentrum semiovale düzeyindeki; hipertansiyonun ise bazal gangliyon düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB) ile ilişkili olduğu görülmüştür. Ayrıca bazal gangliyon düzeyindeki GPVB'nin ADMA ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu değerlendirilmiştir. PAI-1, kognitif etkilenimi olan hastalarda daha düşük; IL-6 ise, semptomatik grupta daha yüksek bulunmuştur.

**Sonuç:** KDH fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonu belirteçleri, hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna ve tipine göre farklılık göstermektedir. Bulgularımız, sentrum semiovale ve bazal gangliyon lokalizasyonlarında farklı KDH tiplerinin söz konusu olduğu hipotezi desteklemektedir. Dinamik ve bütüncül bir şekilde ele alınması gereken küçük damar hastalığının olası tedavi seçenekleri için bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** serebral küçük damar hastalığı, endotel

## **ABSTRACT**

**Objectives:** Cerebral small vessel disease (SVD) refers to the pathological processes that affect the arteries, arterioles, venules, and capillary vessels in the brain by various etiologies. Endothelial functions are mostly emphasized among these etiologies. The various endothelial functions that work in an equilibrium can be evaluated by assessing serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), interleukin-6 (IL-6), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and C-reactive protein (CRP). Thus, pathogenesis of SVD and relationship between endothelial biomarkers can be understood comprehensively.

**Materials and Methods:** ADMA, PAI-1, IL-6, ICAM-1 and CRP were evaluated in the serum samples taken from SVD patients with and without stroke. Demographic characteristics, clinical and radiological findings of the patients were compared with these biomarkers.

**Results:** 73 patients presented with cerebrovascular disease, cognitive impairment or various other clinical features and diagnosed with SVD were evaluated. Advanced age was found associated with enlarged perivascular spaces (EPVS) in the centrum semiovale. Hypertension was found associated with EPVS in the basal ganglia. In addition, EPVS in the basal ganglia was found independently associated with ADMA. PAI-1 was lower in patients with cognitive impairment. IL-6 was higher in the symptomatic patients with stroke.

**Conclusion:** Endothelial dysfunction biomarkers differ in SVD according to severity, localization and type of the SVD. Our findings support the hypothesis that different types of SVD are involved in centrum semiovale and basal ganglia. SVD should be dealt with dynamically and holistically. These features could be considered for future treatment options.

**Keywords:** cerebral small vessel disease, endothelium

# 1 GİRİŞ

Serebral küçük damar hastalığı (KDH), beyinde yer alan arter, arteriol, venül ve kapiller damar yatağının farklı etyolojik nedenlerle etkilendiği patolojik süreçleri ifade eder. Tüm dünyadaki her beş inmeden birini ve özellikle yaşlı popülasyondaki kognitif yıkımın önemli bir kaynağını KDH oluşturmaktadır [1]. Ayrıca parkinsonizm, fokal nörolojik defisitler, inkontinans, kognitif yakınmalar ile de ilişkilendirilmiştir. Sinsi bir seyir gösterebileceği gibi akut gelişen tablolar da mevcuttur.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde KDH, yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktlar, laküner enfarktlar, beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), mikrokanama (MK) ve atrofi ile karşımıza çıkmaktadır [2]. KDH için bu güne kadar çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır ve bunların başlıcaları ileri yaş, hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği, sigara, metabolik sendrom, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve uyku apne sendromudur [3]. KDH’de beyin parankiminde ve damar duvarındaki hasara yol açan endotel fonksiyonlarındaki değişiklikler, lümen daralması, kronik hipoperfüzyon, myelin kaybı, gliozis, beyin omurilik sıvısının (BOS) ekstrasvazasyonu gibi mekanizmaların, birbirleriyle ilişkisi ve bu mekanizmaların ne düzeyde KDH fizyopatolojisinden sorumlu olduğu henüz tam olarak belirli değildir.

Farmakolojik tedavi araştırmalarında bugüne kadar antihipertansifler, antiplateletler, statinler, fosfodiesteraz inhibitörleri gibi tedavilerin yanı sıra nitrik oksit donörleri, antioksidan ajanlar ve remyelinizasyonu uyaran çeşitli törapatik ajanlar da kullanılmıştır. Ancak günümüzde tedavi rehberlerine girebilecek kanıt düzeyine sahip KDH’ye özgü farmakolojik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır.

Yapısal ve fonksiyonel bir bariyer olarak görev almakla birlikte vasküler fonksiyonların kontrolü ile ilgili pek çok kritik rol üstlenen endotel hücreleri, KDH fizyopatolojisi ile ilgili mekanizmaları aydınatabilecek anahtar rol üstlenmektedir. Bu nedenle endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesi, KDH gelişiminde rol oynayan mekanizmaların aydınlatılması ve gelecekteki tedavi seçenekleri için önemli olabilir [4,5].

Endotel kaynaklı belirteçlerin periferik kanda ölçülmesi ve bunların klinik ve radyolojik bulgular ile ilişkisinin ortaya konması altta yatan patolojinin netleşmesi ve günümüzde çok kısıtlı olan tedavi seçeneklerinin artmasına yol açabilir.

Bu çalışmamızda, KDH'de endotelin inflamasyon, hemostaz, hücre proliferasyonu ve vasküler tonus ile ilgili fonksiyonlarını yansıttığı düşünülen belirteçlerin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, Nöroloji Beyin Damar Hastalıkları polikliniğimizde KDH tanısıyla takip edilen veya KDH tanısı almış hastalarda asimetrik dimetilarjinin (ADMA), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), interlökin-6 (IL-6), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), C-reaktif protein (CRP) moleküllerinin serum seviyeleri değerlendirilmiş ve hastaların demografik özellikleri, klinik ve radyolojik bulguları ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu belirteçlerin, endotel disfonksiyonunu (ED) yansıtmaları yanı sıra bunların cinsiyet, yaş ve eşlik eden diğer vasküler risk faktörleri ile ilişkisinin incelenmesi ve hem klinik bulgularla hem radyolojik bulgularla korelasyonlarının belirlenmesi serebral KDH patogenezine önemli bir katkı sağlayacaktır.

## 2 GENEL BİLGİLER

### 2.1 Serebrovasküler Hastalık

#### 2.1.1 İskemik İnme

Fokal serebral, spinal veya retinal enfarktüs sonucu ani bir şekilde gelişen nörolojik fonksiyon bozukluğuna iskemik inme denmektedir [6]. Ülkemizde inme prevalansı 310/100.000 ve inme insidansı 69,6/100.000 olarak bildirilmekle birlikte bu rakamların daha yüksek olabileceği de düşünülmektedir. İstatistik kurumu verilerine göre, Türkiye’de 2018 yılında 36.280 kişi serebrovasküler hastalık nedeniyle hayatını kaybetmiştir [7–9]. Her sene tüm dünyada 13,7 milyon kişi inme geçirmektedir. İskemik kalp hastalığının ardından ikinci sırada en sık ölüm nedeni inmedir ve her sene tüm dünyada 5,5 milyondan fazla kişi inme nedeniyle hayatını kaybetmektedir [10].

İnme risk faktörleri modifiye edilebilmelerine göre ikiye ayrılmaktadır. Modifiye edilebilir risk faktörleri; HT, geçici iskemik atak, geçirilmiş inme, koroner arter hastalığı (KAH), atriyal fibrilasyon (AF), konjestif kalp yetersizliği, sigara kullanımı, alkol kullanımı, diabetes mellitus (DM), obezite, hiperlipidemi (HL), diyet, uyku apne sendromu, fiziksel inaktivite, oral kontraseptif kullanımı, orak hücreli anemi ve asemptomatik karotis stenozudur. Modifiye edilemeyenler ise yaş, cinsiyet, ırk özellikleri, aile öyküsü ve genetik risk faktörleridir [11].

TOAST çalışması, inmeyi 5 alt tipe ayırmaktadır: i) Büyük arter aterosklerozu ii) kardiyemboli iii) küçük damar oklüzyonu iv) bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme v) sebebi bilinmeyen inme [12].

İskemik serebrovasküler hastalıklarda etyolojik sınıflamaya göre hastaların yaklaşık %15-20’si aterosklerotik, %25’i kardiyembolik, %20’si küçük damar oklüzyonuna bağlıdır. İyi tetkik edilmiş olmasına rağmen hastaların %20-25’inde herhangi bir etyolojik faktör gösterilememektedir. İnmenin pek çok etyolojiye bağlı bir hastalık olması, kendi içinde büyük bir heterojenite bulundurması tedavide zorluğa yol açan en önemli faktördür.

### **2.1.1.1 Büyük Damar Aterotrombotik Enfarktları**

Bu tip enfarktlar, özellikle birden çok risk faktörüne sahip hastalarda meydana gelir. Arterden artere emboli nedeniyle olabileceği gibi daha önceden var olan bir stenoz zemininde gelişen tromboz ile de olabilir. Özellikle karotis bifurkasyonu ve proksimal internal karotis, karotid sifon, orta serebral arter (MCA) proksimali, vertebral arter orifisi, vertebral arterin V4 segmenti ve basiller arter etkilenimi görülür.

### **2.1.1.2 Kardiyojenik Emboli**

Tüm inmelerin yaklaşık %15-20 si kardiyak nedenli emboli nedeniyle oluşmaktadır. İleri yaş popülasyon için en önemli kardiyojenik emboli kaynağı atrial fibrilasyondur. AF dışında akut miyokard enfarktüsü, infektif endokardit, romatizmal mitral stenoz, metal kalp kapağı, dilate kardiyomyopati ve kardiyak tümör varlığı da kardiyojenik emboli için yüksek risk faktörleridir [11].

### **2.1.1.3 Küçük Damar Oklüzyonu**

Lakünler, genellikle uzun süreli HT, aktif sigara kullanımı ve DM ile ilişkilidir. En çok etkilenen bölgeler putamen, thalamus, pons, internal kapsül arka bacağı ve caudat nukleustur. Hipertansiyonun yol açtığı fibrinoid anjiyopati, lipohyalinosis, mikroanevrizma formasyonu, serebral damar ağacında yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Lakünü olan çoğu hastada ilerlemiş hipertansif arteriolar hasar söz konusudur. Bununla birlikte penetran arter ostiumundaki mikroaterom varlığı, arteriyal veya kardiyojenik emboli veya hemostazdaki değişiklikler de patofizyolojide söz konusu olabilmektedir.

KDH ile küçük damar oklüzyonu sonucu oluşan inme çoğu zaman birlikte bahsedilmekte ve bu durum literatürde karışıklığa yol açabilmektedir. KDH, laküner enfarktılara veya küçük damar oklüzyonlarına bağlı gelişen inmelerden daha geniş bir bağlamda ele alınmaktadır ve aşağıda daha ayrıntılı bir şekilde bahsedilecektir.

### **2.1.1.4 Nedeni Bilinmeyen İnme**

Bazı durumlarda inmenin sebebi ayrıntılı tetkik ve araştırmalara rağmen net olarak ortaya konamayabilir. Ayrıca birden çok gruba dahil olabilen ve kesin ayırımı yapılamayan hastalarda bu grup içinde değerlendirilebilir.

### 2.1.1.5 Diğer Sebeplere Bağlı İnme

Bu inme alt tipinde özellikle nadir sebepler değerlendirilmektedir. Ayrıntılı görüntüleme, genetik ve hematolojik testler ile ortaya konabilmektedir.

## 2.2 Serebral Küçük Damar Hastalığı

Serebral KDH, perforan arteriollerin, kapiller ve venüllerin patolojik tutulumlarından kaynaklanan klinik ve görüntüleme bulgularını ifade eder [13]. Tüm dünyada demansların %45'inden ve inmelerin beşte birinden sorumlu olduğu düşünülmektedir [1]. Kognitif etkilenme, depresyon ve yürüme bozuklukları da bu tablo içinde görülebilmektedir. KDH, sıklıkla nörodejeneratif hastalıklar ile birlikte görülebilir ve kognitif yıkımı, fiziksel engelliliği ve nörodejeneratif hastalıkların diğer bulgularını kötüleştirebilir [2].

KDH, kranial görüntüleme yöntemleri ile tanınabilmektedir. Bu görüntüleme bulguları; yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktlar, lakünler, beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), mikrokanamalar (MK), süperfisyal siderozis ve atrofidir [2,14]. Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktlar, çoğu zaman akut bir tablo oluşturarak klinik olarak fark edilirken diğer KDH lezyonları daha sessiz ve sinsi bir şekilde seyredebilir. KDH'nin farklı özellikleri önceden beri farklı doku değişikliği tipleri olarak kabul edilmektedir. Yakın zamanlı çalışmalar da ise aslında bu farklı özelliklerin birbirleri ile ilişkili olduğu ve olasılıkla ortak yaygın bir intrinsik küçük damar patolojisini paylaştığı ve muhtemelen önceki değerlendirmelerin aksine daha dinamik bir şekilde geliştiği gösterilmiştir [13].

KDH varlığının, inme, intraserebral hemoraji, vasküler kognitif bozukluk, demans, sağlıklı yaşlı erişkinlerde ve akut iskemik inme hastalarında engellilik ve mortalite riskini arttırdığı bilinmektedir [15,16]. Ayrıca KDH'nin önemli bir bulgusu olan BCH, inme sonrası dönemde iyileşme mekanizmaları üzerine negatif yönde etkilidir [15].

BCH'nin histopatolojisi bulunduğu bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Periventriküler yerleşimli BCH'nin patolojik özellikleri arasında inflamatuvar olmayan venöz kollejenozun yol açtığı periventriküler venöz konjesyon ile birlikte demiyelinizasyon, hafif-orta subependimal gliosis ve ependimal hücre sırasının bütünlüğün bozulması bulunmaktadır. Derin BCH için ise progresif myelin kaybı,

arteriollerin fibrohyalinotik değişimi, genişlemiş perivasküler boşlukların gelişmesi ve sonuç olarak aksonal kayıp ve reaktif gliozis patoloji kesitlerinde karşımıza çıkmaktadır [17].

Periventriküler beyaz cevherin vaskülerizasyonu arteryel borderzone özellikte olup sistemik veya fokal serebral hipoperfüzyonun yol açtığı hipoksi ve iskemiye duyarlıdır. Ancak yapılan histopatoloji çalışmalarında -ileri evre haricinde- periventriküler BCH'de arteriosklerotik damar değişikliklerine rastlamamaktadır. Bununla birlikte küçük damar sayılabilecek daha geniş perforan arterlerin ateroskleroza klasik laküner sendromlar ile de karşımıza çıkabilir. Endotel disfonksiyonu (ED) ve artmış kan beyin bariyeri geçirgenliği olarak ortaya çıkan diffüz intrinsik mikrovasküler arteriyopati, plazmanın damar duvarı ve perivasküler alana sızmasına ve inflamasyonun gelişmesine neden olur. Sonuç olarak mikroskopik ve makroskopik ölçekte beyaz cevher bütünlüğünde bozulma, periventriküler veya yamasal/birleşme eğiliminde olan derin BCH ortaya çıkar. Beyaz cevher hiperintensitelerinin tek iskemik olmayan etyolojisi periventriküler şapka ya da hale şeklinde olan komponentidir. Bu tip hiperintensitenin artmış su geri emilimine ve BOS sızıntısına bağlı ependimal duvar bütünlüğünün bozulması ile giden anormal transependimal akış ile ilişkili olduğu düşünölmektedir [18].

Literatürde serebral mikrodamarların endotel disfonksiyonunun farklı bulguları ortaya konmuştur. Bu bulgular kan-beyin bariyeri disfonksiyonu, bozulmuş vasodilatasyon, damar sertliği, kan akışında ve interstisyel sıvı drenajında bozulma, beyaz cevher azalması iskemi, inflamasyon, myelin hasarı ve sekonder nörodejenarasyon yer almaktadır [14].

KDH etyolojisi son derece heterojen olup 6 farklı başlıkta değerlendirilebilir [1]. Bu başlıklar;

- 1)Arteriioskleroz (Yaş ve vasküler risk faktörler ile ilişkili)
- 2)Sporadik veya herediter serebral amiloid anjiyopati
- 3)Genetik geçiş gösteren küçük damar hastalığı (CADASIL, CARASIL, MELAS, Fabry Hastalığı, Col4A1 gen mutasyonu, vb.)
- 4)Enflamatuvar ve immün kökenli küçük damar hastalığı (Hepatit C, HIV, SSS primer anjiti, Churg-Strauss sendromu, mikroskopik polianjitis, SLE, Sjögren, vb.)

5)Venöz kollejenoz

6)Diğer (Radyasyon ile ilişkili anjiopati, vb.) olarak ayrılmıştır.

Klinikte karşımıza sıklıkla arterioskleroza bağlı olan tipi karşımıza çıkmaktadır ve bu alt tipler birbirleri ile birliktelik gösterebilmektedir. Tip 1 KDH, özellikle HT ile yakından ilişkili olup bilinen diğer klasik aterosklerotik risk faktörleri (yaş, DM gibi) ile de ilişkilidir.

Tip II (serebral amiloid anjiyopati) KDH, damar duvarında progresif bir şekilde amiloid birikimi ile karakterize olup özellikle ileri yaşta ortaya çıkmaktadır. Bu alt tip, okluziv lezyonların yanı sıra yanı sıra damar cidarındaki yaptığı değişikliklerin sonucu olarak mikrokanaama ve lobar hemorajiler ile de ilişkilidir.

Genetik nedenli küçük damar hastalığı yapan pek çok hastalık tanımlanmıştır. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), Fabry Hastalığı, COL4A1 hastalığı, ailesel serebral amiloid anjiopati, mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis stroke-like episodes (MELAS) genetik nedenli KDH'nin bir kısmını oluşturmaktadır.

CADASIL, 19. kromozom yerleşimli NOTCH3 geninin mutasyonuna bağlı ortaya çıkan ve anormal arteriyel fibröz duvar kalınlaşması ve osmofilik granüler intramural inklüzyonların bulunduğu mikroanjiyopatiye neden olur. Herediter KDH'nin en sık nedeni CADASIL'dir [19].

Günümüzde KDH için çoklu randomize çalışmalar ile kanıtlanmış bir farmakolojik bir tedavi bulunmamaktadır. Kombine ve tek olarak antiagreganlar ile yapılan çalışmalarda monoterapinin stroke riskini azalttığı görülmüş ancak kombine tedavinin monoterapiye bir üstünlüğü saptanmamıştır [20]. Hipertansiyon tedavisinin beyaz cevher hiperintensitelerinin progresyonunu azalttığı bildirilmiştir [21]. Ancak agresif HT tedavisinin stroke rekürrensi ve kognitif yıkıma etkisi saptanmamıştır [22]. Rosuvastatinin özellikle APOE4 alleli olanlarda inme sonrası BCH progresyonunu azalttığı ve inme öncesi kullanılan statinlerin kognitif yıkımı geciktirdiği gösterilmiştir [23,24]. Kan beyin bariyeri bütünlüğünü, vazoreaktiviteyi, vasküler kompliyansı, perivasküler inflamasyonu ve myelin tamir mekanizmalarını da hedef alan çalışmalar da sürdürülmektedir [14].

### 2.2.1 Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal Enfarkt

Sıklıkla derin yerleşimli tek bir küçük arterin oklüzyonuna bağlı olarak oluşur. Daha önceleri laküner enfarkt olarak da adlandırılmakla birlikte bu isimlendirmenin terkedilmesi bütün subkortikal enfarktların, ileri dönemde lakün geliştirmemesi nedeniyle önerilmektedir [2]. Bütün iskemik inmeler içerisinde %25'i küçük subkortikal enfarktlar nedeniyle oluşmaktadır [1].

Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktların bir kısmı takip eden görüntülemelerde kavite oluşturarak lakünlere dönüşmekte, bir kısmı kavitasyonun eşlik etmediği T2 veya Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekanslarında hiperintensite olarak kalmakta, bir kısmı ise kaybolmaktadır [2]. Laküne dönüşme oranı %28 ile %94 arasında değişmektedir [25,26] Bazen, yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktlar rastlantısal olarak başka nedenlerle yapılan görüntülemeler sırasında sessiz beyin enfarktları olarak karşımıza çıkabilir [27,28]. Bununla birlikte %30'a kadar semptomatik laküner inme sendromlarına görüntüleme yöntemleri ile eşlik eden küçük subkortikal enfarkt saptanmayabilir [29].

MRG çalışmaları yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktların vasküler nedenle olduğu düşünülen lakünler için genellikle limit kabul edilen 15 mm' yi akut dönemde geçebildiğini ve aksiyel kesitlerde 20 mm çapa ulaşabildiğini göstermiştir. Ayrıca küçük subkortikal enfarktlar ve lakünlerin koronal ve sagittal kesitlerde 20 mm'den daha fazla çapta ölçülebildiği saptanmıştır.

Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarkt terimi, geçmiş birkaç hafta içinde meydana gelmiş bir lezyon ile uyumlu görüntüleme özellikleri veya klinik bulguları ile birlikte olan bir perforan arteriyol bölgesindeki yakın zamanlı enfarktüs gösteren nörogörüntüleme bulgularını ifade etmektedir [2]. Bu tanımda "küçük" sıfatı 20 mm'den küçük lezyonu ifade etmek için kullanılmaktadır. "Akut" yerine "yakın zamanlı" ifadesinin kullanılması ise ilk birkaç haftayı içermesi nedeniyle tercih edilmiştir.

Basal ganglion ve internal kapsül yerleşimli 20 mm'den büyük enfarktlar küçük subkortikal enfarkt olarak değerlendirilmemelidir. Bu lezyonlar birkaç perforan arterin etkilenmesiyle oluşmakta ve KDH 'den farklı etyolojik süreçler ile ilişkilidir[30,31]. Anterior koroidal arter enfarktları da küçük subkortikal enfarkt olarak değerlendirilmemelidir. Yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktların,

perivasküler boşluklardan ayırımı için difüzyon ağırlıklı görüntüleme yol göstericidir. Bu yüzden vasküler olduğu düşünülen lakünlerin aksine, küçük subkortikal enfarktlar için lezyon çapı alt sınırı belirtilmemiştir.

### **2.2.2 Beyaz Cevher Hiperintensiteleri**

Yaşlı bireylerde, T2 ağırlıklı MRG'de çoğunlukla simetrik, bilateral yerleşimli hiperintensiteler sıklıdır. Serebrovasküler hastalık ve vasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olmakla birlikte beyaz cevher lezyonlarının patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır [16,17]. BCH, müphem nörolojik ve kognitif semptomlar ve yürüme güçlüğü gibi fiziksel engellilikle ilişkilidir [32–36]. Bazı yazarlar periventriküler ve derin BCH'nin farklı patogenezi, risk faktörleri ve klinik sonuçları olduğunu değerlendirmektedir ancak çoğunlukla total beyaz cevher yükünü de analizlerinde kullanmışlardır.

Vasküler nedenli olduğu düşünülen BCH, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens ve T1 ağırlıklı sekanslarda izointens veya hipointens (BOS hipointensitesi kadar hipointens değil) görülmektedir. Subkortikal gri maddedeki ve beyin sapındaki hiperintensitelerin, vasküler nedenli olduğu düşünülen BCH olarak değerlendirilmemesi de önerilmiştir [2].

### **2.2.3 Lakünler**

Lakünler, yaşlı popülasyonda semptom vermeksizin görülebilmektedir ve yürüyüş bozukluğu, demans ve inme ile ilişkilidir [37–40]. Çoğu lakünün küçük subkortikal enfarkt sonucu olduğu düşünölmekle birlikte bir kısım lakün küçük derin hemoraji sonucu da oluşabilmektedir.

Vasküler kaynaklı olduğu düşünülen lakün, tek bir perforan arteriyol sulama alanındaki akut küçük derin beyin enfarktı veya hemorajisi ile uyumlu, yuvarlak veya ovoid, subkortikal yerleşimli, 3-15 mm arası, sıvı ile dolu (BOS ile benzer sinyal özelliğinde) kavite olarak tanımlanmaktadır [2].

FLAIR sekansta, vasküler kaynaklı olduğu düşünülen lakünler genellikle santralde BOS benzeri hipointensite gösterir ve çevresinde hiperintens bir rim barındırır. Ancak bu rim her zaman olmayabilir ve BCH içerisindeki perivasküler boşlukların da çevresinde benzer bir görünüm olabilmektedir. Bazı durumlarda FLAIR sekansta, lakün içerisindeki sıvı baskılanamaz ve lezyon tamamen

hiperintens olarak görülebilmektedir. Bu durumda diğer sekanslarda (örn. T1, T2) BOS ile benzer intensite net olarak görülebilmektedir [25].

#### **2.2.4 Genişlemiş Perivasküler Boşluklar**

Perivasküler boşluklar, beyin yüzeyinden beyin parankimine doğru devam eden arterler, arterioller, damarlar ve venüllerin etrafındaki ekstraserebral sıvı boşluğunun uzantılarıdır ve bu boşlukları leptomeninks yaprakları takip edebilir[41]. Genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), KDH'nin, BCH ve lakünler gibi diğer morfolojik özellikleri ile ilişkilidir [42–44]. GPVB'nin klinik olarak anlamlı olup olmadığı tartışmalıdır ve bu nedenle lezyon olarak adlandırılmamalıdır, bununla birlikte bazı çalışmalar belirgin perivasküler boşlukları daha kötü bilişsel işlev ile ilişkilendirmiştir [45].

GPVB, tüm MRG sekanslarında BOS benzeri sinyal yoğunluğuna sahiptir. Perforan damarların seyrini takip ettiklerinden, damarın seyrine paralel olarak görüntülendiğinde lineer, damarın yönüne dik olarak görüntülendiğinde ise çapı genellikle 3 mm'den küçük olan yuvarlak veya oval şekillerde görüntülenirler.

Yüksek çözünürlüklü görüntülemelerde bazen perivasküler boşlukları lakünlerden ayırabilen merkezi bir damar görülebilir. Perivasküler boşluklar genellikle inferior bazal gangliyonlarda en belirgindir (10-20 mm'ye kadar, nadiren kitle etkisi de olabilir) ve ayrıca hemisferik beyaz cevherde ve orta beyinde sentripedal olarak ilerlerken de görülebilir, ancak serebellumda nadiren görülür. Perivasküler boşluklar, küçük lakünlerden ayırt edilmelidir. Lakünlerin aksine, GPVB'nin çapı patoloji çalışmalarında da gösterildiği üzere çoğunlukla 3 mm'den küçük olup -BCH'nin olduğu bir bölgede geçmedikleri sürece- etrafında T2 hiperintens rimleri yoktur [46,47].

#### **2.2.5 Serebral Mikrokanamalar**

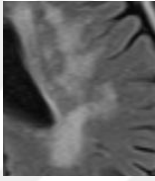
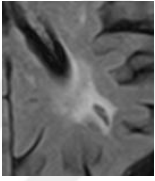
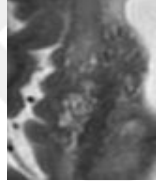
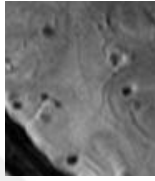
Serebral mikrokanamalar (MK), T2 ağırlıklı gradient eko (GRE) veya duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) gibi paramanyetik duyarlı MRG sekanslarında yuvarlak veya oval şekilli, homojen, küçük hipointens lezyonlar olarak görülürler. Genellikle kortiko-subkortikal bileşkede, serebral hemisferlerin derin gri veya beyaz cevherinde, beyin sapında ve serebellumda bulunurlar. Genellikle 2-5 mm çapında olup 10 mm'ye ulaşabilmektedirler. Bilgisayarlı Tomografi (BT), FLAIR, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülemeler ile genellikle saptanamazlar. İntraserebral hemorajilerin

daha geniş olması ve T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda kistik kavite olarak görülmesi sayesinde MK'nin intraserebral hemorajilerden ayırımı yapılabilir.

Damar duvarından sızan kan hücrelerinin, perivasküler dokudaki makrofajlarla temizlenmesi ile hemosiderin yüklü makrofajlara karşılık geldiği histopatoloji çalışmalarında gösterilmiştir [17,48,49]. İlk başta, KDH'nin asemptomatik bir belirteci olduğu düşünülmele birlikte, ortaya çıkan veriler MK'nin bilişsel bozukluğa yol açtığını göstermektedir.

KDH'nin radyolojik bulguları ile ilgili tablosu aşağıda yer almaktadır (Tablo 1)

**Tablo 1: KDH radyolojik bulguları**

	<b>Beyaz cevher hiperintensiteleri</b>	<b>Lakün</b>	<b>Genişlemiş Perivasküler boşluklar</b>	<b>Mikrokanama</b>
<b>Örnek Resim</b>				
<b>Çap</b>	Değişken	3-15 mm	≤2 mm	≤10 mm
<b>Yorum</b>		Hiperintens rim eşlik edebilir	Hiperintens rimin eşlik etmediği lineer uzanımlar	SWI, T2*GRE sekanslarında görülebilir
<b>FLAIR</b>	Hiperintens	Hipointens	Hipointens	İzointens
<b>T2</b>	Hiperintens	Hiperintens	Hiperintens	İzointens
<b>T1</b>	İzo/hipointens	Hipointens	Hipointens	İzointens
<b>GRE</b>	Hiperintens	İzointens	İzointens	Hipointens

*FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery, GRE: Gradient echo sekansı, SWI: Susceptibility weighted imaging, ([2]STRIVE, 2013'ten esinlenilmiştir)*

### **2.2.6 Beyin Atrofisi**

Beyin atrofisi, vasküler etyolojilerin dışında pek çok nedene bağlı olarak da gelişmektedir. Pek çok görüntüleme çalışmasında KDH varlığı ve evresi ile beyin atrofisi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir. [50,51]. KDH ve demans açısından beyin atrofisinin patolojisi incelendiğinde ise nöronal kayıp, kortikal incelme, beyaz cevher kaybı ve atrofisi ile giden subkortikal vasküler patolojik değişiklikler, arteriosklerozis, venöz kollajenozis ve sekonder nörodejenaratif değişiklikler göstermektedir [52–54].

STRIVE rehberi KDH bağlamında beyin atrofisini, görüntülemelerde travma veya enfarkt gibi spesifik makroskopik fokal hasara bağlı olmaksızın azalmış beyin volümü olarak tanımlamıştır [2].

### **2.2.7 Kortikal Superfisyal Siderozis ve Akut Konveksite Subaraknoid Kanama**

Genetik kökenli küçük damar hastalığında karşımıza çıkmayan bu görüntüleme bulgusu daha çok serebral amiloid anjiopati için tanı kriteri olarak değerlendirilmektedir [55]. T2\*GRE ve SWI ile serebral korteksin hemen altında veya subaraknoid alanda iyi sınırlı, homojen hipointens kıvrımlı sinyal intensitesi olarak; FLAIR veya DWI ile hiperintens (ya da BT’de hiperdens) olarak görülen lezyonların ise akut konveksite subaraknoid kanaması olarak adlandırılması önerilmektedir.

### **2.3 Endotel Fonksiyonları**

Endotel hücreleri, kan damarlarının iç tabakasını oluşturan tek sıralı hücrelerdir. 350 m<sup>2</sup> ‘lik yüzey alanına sahip olan endotel hücreleri, yapısal ve fonksiyonel bir bariyer olarak görev almakla birlikte vasküler fonksiyonların kontrolü ile ilgili pek çok kritik rol üstlenmektedir. Bu fonksiyonların yeterince etkili bir şekilde gerçekleştirilemediği durumda ise vasküler hastalıklara yol açan mekanizmaları aydınlayabilecek anahtar rol üstlenmektedir. Endotel hücreleri, hem dolaşımdaki hücreler hem de vasküler duvarda yer alan hücreler ile etkileşimleri nedeniyle homeostazisin ana düzenleyicisidir [56,57]. Kan akışımı, plazma ile arasındaki permabilitiyi, lökosit ve trombositlerin adezyonu ve agregasyonunu kontrol eder. Vazodilatatör ve vazokonstriktör moleküller aracılığıyla vasküler tonusu oluşturur. Fibrinoliz ve koagülasyon kaskadını dengede tutar. Damarların

formasyonu, tamir ve yeniden modellenmesi sırasında da etkin bir şekilde görev almaktadır. DM, kronik böbrek yetmezliği, ateroskleroz, HT, HL gibi farklı patolojik durumlarda ortaya çıkan anormal endotel fonksiyonları çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [57].

Farklı dokularda ve vasküler ağacın farklı alanlarında, endotel, heterojen bir davranış göstererek bulunduğu dokuya uygun homeostazisi sağlar. Bu heterojenite aynı zamanda, vasküler bütünlüğü tehdit eden süreçlerde farklı patolojik yanıt oluşmasını da açıklamaktadır. ED sadece aterogeneze değil arteriyel tromboza da yatkınlık oluşturmaktadır. Endotel hücrelerinin büyük çoğunluğu mikro damarlarda yer almaktadır. Bu yüzden endotelin trombotik mikroanjyopati, dissemine intravasküler koagülasyon ve serebral küçük damar hastalığı gibi mikro sirkülasyon hastalıklarında öneme sahip olması şaşırtıcı değildir [58].

Santral sinir sistemi içerisinde endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junction) ve astrositlerin ayaklı uzantıları ile kan-beyin bariyeri oluşturulur. Serebral mikro sirkülasyon daha geniş bir şekilde nörovasküler ünite içerisinde değerlendirilebilir. Nörovasküler ünite endotel, bazal membran, astrosit, perisitten meydana gelmekle birlikte çevre dokudaki glial hücreler ve nöronlarda bu ünitenin fonksiyonunda görev almaktadır. Bu şekilde hücrelerin yanıtlarının tek başına değerlendirilmesi yerine doku bütünlüğü içerisinde hücreler arası ilişki değerlendirilebilir [59].

### **2.3.1 Tromboz ve Tromboliz**

Hemostatik dengeyi sağlamak için endotel, sadece kanın akışkanlığının korunmasına yardımcı olan antitrombotik iç tabaka oluşturmakla kalmaz fizyolojik koşullarda farklı antikoagulan ve antiplatelet mekanizmalar ile trombozu engeller. Vasküler hasar ile başlayan hemostatik yollarda görev alır ve vasküler bütünlüğün korunması gereken alanlarda pıhtı formasyonunu sınırlandırır. Prostaglandin, nitrik oksit (NO), heparin benzeri moleküller, trombomodulin, doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA) ve ürokinaz gibi platelet agregasyonunu inhibe eden moleküller aracılığıyla fizyolojik olarak etkin bir şekilde antitrombotik özellik göstermesine rağmen, gerekli durumlarda tromboksan A<sub>2</sub>, von Willebrand faktörü (vWF), fibronektin, trombospondin ve faktör V gibi prokoagulan faktörleri de sentezleyebilir. Endotel, fibrini oluşturmayı hedefleyen pıhtılaşma kaskadı için bir

tetikleyici olan doku faktörünü üretir. Fibrinolitik sistemi inhibe eden PAI-1 de endotel tarafından sentezlenerek fibrin yıkımını azaltır.

Genetik veya edinsel bir nedenle prokoagulan ve antikoagulan sistem arasındaki bu kompleks denge bozulduğunda ise tromboz ve kanamalar karşımıza çıkmaktadır. Endotel hasarı söz konusu olduğunda bir dizi moleküler kaskad tetiklenir ve kan akışını azaltan ve damar duvarının tamirini sağlayan mekanizmaların ortaya çıkması sağlanır. Bu tür bir ED olduğunda plateletlerin endotel duvarına ve damar duvarına agregasyonu lökosit adezyonunu ve intimal hiperplaziyi uyarır [60].

Endotel hücreleri tarafından salgılanan başlıca anti-trombosit ajanlar prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) ve NO'tir. Pasif durumda, endotel hücreleri, trombinin endotel hücre reseptörü olan trombomodulin ile etkileşime girmesi ile başlatılan protein C ve protein S yolu olmak üzere çok sayıda antikoagulan yolun aktivitesini devam ettirerek kan akışkanlığını korur. Aktive protein C, pıhtılaşma için gerekli olan faktör VIIIa ve Va 'yı etkisiz hale getirir. Protein C'nin aktivite gösterebilmesi için endotel hücreleri tarafından sentezlenen protein S ile kompleks oluşturmalıdır. Trombin-trombomodulin kompleksi, trombinin fibrinojeni pıhtılaştırmasını ve trombositleri aktive etmesini de önler. Ayrıca, endotel hücre yüzeyi, antitrombinin bağlı olduğu heparin benzeri glikozaminoglikanlar bakımından zengindir, böylece aktif trombinin inaktivasyonunu sağlar.

Endotel hücreleri ayrıca doku faktörü yolu inhibitörünü (TFPI) sentezler ve t-PA ve ürokinazı serbest bırakarak fibrinolyze katılır, bu da plazminojenin, fibrin ağını parçalayarak trombüsün yıkılmasını sağlar. t-PA sürekli olarak salgılanırken, ürokinaz sadece aktive endotel hücreleri tarafından salgılanır. Normalde PAI-1 lehine olan t-PA ve PAI-1 dengesi, yine prokoagulan bir şekilde sitokinler tarafından değiştirilir. Hemostaz dengesi, prokoagulan / protrombotik faktörlerle birlikte ve antikoagulan mekanizmaların baskılanması yoluyla trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumunu destekleyecek şekilde koagulasyona doğru ağırlık kazanır.

Trombin, histamin veya sitokinler tarafından uyarılan endotel hücreleri tarafından sentezlenen lipit aracılı trombosit aktive edici faktörün (PAF) çoğu membran ile ilişkili kalır. PAF güçlü bir trombosit aktivatörüdür ve endotel hücrelerine trombosit adezyonunun teşvik edebilir. vWF, plazmaya ve subendotelyal

matrikse sürekli olarak salgılanır. Ayrıca trombin gibi agonistlere yanıt olarak hızlı bir şekilde mobilize edilebilen hücre içi Weibel-Palade cisimlerinde yüksek miktarda depolanır.

Endotel hücreleri normalde koagülasyon kaskadının birincil tetikleyicisi olan doku faktörünü eksprese etmezler ancak trombin, sitokin veya lipopolisakkaritlere maruz kaldığında yüzeylerinde doku faktörünü eksprese ederler. Trombin, endotel hücrelerinde vWF salınımı dışında P-selektin ekspresyonunu ve PAF ve kemokin üretimini tetikler. Trombin aktivasyonunu değerlendirmek için protrombin fragmanı (F1+F2) ve trombin-antitrombin kompleksi düzeyleri kullanılabilir [60].

### **2.3.2 İnflamasyon**

Endotel hücreleri, immünite ve inflamasyonda stratejik konumdadır. Bütün kan damarları boyunca pasif bir bariyer oluşturmakla kalmaz, immün cevapların düzenlenmesi, sitokin ve kemokinler ile hücreler arasındaki iletişimi de sağlar. Ayrıca lökositlerin adezyonu ve migrasyonunda son derece önemli olan adezyon moleküllerini de taşırlar.

Trombosit adezyonu ve endotel üzerinde lökositlerin yuvarlanması, beyaz kan hücrelerinin inflamasyon veya enfeksiyon bölgelerine ekstravazasyonuna yol açan çok aşamalı bir sürecin ilk aşamasını temsil eder. Trombositler belirgin morfolojik hasar olmadığında da endotel ile etkileşebilir. Enfeksiyon, mekanik değişiklik veya iskemi/reperfüzyon veya karotis bifurkasyonu gibi lezyona yatkın bölgelerde trombositler endotele yapışabilirler[56].

Vasküler hasar varlığında trombosit ve lökositlerin bölgeye gelmesi çok hızlı bir yanıttır ve Weibel-Palade cisimleri ve bunların ana bileşenleri vWF'nin en büyük multimeri ve trombosit ve lökosit adezyonunu en aktif destekleyicisi olan P-selektin gibi endotel tarafından önceden oluşturulmuş bileşenlerin salınmasıyla sürdürülür. P-selektin hem lökosit hem de trombosit yapışmasına aracılık eder ve endotelial plazma membranı ile birleşir. Lökosit yuvarlanması süreci, P-selektin ifadesi ile başlatılır ve lökosit adezyonu ve lökositin inflamasyon bölgesine geçişi ile sonuçlanır. Lökosit adezyonunda bunun dışında pek çok adezyon molekülü de görev almaktadır. Bunlar içinde ICAM-1, interselüler adezyon molekülü-2 (ICAM-2), vasküler hücre adezyon molekülü-2 (VCAM-2) ve platelet endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1), immünglobulin benzeri moleküller ailesinin üyesi olum

endotel hücrelerinin yüzeyinde sentezlenir. ICAM-1, endotelial ve platelet kaynaklı selektinlere göre 100 ila 1000 kat daha çok sentezlenmektedir ve lökosit migrasyonunda özellikle sıkı tutanma ile ilişkilidir [61].

Endotele sıkı yapışan nötrofiller, reaktif oksijen türleri (ROS), proteazlar, katyonik proteinler (örn. defensinler) ve mikrodamarlara zarar verebilecek ve fonksiyonlarını bozabilecek çeşitli diğer kimyasalların üretilmesine ve salınmasına neden olur. Nötrofil granüllerinde bulunan myeloperoksidaz (MPO), endotel üzerindeki glikokaliks tabakaya bağlanır ve endotel içine alınır. Böylece hücre içi serbest oksijen radikalleri artar. Ayrıca hücre için MPO, L-arginini, klor ile işleyerek NO biyoyararlanımını azaltır ve bu da vazodilatasyonun sürdürülememesi ile sonuçlanır [62].

### **2.3.3 Vazodilatasyon ve Vazokonstriksiyon**

Endotel kaynaklı NO ve PGI<sub>2</sub>, fiziksel uyarılara, hormonlara ve trombosit kaynaklı maddelere yanıt olarak salınır ve vazodilatasyonu indükler ve trombosit fonksiyonunu inhibe eder. Bazı maddeler düz kas hücrelerinin hiperpolarizasyonuna neden olabilir. Ek olarak, endotel hücreleri, en azından belirli koşullar altında, çeşitli vazokonstrüktör faktörleri (endotelin, tromboksan A<sub>2</sub>, anjiyotensin II, süperoksit gibi) salgılayabilir. Endotel hücreleri ayrıca heparin ve heparin sülfatlar, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve trombospondin gibi bir büyüme inhibitörleri ve promotörleri kaynağıdır. Endotelin ürettiği nitrik oksit, endotelin ve anjiyotensin II gibi çeşitli vazoaktif maddeler de vasküler büyümenin düzenlenmesinde rol oynayabilir [60].

NO, güçlü bir vazodilatördür. Tip II (sitokin aracılı) ve tip III (endotel aracılı) Nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi endotel hücresinde bulunur ve L-argininden NO üretimini sağlar. Caveola, endotel NOS aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Ek olarak, proinflamatuvar sitokinler, NOS için bir kofaktör olan tetrahidrobiopterin üretimi için hız sınırlayıcı enzim olan GTP-siklohidrolazın aktivitesini de artırır. Nükleer faktör kappa B (NFkB), kısmen birçok sitokin, büyüme faktörlerinin, adezyon moleküllerinin ve immün ve inflamatuvar yanıtlarda yer alan enzimlerin gen ekspresyonunu düzenleyen redoks duyarlı bir transkripsiyon faktörüdür. Bir inhibitör alt birimi olan Ikb ile birleşerek sitoplazmada aktif olmayan bir durumda tutulur. Lipopolisakkarit (LPS, endotoksin) ve ortak bir redoks duyarlı

aşamaya sahip sitokinler dahil aktivasyon uyarılarına yanıt olarak İkB'nin proteolizi, bir nükleer tanıma bölgesini ortaya çıkarır. Bu daha sonra NFkB'yi, hedef DNA'ya bağlandığı ve mRNA ekspresyonu ile sonuçlandığı çekirdeğe doğru hareket etmeye yönlendirir. Endotel hücreleri tarafından nitrik oksit üretimi, İkB'nin stabilizasyonu yoluyla yapışma molekülü ekspresyonunu inhibe eder, böylece proinflamatuvar yanıtları hafifletir [60].

Vazokonstriksiyonda görev alan endotelin (ET) ise 3 farklı alt tipe sahiptir. ET-1 vasküler endotel tarafından üretilir ve ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> ile etkisini gösterir. ET<sub>B</sub> 'nin vazodilatör etkisinin de olduğu gösterilmiştir. Ayrıca endotelin diğer dokular üzerinde de mitotik aktiviteye sahiptir [56].

### **2.3.4 Hücre Proliferasyonu ve Anjiogenez**

Fonksiyonel bir vasküler ağın geliştirilmesi, karmaşık değişikliklere uğrayan farklı hücre tipleri arasında dikkate değer bir koordinasyon gerektirir ve bu hücre tipleri arasında haberleşmeyi sağlayan sinyallere mükemmel bir şekilde bağlıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), vasküler endotele özgü bir büyüme faktörünün ilk örneğini sağlamıştır. İmmatür damarların oluşumunu vaskülojenez veya anjiyojenik filizlenme ile başlatmak gerektiğinden VEGF, vasküler oluşumun en kritik itici gücüdür. Ang1 ve ephrinB2, olgunlaşmamış damar ağacının daha fazla yeniden modellenmesi ve olgunlaşması için, özellikle endotelial hücrelerin düz kas hücreleri ve perisitler gibi destekleyici hücrelerle bütünleşmesi için gereklidir. Damar matürasyonunun ardından, Ang1 matür damar sisteminin pasifliğini ve stabilitesini korumak için önemli olmaya devam etmektedir [56].

VEGF dışında ayrıca sitokinler, kemokinler, matrix metalloproteinazlar ve ekstraselüler matriks makromoleküller de direkt veya indirekt olarak anjiogenez stimüle edebilir veya diğer anjiogenetik faktörlerin üretiminde rol oynayabilirler. Dolaşımdaki endotelial progenitör hücreler sınırlı pluripotent potansiyeli olan hemotopoetik kök hücrelerdir. İskemi sonrasında yeni damarların oluşumunda ve hasarlı endotelin tamirinde görev alırlar [56,63].

### **2.4 Endotel Disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu (ED) tanım olarak, hemostaz ve tromboz, lokal vasküler tonus ve redoks dengesinin düzenlenmesi ve damar duvarındaki akut ve kronik

inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesi için önemli etkileri olan fonksiyonel fenotipte çeşitli adaptif olmayan değişikliklerin bir araya gelmesini ifade eder [64] .

ED'nin ateroskleroz bağlamında değerlendirildiği ilk yıllarda, intimal endotelial tabakayı hedef alan bir zararlı bir bileşenin (okside kolesterol, sigara, hiperhomosisteinemi, hiperglisemi gibi) ya da hemodinamik bir hasarın (hipertansiyonun yol açığı kan akımındaki bozulma gibi) aterogenezi başlattığı yönündeydi. Özellikle, fokal endotelial deskuamasyonun, trombosit adezyonu ve trombosit kaynaklı büyüme faktörlerinin lokalize salınımı için tetikleyici bir stimulan olarak düşünülmüştür. Bu da düz kas hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve fenotipik modülasyonunu ortaya çıkararak fibromusküler bir plak oluşmasına yol açacaktır. Diyet ile indüklenmiş hayvan modellerinde oluşturulan yağlı çizgilenmelerin patolojisinde, intimal hasar ve trombosit adezyonu gösterilemediğinden bu model direkt ateroskleroz oluşumunu net bir şekilde açıklayamamaktadır [65,66].

Endotelin yer aldığı işlevlerin, yukarıda farklı başlıklarda anlatıldığı gibi birbiri ile bağlantısı olmayan yollar olarak düşünmek gerçekçi bir yaklaşım olmayacaktır. Bu işlevler, pek çok farklı molekül ve hücre ile birbirlerini etkileyen yollardır ve dinamik bir sürecin ürünleridir.

#### **2.4.1 Endotel Disfonksiyonu ve KDH**

Serebral KDH'nin sadece beyne sınırlı bir hastalık olmadığı, sistemik bir ED'nin söz konusu olduğu gösterilmiştir. Beyin dışında cilt, böbrek, sublingual mikrodamarlarda da ED serebral KDH ile birlikte görülmektedir [67-70].

Yapılan çalışmalarda KDH hastalarında azalmış serebral kan akışı ve bozulmuş otoregülasyon gösterilmiştir [71,72]. Gri cevherde bu hipoperfüzyon söz konusu değilken radyolojik olarak saptanan BCH'de daha belirgin olmak üzere normal görünümlü beyaz cevherde de azalmış kan akımı görülmektedir [73,74].

Endotel bütünlüğünün kaybolması, BCH varlığı ile bağımsız şekilde ilişkilidir. Beyaz cevher hiperintensitelerinin normal beyaz cevher ile kıyaslandığında belirgin şekilde kan beyin bariyerinde ve endotel bütünlüğünde bozulma göze çarpmaktadır [75].

Nörovasküler ünitenin etkilenmesi sadece endotel ve kan beyin bariyeri ile sınırlı değildir. BCH lezyonlarından alınan doku örneklerinde MHC II ifadesinde artış, oksidatif DNA hasarını gösteren 8-hydroxydeoxyguanosine seviyelerinde de artış görülmektedir. Bu patolojik değişiklikler BCH olan bireylerin normal beyaz cevherlerinde de gösterilmiştir [76–78].

ED'nin, KDH'deki bir diğer sonucu da kan beyin bariyerindeki permabilite artışı ve plazma içeriğinin damar duvarına ve parankime sızmasıdır. KBB geçirgenlik artışı ifade eden artmış BOS albümin/serum albümin oranı, vasküler demans ve BCH olan bireylerde gösterilmiştir [79–81].

#### **2.4.2 Endotel Disfonksiyonu İle İlişkilendirilmiş Serum Belirteçleri**

Endotelin dinamik ve heterojen bir davranış sergilemesi nedeniyle birçok araştırmacı endotel fonksiyonlarının kısıtlı bir kısmını, kısıtlı bir zaman diliminde araştırmalarında hedef alabilmektedir. Bu durum araştırmacıları yeni radyolojik, biyokimyasal ve hücrel belirteçleri aramaya teşvik etmektedir.

Periferik kandan belirteçlerin elde edilmesi görece non-invazif bir yöntem olması, geniş hasta gruplarında tekrarlanabilir olması ve endotelin periferik kan ile yakın ilişkisi nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Daha önce yukarıda bahsedilen endotele ait işlevlerde yer alan yolakların pek çok basamağında yer alan belirteçler ED'nin gösterilmesi amacıyla çalışılmıştır.

İmmünte ve inflamasyon ile ilgili yolakların düzenlenmesinde çeşitli sitokinler ile görev alan endotel hücresi aynı zamanda lökositlerin adezyonu ve migrasyonu için çeşitli adezyon moleküllerini de taşırlar. ICAM-1 (CD54 olarak da bilinmekte), tipik olarak endotel hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerinde yer alan glikoprotein yapıda bir hücre yüzeyi proteindir. IL-1 ve TNF ile hücre yüzeyindeki ifadeleri artırılabilir. İmmünglobulin süperalesi selüler adezyon molekülleri içerisinde inflamatuvar yanıtlara selektif olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lökositlerin sıkı tutunması için reseptör görevi de görmektedir. ICAM-1, bu özellikleri nedeniyle sadece inflamasyonun değil aynı zamanda inflamasyonun endotel üzerindeki etkilerini de göstermektedir [82].

CRP ve IL-6 ise endotele spesifik olmamakla birlikte sistemik inflamasyonun gösterilmesi için sıkça kullanılan moleküller arasındadır. IL-6'nın makrofajlar ve adipoz doku tarafından salınması sonrasında karaciğer tarafından CRP üretimi

arttırılır. Ayrıca diğerk sitokinlerin de bu kaskada katılmasıyla fibrinojen düzeyleri de artış gösterir. Bu sayede akut faz cevabı ortaya çıkar. Akut veya kronik enfeksiyon, malignensi, nekroz, romatolojik hastalıklar gibi çeşitli durumlarda periferik kandan elde edilen IL-6 ve CRP, klinisyenlere ve araştırmacılara inflamasyonun şiddeti hakkında yol gösterebilir.

Normal şartlarda koagölasyon aleyhine bir şekilde davranan hemostaz dengesi çeşitli nedenlerle prokoagölolan bir özellik kazanabilir. Böyle bir durumda fibrin oluşumunu sağlamak için endotel tarafından doku faktörü üretilir. Oluşan fibrinin devamının sağlanması amacıyla, plasminojeni aktive eden t-PA ve ürokinazı inhibe ederek fibrinolitik sistemin aktive olmasını sağlayan PAI-1 de endotel tarafından sentezlenerek fibrin yıkımını azaltır. Bu sayede plasminojenin aktive olması engellenir ve fibrin yıkımının önüne geçilir. PAI-1, endotelin endojen fibrinoliz aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Artmış PAI-1 düzeyi, aktive olmuş endotel hücresi ve artmış trombotik aktivite ile ilişkilendirilmiştir [56].

Endotel hücreleri tarafından oluşturulan NO, vasküler tonusu azaltarak vazodilatasyon meydana getirir ve trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Ayrıca hücre proliferasyonunu da düzenlemektedir. Nitrik oksit sentaz enzimi tarafından L-arjininden NO üretimi sağlanır. ADMA, NO sentaz enziminin kompetitif endojen inhibitörlerinden biridir ve periferik kanda artmış seviyeleri artmış trombotik aktivite, bozulmuş endotel fonksiyonu ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. İleri yaş, HT, DM, HL, hiperhomosisteinemi, obezite ve renal hasar, artmış ADMA düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca akut inme ve geçici iskemik ataklarda da artış göstermektedir [83–87].

Çalışmamızda inflamasyon ve buna bağılı endotel aktivasyonunun gösterilmesi amacıyla ICAM-1; sistemik enflamatuvar yanıtların gösterilmesi amacıyla, bu yanıtlarda anahtar rolü olan CRP ve IL-6; artmış trombotik aktivite ile ilişkili bozulmuş endotel fonksiyonlarının gösterilmesi amacıyla PAI-1 ve vasküler tonusun düzenlenmesi ile ilgili bozulmuş endotel fonksiyonun gösterilmesi amacıyla da ADMA belirteçleri kullanılmıştır.

### 3 GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta Popülasyonu

Çalışmamıza Nisan 2018 ile Haziran 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Beyin Damar Hastalıkları Polikliniği'nde "serebral küçük damar hastalığı" tanısı ile takip edilmekte olan hastalar dahil edilmiştir. Bilgilendirilmiş onam formu ile onamları alınan hastaların nörolojik muayene bulguları, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorları, radyolojik bulguları, eşlik eden vasküler risk faktörleri ve hastalık öyküleri, demografik verileri ve standardize mini mental test (SMMT) sonuçları kaydedildi.

Hastaların ayrıca rutin kontrolleri sırasında yapılmış son 6 ay içindeki açlık serum glukoz, C-reaktif protein (CRP), kreatinin, high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), trigliserid ve total kolesterol düzeyleri de değerlendirmeye alındı.

Sistolik kan basıncının farklı günlerde tekrar edilen ölçümlerde 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg'yi geçtiği durumlarda ve/veya hastanın HT tanısı almış olması ve/veya antihipertansif ilaç kullanması durumunda hastada hipertansiyon varlığı kabul edildi. Güncel sigara içicisi veya son 6 aya kadar düzenli sigara kullanan hastalar sigara içicisi olarak kabul edildi. Hiç sigara içmemiş veya son 6 aydan daha fazla olmak üzere sigarayı bırakmış hastalar sigara yok şeklinde değerlendirildi. DM varlığı için hastaların özgeçmişinde DM tanısının olması veya antidiyabetik ilaç kullanımı öyküsü veya önceki HbA1c değerinin 6,5 ve üzeri olması veya tekrarlayan açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dL ve üzeri olması şartları arandı. HL tanısı alan ve/veya HL tedavisi alan hastalar ile rutin kontrolleri sırasında LDL düzeyleri 130 mg/dL ve üzerinde ya da total kolesterol düzeyinin 200 mg/dL ve üzerinde olan hastalar hiperlipidemik olarak değerlendirmeye alındı. Obezite varlığı, vücut kitle indeksinin 30 ve üzeri olması şeklinde belirlendi. Hastaların kullanmakta olduğu antihipertansif ilaçlar, antiagregan ilaçlar ve anti-hiperlipidemi ilaçları not edildi.

Geçici iskemik atak veya geçirilmiş minör iskemik inme (NIHSS $\leq$ 5) öyküsü olan hastalar vasküler etkilenmesi olan hasta grubuna alındı. Unutkanlık şikayeti ile başvuran ve standardize mini mental test (SMMT) skoru 24 veya 24'ten küçük olan

ve/veya nörolojik muayenede, National Institute on Aging-Alzheimer's Association 2011 tanı kriterlerine göre demans veya hafif bilişsel bozukluk saptanan hastalar kognitif bozukluğu olan hastalar olarak kaydedildi [88,89]. Baş ağrısı, dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus, yürüme bozukluğu gibi şikayetler ile başvuran hastalar ise “diğer” hasta grubunu oluşturmaktaydı. Bu grup aynı zamanda kognitif ve vasküler etkilenmesi olan hastaların kıyaslanabileceği “kontrol” grubu olarak da kullanıldı. Hastaların birden fazla gruba uyabilecek şikayetleri ve bulguları olduğu takdirde vasküler gruba dahil olabilecek hastalar doğrudan bu gruba dahil edildi. Vasküler grubunun dışındaki hastalarda ana yakınma veya muayenede öne çıkan bulgular kognitif bozukluk ile ilişkiliyse hastalar kognitif grubuna alındı. Subjektif unutkanlık yakınması olmasına rağmen demans veya hafif bilişsel bozukluk tanı kriterlerini karşılamayan ve depresyon, uyku bozukluğu gibi bir sebeple unutkanlığı açıklanamayan hastalar, ana yakınmaları nedeniyle kognitif gruba dahil edildi.

### **3.2 Çalışmaya Alınma Ölçütleri**

18 yaşından büyük, geçirilmiş minör inme (NIHSS skoru 5 ve 5'in altı) ve/veya geçici iskemik atak ve/veya laküner enfarkt öyküsü dışında inme öyküsü olmayan, kranial MRG'de büyük damar tutulumu ile uyumlu bulgu saptanmayan ve baş ağrısı, yürüme bozukluğu, dengesizlik, kulak çınlaması, kognitif bozukluk gibi inme dışı nedenler ile MRG yapılmış ve küçük damar hastalığı saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

### **3.3 Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri**

18 yaşından küçük olan, büyük damar tutulumu ile uyumlu enfarktı olan, NIHSS inme skoru 6 ve 6'nın üstüne olan, son 3 ay içerisinde inme geçirmiş olan, anti-neoplastik ajan kullanan veya kullanım öyküsü olan, AF gibi kardioemboli açısından yüksek riske sahip bir hastalığı olan veya şüphesi olan, romatolojik bir hastalığı olan, demyelinizan hastalık öyküsü veya şüphesi olan, endotel fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilecek bilinen bir hastalığı olan (hematolojik hastalık, kronik viral enfeksiyonlar, kanser gibi) hastalar dahil edilmemiştir. Ayrıca görüntüleme ve klinik bulgularıyla değerlendirildiğinde normal basınçlı hidrosefali ile idiopatik Parkinson hastalığı ile uyumlu olabilecek hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### 3.4 Endotel Belirteçlerin Çalışılması

ICAM-1, ADMA, IL-6 ve PAI-1 testleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, ELISA laboratuvarında yapıldı. Hastalardan sabah saatlerinde ve aç karnına kübital venden venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri serum elde etmek amacı ile kanın pıhtılaşmasının ardından en geç 2 saat içerisinde 1000 xg'de 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemolizli ve lipemik serumlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrılan serumlar her bir örnek için 8 ayrı ependorf tüpüne ayrılarak -80°C'de saklandı. Tüm örnekler çift çalışıldı. ELISA çalışması yapılmadan bir gün önce serum örnekleri -20 °C'ye koyuldu ve çalışma için oda sıcaklığına getirilerek hazırlandı ve her bir test için kitin gerekliliklerine uyularak testin aşamaları tamamlandı. ELISA yöntemi için geliştirilmiş küçük kuyucuklar (mikro well) özgül antikor ile kaplanmıştır. Bu antikor kaplı kuyucuklar içerisine antijen içeren serum örnekleri koyuldu. Antijen antikor birleşmesi sağlandı. Ardından antijen antikor kompleksinin stabilitesini sağlamak için konjugat eklendi. Antijen antikor kompleksini tanıyan ve görünür hale gelmesini sağlayan bileşik eklendi. Ardından bu bileşiği görünür hale getiren substrat eklenerek renklenmesi sağlandı ve son olarak durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450nm. dalga boyunda okuma yapıldı. Okuma için önce bir kör kuyu okutuldu ve sonraki tüm okumalar bu değer çıkartılarak hesaplandı. Optik dansite değerleri kullanılarak testin içindeki standartlara göre örneklerimizin değerleri hesaplandı.

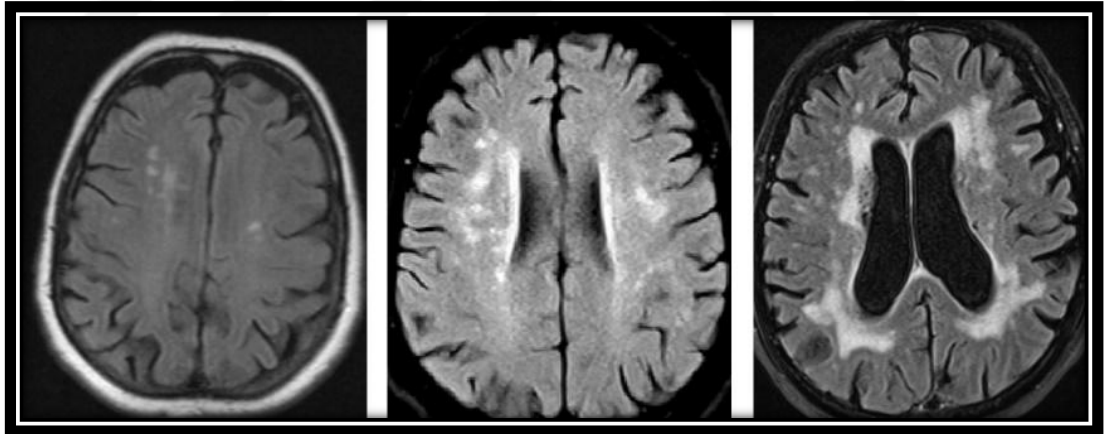
ICAM-1 (Human ICAM-1 Platinum ELISA/ Affymetrix ebioscience Katalog No: BMS 201/ 96 test), ADMA (General Asymmetrical Dimethylarginine ELISA Kit / ABclonal Katalog No: RK00614/ 96 test), IL-6 (Human IL-6 ELISA Kit / İnvitrogen Katolog No:BMS213-2 / 96 test ) ve PAI-1 (Human PAI-1 Platinum ELISA Affimetrix eBioscience Katalog No: BMS 2033/ 96 test ) testleri parantez içerisinde verilen kitler ile gerçekleştirildi. ELISA okuyucu cihazımız ise Thermo Multiscan Ex'ti.

### 3.5 Görüntüleme Bulguları

Polikliniğimizde takip edilen hastaların yeni yapılan veya son 2 sene içinde yapılmış kranial MRG'leri Dr. Uygur TANRIVERDİ ve Dr. Serdar ARSLAN (nöroradyolog) tarafından ortak karar alınarak retrospektif bir şekilde değerlendirildi.

Bu görüntülemelerde T1, T2, T2-FLAIR, DWI sekansları ve ADC haritalaması olmasına dikkat edildi. Bu sekanslardan eksik olan hastalar çalışma kapsamından çıkartıldı. SWI veya T2 Gradient Echo sekansları da olan hastalar da ayrı bir şekilde kaydedildi. Serebral KDH'nin radyolojik belirteçleri olan beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), lakünler, genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), mikrokanamalar (MK) ve total atrofi değerlendirildi.

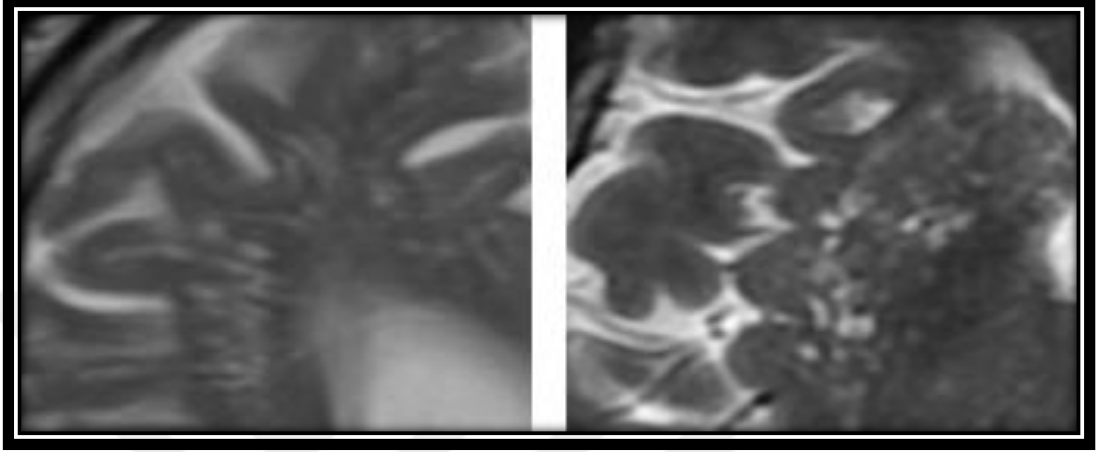
Kranyal MRG'de FLAIR kesitlerde beyaz cevher lezyonlarının şiddeti Fazekas skalası kullanılarak; periventriküler BCH'leri ve derin BCH'leri 0-3 puan üzerinden değerlendirildi (Şekil 1). Fazekas derin BCH skoru 2 ve üzerinde olan veya Fazekas periventriküler BCH skoru 3 olan hastalar ağır BCH olan hastalar, geri kalan hastalar ise hafif BCH olan hastalar olarak değerlendirildi. Fazekas skalasına göre, periventriküler beyaz cevher 0= yok, 1= şapka veya çizgilenme, 2= düzgün sınırlı hale, 3= derin beyaz cevhere doğru uzanan düzensiz hiperintensiteler olarak derecelendirildi. Derin beyaz cevher lezyonlarının derecelendirilmesi ise, 0= yok, 1= noktasal odak, 2= birleşme ve içiçe geçme başlangıcı, 3= geniş birleşmiş alanlar olarak değerlendirildi [90,91].



*Şekil 1: Soldan sağa Fazekas derin skorları 1, 2 ve 3 olan MR örnekleri*

Serebral atrofi global kortikal atrofi skoru kullanılarak 0 ile 3 puan üzerinden değerlendirildi (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır) [92].

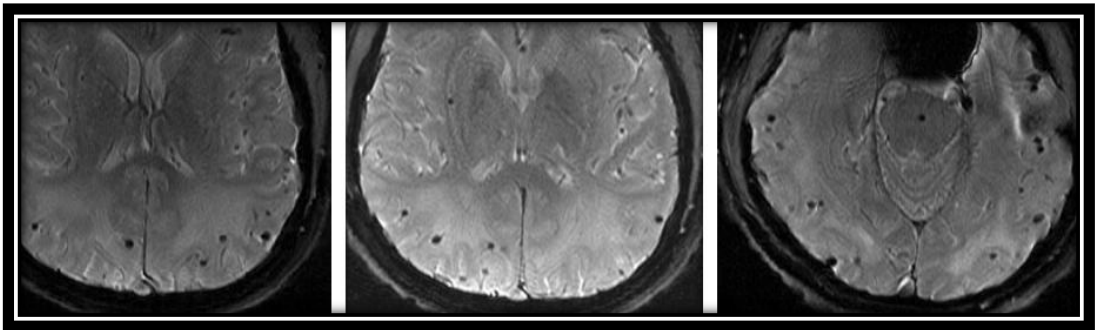
GPVB, BOS intensitesinde küçük, perforan arteriollere paralel uzanım gösteren ve kortekse dik açılı uzanan yapılar olarak tanımlandı (Şekil 2). GPVB, bazal ganglion ve sentrum semiovale için ayrı değerlendirildi ve 0-4 üzerinden puanlandı (0=yok, 1= <10, 2= 11-20, 3= 21-40 ve 4= >40). Hemisferler arasında asimetri varlığında GPVB sayısı yüksek olan hemisfer kaydedildi. [42].



*Şekil 2: Genişlemiş perivasküler boşlukları sentrum semiovale ve bazal gangliyon düzeyindeki örnekleri*

Lakünler T2 ve FLAIR kesitlerde BOS intensitesinde, yuvarlak veya ovoid 3-20 mm arası çapa sahip lezyonlar olarak tanımlandı. DWI kesitlerinde artmış sinyalin eşlik etmemesine dikkat edildi [2].

Mikrohemorajiler, SWI veya Gradient Echo kesitlerinde, <10 mm çapa sahip, küçük, yuvarlak hipointensiteler olarak tanımlandı (Şekil 3). Lokalizasyonlarına göre derin, lobar ve serebellar ve beyin sapı olmak üzere kaydedildi [2].



*Şekil 3: Mikrokanaması olan hastaya ait SWI kesiti*

### 3.6 İstatiksel Analiz

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk ve Kolmogrov-Smirnov testlerinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin iki grupta karşılaştırılmasında t testi, normal dağılmayan verilerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin üçlü karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact test kullanıldı. Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak  $p < 0,05$  kabul edildi.

## 4 BULGULAR

Çalışmamızda Nisan-2018 ile Haziran 2019 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Beyin Damar Hastalıkları Polikliniği'nde serebral KDH tanısı ile takip edilmekte olan hastalardan 97 hasta dahil edilmiştir. Bu hasta grubu arasından 3 hasta malignite nedeniyle, 3 hasta Hepatit C öyküsü nedeniyle, 8 hasta AF tanısı veya şüphesi nedeniyle, 1 hasta romatoid artrit nedeniyle, 1 hasta ise son 3 ay içinde geçirilmiş akut iskemik inme nedeniyle, 1 hasta büyük damar tutulumu ile uyumlu MRG bulguları nedeniyle hasta grubundan çıkartılmıştır. Geri kalan 80 hastanın 2 si hemolizli numune ve 5'i de MRG verisinin eksik olması nedeniyle çalışmadan çıkartılmıştır.

### 4.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 73 hastanın yaşları 35 ile 90 yaş arasında olup ortalaması  $67.68 \pm 10,82$  yıl olarak bulundu. Hastaların %47,9'u kadın (n=35), %52,1'i erkek (n=38) 'ti. 26 hastanın obezitesi mevcuttu. Hastaların %60,2'si hiç sigara kullanmadıklarını (n=44), %39,8'i eski içici veya halen sigara içicisi olduklarını belirtti (n=29). Hastaların %74'ünde HT (n=54), %34,2'sinde DM (n=25), %31,5'inde HL (n=23), %17,8'inde ise KAH (n=13) mevcuttu. İleri yaş ve HT varlığı tüm hastalarda rastlanan en sık risk faktörleriydi (Tablo 2 ve Şekil 4).

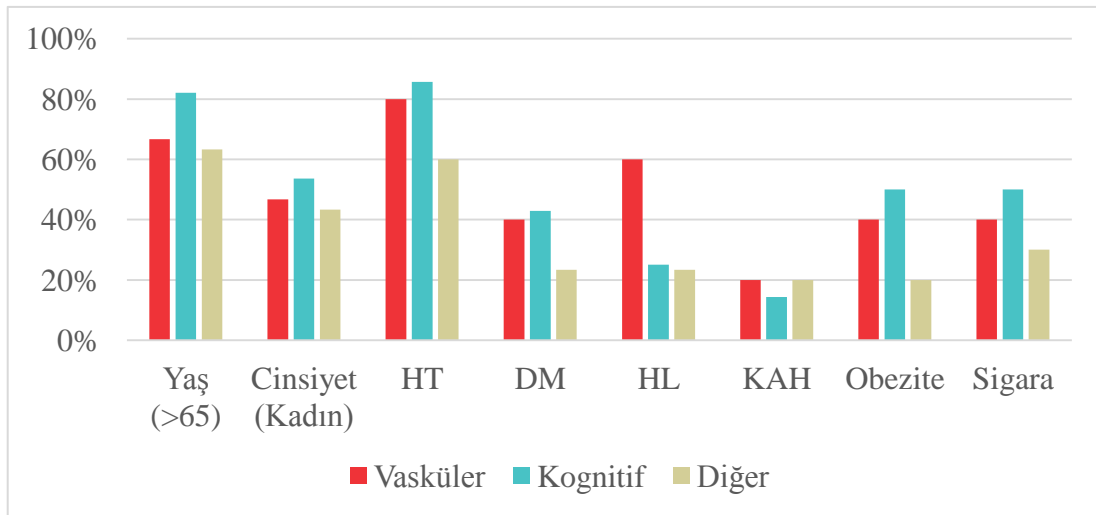
15 hastada (%20,5) geçirilmiş semptomatik inme veya geçici iskemik atak öyküsü mevcuttu. Bu hastalar vasküler etkilenmesi olan hasta grubu olarak değerlendirildi. 28 hastada (%38,4) unutkanlık yakınması ve/veya demans veya hafif bilişsel bozukluk tanısı mevcuttu. Geriye kalan 30 hasta (%41,1) baş dönmesi, baş ağrısı, kulak çınlaması, yürüme güçlüğü veya dengesizlik gibi yakınmaları olan hasta grubunu oluşturmaktaydı ve bu hasta grubu "diğer" olarak kaydedildi (Tablo 2).

Vasküler ve kognitif grup birlikte ele alınarak "semptomatik" grup olarak değerlendirilmiş ve geriye kalan "diğer" grubu ile ki-kare yöntemi ile karşılaştırılmıştır. Semptomatik gruptaki hastalarda ileri yaş dahil tüm vasküler risk faktörleri diğer grubuna oranla daha sık saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılığı sağlayan risk faktörleri hipertansiyon ve obeziteydi. Ayrıca hiperlipidemi varlığı klinik alt gruplar ile kıyaslandığında vasküler etkilenme grubunda, kognitif ve diğer grubuna kıyasla daha çok karşımıza çıkmaktaydı ( $p=0,028$ ).

**Tablo 2: Demografik ve klinik bulguların hasta gruplarıyla karşılaştırılması**

	<b>Toplam n=73</b>	<b>Vasküler n=15</b>	<b>Kognitif n=28</b>	<b>Diğer n=30</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Yaş (&gt;65)</b>	52 (71,2)	10 (66,7)	23 (82,1)	19 (63,3)	0,213
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	35 (47,9)	7 (46,7)	15 (53,6)	13 (43,3)	0,51
<b>Hipertansiyon</b>	54 (74)	12 (80)	24 (85,7)	18 (60)	<b>0,023</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	25 (34,2)	6 (40)	12 (42,9)	7 (23,3)	0,101
<b>Hiperlipidemi</b>	23 (31,5)	9 (60)	7 (25)	7 (23,3)	0,209
<b>Koroner arter hastalığı</b>	13 (17,8)	3 (20)	4 (14,3)	6 (20)	0,683
<b>Obezite</b>	26 (35,6)	6 (40)	14 (50)	6 (20)	<b>0,02</b>
<b>Sigara kullanan/kullanmış</b>	29 (39,8)	6 (40)	14 (50)	9 (30)	0,156

*Ki-Kare test, Semptomatik (vasküler ve kognitif grup), diğer (kontrol) grubu ile karşılaştırılmıştır. Yüzdeler sütunlara (klinik grup) göre hesaplanmıştır.*



**Şekil 4 Risk faktörleri ve klinik grupların grafik gösterimi**

*HT: Hipertansiyon DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi KAH: Koroner arter hastalığı, ,*

Hastaların SMMT skoru ortancası 27 olup 8 ile 30 arasında değişmekteydi ve ortalaması  $25,53 \pm 4,47$  olarak bulundu. Hastaların NIHSS skoru ortancası 0 (0-3) olup, 65 hastanın (%89) NIHSS skoru “0” dı. 5 hastanın (%6,8) skoru 2, 2 hastanın (%2,7) skoru ise 3 olarak saptandı. Hastalardan hiçbirinin NIHSS skoru 4 veya 4’ün üzerinde değildi (Tablo 3).

**Tablo 3: Hastaların SMMT ve NIHSS skoru dağılımı ve ortalaması**

	Ort $\pm$ SS	Ortanca (Min-maks)
<b>SMMT</b>	25.53 $\pm$ 4,47	27 (8-30)
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>NIHSS</b>	<b>0</b> 65	89
	<b>1</b> 5	6,8
	<b>2</b> 1	1,4
	<b>3</b> 2	2,7

*SMMT: Standardize Mini Mental Test, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale*

48 hasta (%65,8), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) veya anjiyotensin II reseptör blokeri (ARB) kullanmakta, 16 hasta (%21,9), kalsiyum kanal blokörü (CaCB) kullanmakta, 18 hasta (%24,7) beta bloker kullanmakta, 18 hasta (%24,7) hiperlipidemi tedavisi olarak statin veya fibrat türevi ilaç kullanmakta, 46 hasta (%63) aspirin, 15 hasta (%20,5) ise klopidogrel kullanmaktaydı. İkili antiagregan kullanımı 7 hastada (%9,6) mevcuttu. (Tablo 4).

**Tablo 4: Hastaların ilaç kullanımına ilişkin dağılımlar**

	N	%
<b>ACEi/ARB</b>	48	65.8
<b>CaCB</b>	16	21.9
<b>Beta-Bloker</b>	18	24.7
<b>Statin-fibrat</b>	18	24.7
<b>Asa</b>	46	63
<b>Klopidogrel</b>	15	20.5
<b>İkili antiagregan</b>	7	9.6

*ACEi: Anjiyotensin converting enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin II reseptör blokeri, CaCB: Kalsiyum kanal blokeri, ASA: Asetilsalisilik asit*

## **4.2 Radyolojik Bulgular**

### **4.2.1 Beyaz Cevher Hiperintensiteleri**

Hastaların periventriküler Fazekas skoru en fazla sıklıkla (%41,1) 2, %34,2 (n=25) sıklıkla 1 ve %24,7 (n=18) sıklıkla 3 olarak değerlendirildi. Derin Fazekas skoru en fazla sıklıkla (%45,2) 1, %28,8 (n=21) sıklıkla 2, %21,9 (n=16) sıklıkla 3 olarak saptandı. 3 hastanın (%4,1) ise derin Fazekas skoru sıfırdı. Periventriküler Fazekas skoru 3 ve/veya derin Fazekas skoru  $\geq 2$  olan hastalar, ağır BCH gösteren hastalar olarak değerlendirildiğinde %49,3 hastanın hafif, %50,7 hastanın ağır BCH gösterdiği saptandı (Tablo 5).

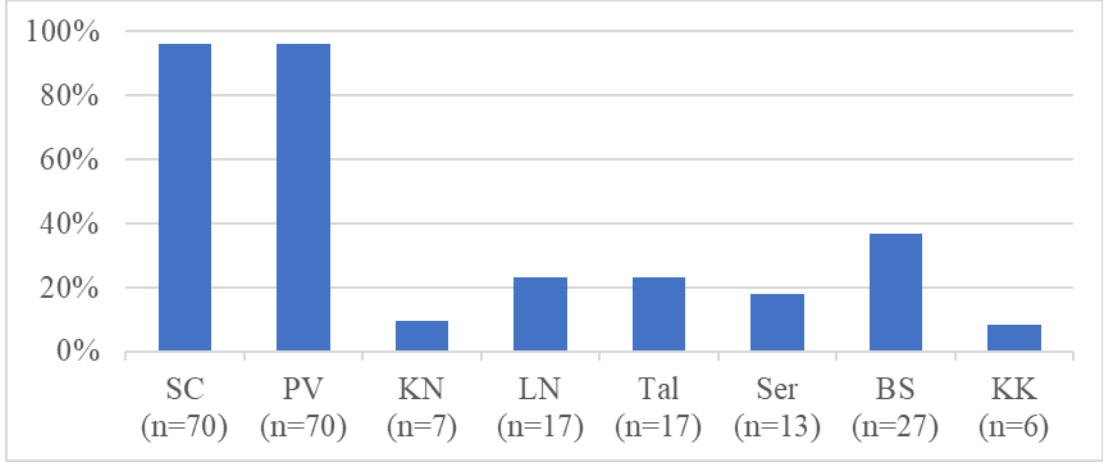
Hafif BCH olanların %47,2'si kadın, %52,8'i erkek, ağır BCH olanların ise %48,6'sı kadın, %51,4'ü erkek hastaydı. Hafif BCH olan hastaların yaş ortalaması  $66,86 \pm 10,24$ , ağır BCH olan hastaların yaş ortalaması  $68,49 \pm 11,45$  yıl bulundu. Sigara kullanımı, hafif BCH gösteren hastalarda anlamlı bir şekilde daha sık saptanmakla birlikte bu sonuca yeterli hasta sayısının bulunmamasının yol açtığı düşünüldü. Ayrıca klinik grupların dağılımı da BCH ile anlamlı bir fark göstermedi (Tablo 5).

**Tablo 5 BCH'nin demografik ve klinik özelliklerle karşılaştırılması**

	<b>Hafif BCH</b>	<b>Ağır BCH</b>	
	<b>N=36</b>	<b>N=37</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>P</b>
<b>YAŞ (≥65)</b>	24 (66,7)	28 (75,7)	0,395
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	17 (47,2)	18 (48,6)	0,903
<b>HT</b>	26 (72,2)	28 (75,7)	0,737
<b>KAH</b>	7 (19,4)	6 (16,2)	0,719
<b>HL</b>	10 (27,8)	13 (35,1)	0,499
<b>DM</b>	12 (33,3)	13 (35,1)	0,871
<b>Sigara</b>	20 (55,6)	9 (24,3)	<b>0,006</b>
<b>Obezite</b>	12 (33,3)	14 (37,8)	0,688
<b>Vasküler etkilenme</b>	8 (22,2)	7 (18,9)	
<b>Kognitif bozukluk</b>	13 (36,1)	15 (40,5)	0,907
<b>Diğer</b>	15 (41,7)	15 (40,5)	

*Ki-kare test, HT:Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus*

Hastaların beyaz cevher değişiklikleri 8 farklı lokalizasyona göre değerlendirildi. %95,9 (n=70) hastada subkortikal ve periventriküler alanda tutulum görüldü. Bu lokalizasyonları sıklık sırasına göre, beyin sapı (%37), talamus (%23,3) ve lentiform nukleus (%17) izlemekteydi. En nadir tutulum ise %8,2 (n=6) hastada görülen korpus kallosum tutulumuydu (Şekil 5).



**Şekil 5: BCH lokalizasyonları**

SC: subkortikal, PV: periventriküler, KN: Kaudat nukleus, LN: Lentiform nukleus, Tal: Talamus, Ser: Serebellum, BS: Beyin sapı, KK: korpus kallozum

#### 4.2.2 Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

Hastaların %28,8'inde sentrum semiovale düzeyinde GPVB skoru 2 olarak saptandı. %34,2 hastanın ise bazal gangliyon düzeyindeki GPVB skoru 3 olarak saptandı. GPVB skoru 3 ve 3'ten yüksek olanlar, ağır GPVB skoru olarak kabul edildiğinde, hastaların %57,5'inin hafif GPVB-SS (n=42) olduğu, %42,5'inin ağır GPVB-SS (n=31) olduğu görüldü. GPVB-SS skoru hafif olanların %50'si kadın, GPVB-SS skoru ağır olanların %45,2'si kadındı (Tablo 6).

GPVB-SS skoru hafif olan hastaların yaş ortalaması  $65,76 \pm 11,9$ , GPVB-SS skoru ağır olan hastaların  $70,29 \pm 8,68$  yıl bulundu. GPVB-SS skoru ağır olan hastaların ileri yaşta olma oranı daha yüksek saptandı ( $p < 0,05$ ). Ayrıca HT varlığı ağır GPVB-SS hastalarında daha sık görüldü ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. Klinik gruplara göre değerlendirildiğinde ağır GPVB-SS, kognitif grupta daha sık karşımıza çıkmakta ancak bu istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktaydı (Tablo 6).

**Tablo 6: GPVB-SS ile demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması**

	Hafif GPVB-SS N=42	Ağır GPVB-SS N=31	
	N (%)	N (%)	P
<b>YAŞ (≥65)</b>	26 (61,9)	26 (83,9)	<b>0,04</b>
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	21 (50)	14 (45,2)	0,683
<b>HT</b>	29 (69)	25 (80,6)	0,264
<b>KAH</b>	8 (19)	5 (16,1)	0,747
<b>HL</b>	13 (31)	10 (32,2)	0,906
<b>DM</b>	14 (33,3)	11 (35,5)	0,848
<b>Sigara</b>	16 (38,1)	13 (41,9)	0,740
<b>Obezite</b>	15 (35,7)	11 (35,5)	0,984
<b>Vasküler etkilenme</b>	10 (23,8)	5 (16,1)	
<b>Kognitif bozukluk</b>	13 (31)	15 (48,4)	0,311
<b>Diğer</b>	19 (45,2)	11 (35,5)	

*Ki Kare Test, GPVB-BG: Genişlemiş perivasküler boşluklar – Sentrum semiovale, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus*

Bazal gangliyon yerleşimli GPVB skoru 0,1 ve 2 olan hastaların hafif; 3-4 olan hastalar ağır olarak değerlendirildiğinde, %41,1 hastanın hafif GPVB-BG (n=30) skoru olduğu, %59,8 hastanın ise ağır GPVB-BG (n=43) skoru olduğu görüldü.

GPVB-BG hafif olanların %50'si kadın, GPVB-BG ağır olanların %46,5'i kadındı. Hafif GPVB-BG olan hastaların yaş ortalaması 65,37±12,86, GPVB-BG skoru ağır olan hastaların yaş ortalaması 69,3±8,94 yıl bulundu. İleri yaş, erkek cinsiyet, HT, KAH, HL ve DM varlığı ağır GPVB-BG olan hastalarda daha sık saptanmakla birlikte sadece HT varlığı ağır GPVB-BG olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık saptandı. Klinik gruplar ele alındığında hem ağır GPVB-BG ve hem de ağır GPVB-SS, en sık kognitif grupta saptanmış ancak istatistiksel anlamlılık elde edilememiştir (Tablo 7).

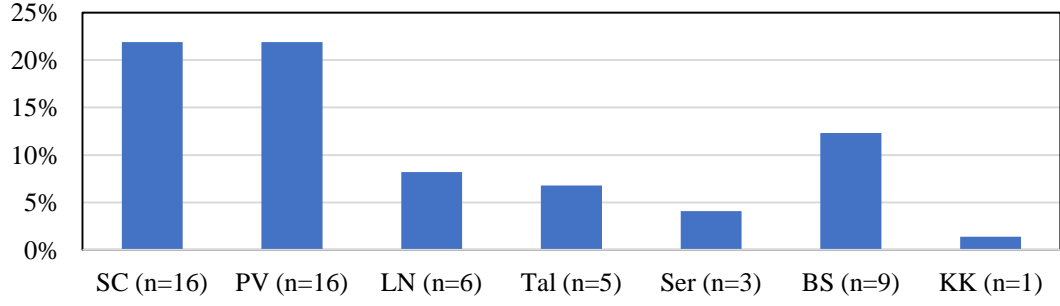
**Tablo 7: GPVB-BG skoru ile demografik bulguların karşılaştırılması**

	<b>Hafif GPVB-BG</b>	<b>Ağır GPVB-BG</b>	
	<b>N=30</b>	<b>N=43</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>P</b>
<b>YAŞ (≥65)</b>	20 (66,7)	32 (74,4)	0,472
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	15 (50)	20 (46,5)	0,769
<b>HT</b>	18 (60)	36 (83,7)	<b>0,023</b>
<b>KAH</b>	3 (10)	10 (23,3)	0,145
<b>HL</b>	8 (26,7)	15 (34,9)	0,457
<b>DM</b>	9 (30)	16 (37,2)	0,523
<b>Sigara</b>	12 (40)	17 (39,5)	1,000
<b>Obezite</b>	10 (33,3)	16 (37,2)	0,734
<b>Vasküler etkilenme</b>	7 (23,3)	8 (18,6)	
<b>Kognitif bozukluk</b>	8 (26,7)	20 (46,5)	0,224
<b>Diğer</b>	15 (50)	15 (34,9)	

*Ki Kare Test, GPVB-BG: Genişlemiş perivasküler boşluklar – Bazal ganglion HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus*

#### **4.2.3 Lakün**

%41,1 hastada (n=30) lakün görüldü. Hastaların %21,9'unda (n=16) subkortikal, %21,9'unda (n=16) periventriküler, %8,2'sinde (n=6) lentiform nukleus, %6,8'inde (n=5) talamus, %4,1'inde (n=3) serebellum, %12,3'ünde beyin sapı (n=9), %1,4'ünde (n=1) korpus kallozum yerleşimli lakünler saptandı (Şekil 6).



**Şekil 6. Lakünlerin lokalizasyonlara göre dağılımı**

*SC: subkortikal, PV: periventriküler, LN: Lentiform nukleus, Tal: Talamus, Ser: Serebellum, BS: Beyin sapı, KK: korpus kallozum*

Lakünü olan hastaların ise %30'u kadın, %70'i erkekti. Lakünü olmayan hastaların yaş ortalaması  $66,86 \pm 10,89$ , olan hastaların yaş ortalaması ise  $68,87 \pm 10,80$  yıl bulundu. İleri yaş, erkek cinsiyet, HT varlığı ve sigara kullanımı, lakünü olan hastalarda daha sık saptanmakla birlikte sadece erkek cinsiyetin lakünü olan hastalarda istatistiksel anlamlı bir şekilde daha sık saptandığı görüldü. Klinik grupların lakün varlığına göre dağılımı sırasında anlamlı istatistiksel dağılım görülmedi (Tablo 8).

**Tablo 8: Lakünü olan hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre karşılaştırılması**

	<b>Lakün yok N=43</b>	<b>Lakün var N=30</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>
<b>YAŞ (≥65)</b>	28 (65,1)	24 (80)	0,167
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	26 (60,5)	9 (30)	<b>0,01</b>
<b>HT</b>	31 (72,1)	23 (76,7)	0,661
<b>KAH</b>	9 (20,9)	4 (13,3)	0,404
<b>HL</b>	15 (34,9)	8 (26,7)	0,457
<b>DM</b>	17 (39,5)	8 (26,7)	0,254
<b>Sigara</b>	16 (37,2)	13 (43,3)	0,599
<b>Obezite</b>	18 (41,9)	8 (26,7)	0,182
<b>Vasküler etkilenme</b>	9 (20,9)	6 (20)	
<b>Kognitif bozukluk</b>	18 (41,9)	10 (33,3)	0,695
<b>Diğer</b>	16 (37,2)	14 (46,7)	

*Ki Kare Test, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus*

#### **4.2.4 Mikrokanama**

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 34'ünün görüntüleme incelemelerinde SWI veya T2 \*GRE sekansları mevcuttu. Mikrokanama varlığı sadece bu 34 hastada incelenebilmiştir. Bu hastaların 15'inde mikrokanama saptanmış olup, n=34 hastanın %32,4'ünde lobar yerleşimli, %38,2'sinde derin yerleşimli, %23,5'inde serebellar alanda, %17,6'sında beyin sapında mikrokanama saptandı (Tablo 9).

**Tablo 9: Mikrokanama varlığı ve lokalizasyon dağılımları**

	n=15*	%
<b>Lobar</b>	11	32,4
<b>Derin</b>	13	38,2
<b>Serebellum</b>	8	23,5
<b>Beyin sapı</b>	6	17,6

\*34 hastada mikrokanama varlığı değerlendirilebilmiştir.

Mikrokanama varlığı değerlendirilebilen 34 hastanın ileri yaş, HT, DM ve sigara kullanımı sıklıkları, mikrokanaması olan hastalarda daha sık saptanmakla birlikte istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir (Tablo 10).

**Tablo 10: Mikrokanamanın demografik özelliklere göre dağılımı**

	MK yok N=19	MK var N=15	p
	N (%)	N (%)	
<b>YAŞ (≥65)</b>	14 (73,7)	12 (80)	0,666
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	8 (42,1)	6 (40)	0,901
<b>HT</b>	16 (84,2)	13 (86,7)	0,841
<b>KAH</b>	4 (21,1)	2 (13,3)	0,558
<b>HL</b>	8 (42,1)	6 (40)	0,901
<b>DM</b>	6 (31,6)	8 (53,3)	0,201
<b>Sigara</b>	7 (36,8)	7 (46,7)	0,563
<b>Obezite</b>	7 (36,8)	4 (26,7)	0,529
<b>Vasküler etkilenme</b>	5 (26,3)	4 (26,7)	
<b>Kognitif bozukluk</b>	8 (42,1)	7 (46,7)	0,947
<b>Diğer</b>	6 (31,6)	4 (26,7)	

Ki Kare Test, MK: Mikrokanama, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus

#### 4.2.5 Atrofi

24 hastanın (%32,9) atrofi skoru 2 ve üstünde olarak saptandı. 49 hastanın ise (%67,1) atrofi skoru 0 ve 1 olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre atrofi dereceleri kıyaslandığında yaşın anlamlı düzeyde daha yüksek atrofi skorlarıyla ilişkili olduğu görüldü. Ağır atrofının en sık kognitif grupta olduğu görüldü ancak istatistiksel anlamlılık mevcut değildi. Semptomatik grup ile diğer grubu kıyaslandığında ise atrofının semptomatik grupta daha sık eşlik ettiği görüldü ve bu ilişki istatistiksel açıdan sınırda ( $p=0,05$ ) saptandı (Tablo 11).

**Tablo 11: Atrofının demografik ve klinik özellikler ile karşılaştırılması**

	<b>Atrofi &lt;2</b> <b>N=49</b>	<b>Atrofi <math>\geq</math>2</b> <b>N=24</b>	
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>p</b>
<b>YAŞ (<math>\geq</math>65)</b>	29 (59,2)	23 (95,8)	<b>0,001</b>
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	25 (51)	10 (41,7)	0,452
<b>HT</b>	36 (73,5)	18 (75)	0,889
<b>KAH</b>	8 (16,3)	5 (20,8)	0,636
<b>HL</b>	15 (30,6)	8 (33)	0,814
<b>DM</b>	15 (30,6)	10 (41,7)	0,350
<b>Sigara</b>	19 (38,8)	10 (41,7)	0,813
<b>Obezite</b>	18 (36,7)	8 (33,3)	0,776
<b>Vasküler etkilenme</b>	9 (18,4)	6 (25)	
<b>Kognitif bozukluk</b>	16 (32,7)	12 (50)	0,145
<b>Diğer**</b>	24 (49)	6 (25)	

\**Ki Kare Test*, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus \*\**Semptomatik grup ile diğer grubu kıyaslandığında  $p=0,05$  olarak bulunmuştur.*

### 4.3 Küçük Damar Hastalığında ED Belirteçleri ile İlgili Bulgular

Hastaların PAI-1 ortalaması  $95,71 \pm 30,04$  ng/mL, IL-6 ortalaması  $1,08 \pm 1,09$  pg/mL, ICAM-1 ortalaması  $322,67 \pm 81,78$  ng/mL, ADMA ortalaması  $487,89 \pm 128,5$  ng/mL bulundu. Literatürdeki ve referans laboratuvarların normal değerleri ile kıyaslandığında PAI-1 için %83,6 hastanın, ICAM-1 için %98,6 hastanın ve ADMA için %97,3 hastanın referans değer üzerinde sonuçlandığı görüldü [93–96] (Tablo 12).

**Tablo 12: Belirteçlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler**

	Referans değer	Ortanca (Min – Maks)	> Referans değer n (%)
<b>PAI-1 (ng/mL)</b>	3-72	88,6 (29,4-172)	61 (83,6)
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	$\leq 1,8$	0,86 (0,008-4,606)	18 (24,7)
<b>ICAM-1 (ng/mL)</b>	100-200	304,7 (196,1-569,4)	72 (98,6)
<b>ADMA (ng/mL)</b>	63-137	521,01 (121,6-671,1)	71 (97,3)
<b>CRP (mg/L)</b>	$\leq 5$	2,01 (0,03-22,47)	8 (11)

*ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C reaktif protein*

PAI-1 belirteci ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Aynı belirtecin yaş ile ilişkisi incelendiğinde ileri yaşta daha düşük ortalama ve ortancaya sahip olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık mevcut değildi (Tablo 13).

**Tablo 13: PAI-1 belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması**

PAI-1 (ng/mL)			
Ort ± SS			
Cinsiyet	Erkek	Kadın	p
	86,4 (29,4-172)	89,3 (53-137)	0,778
Yaş	<65	≥65	
	96,3 (59,9-172)	87,25 (29,4-169)	0,176

*Mann Whitney U Test, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1*

PAI-1 düzeyleri, KAH varlığı ile artış göstermekle birlikte bu değişim istatistiksel olarak anlamlılığa sahip değildi. Diğer risk faktörleri ile PAI-1 arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14: PAI-1 belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması**

PAI-1 (ng/mL)			
Ort ± SS			
	Yok	Var	p
<b>HT</b>	86,1 (59,7-139)	89,3 (29,4-172)	0,734
<b>HL</b>	88,2 (29,4-172)	90,3 (69,6-167)	0,771
<b>DM</b>	89,95 (29,4-169)	85,9 (46,4-172)	0,343
<b>KAH</b>	86,95 (29,4-172)	96,1 (58,8-167)	0,175
<b>Sigara</b>	89,8 (29,4-160)	86,7 (58,8-172)	0,757
<b>Obezite</b>	86,7 (29,4-167)	89,8 (58,8-172)	0,972

*Mann Whitney U Test, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı*

IL-6 ile cinsiyet dağılımları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak ileri yaş ile yüksek IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 15).

**Tablo 15: IL-6 belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması**

IL-6 (pg/mL)			
Ort ± SS			
Cinsiyet	Erkek	Kadın	p
	0,839 (0,008-4,606)	0,86 (0,008-4,378)	0,987
Yaş	<65	≥65	
	0,32 (0,008-4,606)	0,924 (0,008-4,378)	<b>0,030</b>

*Mann Whitney U Test, IL-6: İnterlökin-6*

Obezitesi olan olgularda IL-6 düzeyleri, obezitesi olmayan olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. HT varlığında da benzer şekilde IL-6 daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel anlamlılık sadece obezite için elde edilebilmiştir. Değerlendirilen diğer risk faktörleri ile IL-6 arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki sağlanamamıştır (Tablo 16).

**Tablo 16: IL-6 belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması**

IL-6 (pg/mL)			
Ort ± SS			
	Yok	Var	p
<b>HT</b>	0,608 (0,008-2,08)	0,881 (0,008-4,606)	0,174
<b>HL</b>	0,86 (0,008-4,148)	0,86 (0,008-4,606)	0,54
<b>DM</b>	0,839 (0,008-4,606)	0,988 (0,008-3,512)	0,256
<b>KAH</b>	0,881 (0,008-4,606)	0,566 (0,008-3,512)	0,144
<b>Sigara</b>	0,839 (0,008-4,378)	0,86 (0,008-4,606)	0,36
<b>Obezite</b>	0,608 (0,008-3,12)	1,052 (0,008-4,606)	<b>0,028</b>

*Mann Whitney U Test, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı*

ICAM-1 ve yaş arasında istatistiksel anlamlılık sağlanmış ve ileri yaşta daha yüksek ICAM-1 düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca erkek cinsiyet, istatistiksel anlamlılık sağlayarak daha yüksek ICAM-1 düzeyleri göstermiştir (Tablo 17).

**Tablo 17: ICAM-1 belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması**

ICAM-1 (ng/mL)			
Ort ± SS			
Cinsiyet	Erkek	Kadın	p
	321,9 (196,1-544,1)	289,6 (200-569,4)	<b>0,044</b>
Yaş	<65	≥65	
	281,3 (212,4-477,1)	320,8 (196,1-569,4)	<b>0,015</b>

*Mann Whitney U Test, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü -1*

ICAM-1 düzeyleri sigara kullanımı ve obezite varlığı ile artış göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 18).

**Tablo 18: ICAM-1 belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması**

ICAM-1 (ng/mL)			
Ort ± SS			
	Yok	Var	p
<b>HT</b>	304,7 (227,5-505,2)	305,1 (196,1-569,4)	0,777
<b>HL</b>	305,4 (196,1-544,1)	303,1 (212,4-569,4)	0,798
<b>DM</b>	304,5 (200-569,4)	306,1 (196,1-494,7)	0,88
<b>KAH</b>	304,1 (196,1-569,4)	311,7 (238,8-494,7)	0,988
<b>Sigara</b>	302,2 (200-569,4)	323,7 (196,1-544,1)	0,1
<b>Obezite</b>	299,8 (196,1-544,1)	308,9 (231,2-569,4)	0,213

*Mann Whitney U Test, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı*

ADMA düzeyleri ile cinsiyet ve yaş arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir (Tablo 19).

**Tablo 19: ADMA belirtecinin demografik özelliklere göre karşılaştırılması**

ADMA (ng/mL)			
Ort ± SS			
Cinsiyet	Erkek	Kadın	p
	530,7 (121,6-671,1)	516,7 (229,5-638,9)	0,398
Yaş	<65	≥65	
	540,3 (242,3-671,1)	512,4 (121,6-662,5)	0,472

*Mann Whitney U Test, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin*

ADMA düzeyleri, HL, DM, KAH, ve obezite varlığında daha yüksek ortalama ve ortancaya sahip olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık bu değişime eşlik etmiyordu (Tablo 20).

**Tablo 20: ADMA belirtecinin risk faktörlerine göre karşılaştırılması**

ADMA (ng/mL)			
Ort ± SS			
	Yok	Var	p
<b>HT</b>	559,6 (121,6-645,3)	507,1 (128,7-671,1)	0,333
<b>HL</b>	518,9 (121,6-662,5)	523,2 (229,5-671,1)	0,887
<b>DM</b>	506 (128,7-662,5)	563,9 (121,6-671,1)	0,39
<b>KAH</b>	512,4 (121,6-671,1)	527,4 (150,1-619,6)	0,729
<b>Sigara</b>	519,9 (121,6-671,1)	521 (150,2-645,3)	0,964
<b>Obezite</b>	516,7 (121,6-662,5)	529,6 (235,9-671,1)	0,778

*Mann Whitney U Test, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, KAH: Koroner arter hastalığı*

Hastaların CRP düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 21).

**Tablo 21: CRP ile demografik özelliklere göre karşılaştırılması**

CRP (mg/L)			
Ort ± SS			
Cinsiyet	Erkek	Kadın	p
	1,98 (0,03-22,47)	2,01 (0,28-15,4)	0,825
Yaş	<65	≥65	
	2,1 (0,03-22,47)	1,96 (0,17-15,4)	0,822

*Mann Whitney U Test, CRP: C-reaktif protein*

Demografik özellikler ile CRP ilişkisi incelendiğinde obezite varlığının daha yüksek CRP değerleri ile istatistiksel olarak ilişkili olduğu görüldü. Ayrıca sigara kullanımı ile CRP değerleri artış göstermekle birlikte istatistiksel anlamlılık sigara için elde edilemedi (Tablo 22).

**Tablo 22: CRP ile risk faktörlerinin karşılaştırılması**

CRP (mg/L)			
Ort ± SS			
	Yok	Var	p
<b>HT</b>	2,08 (0,03-7,82)	1,98 (0,17-22,47)	0,414
<b>HL</b>	1,91 (0,03-22,47)	2,4 (0,28-16,27)	0,426
<b>DM</b>	2,06 (0,03-16,27)	1,9 (0,17-22,47)	0,511
<b>KAH</b>	2,09 (0,03-22,47)	0,97 (0,2-15,47)	0,18
<b>Sigara</b>	1,63 (0,03-22,47)	2,4 (0,17-16,27)	0,138
<b>Obezite</b>	1,44 (0,03-12,53)	3,7 (0,29-22,47)	<b>0,007</b>

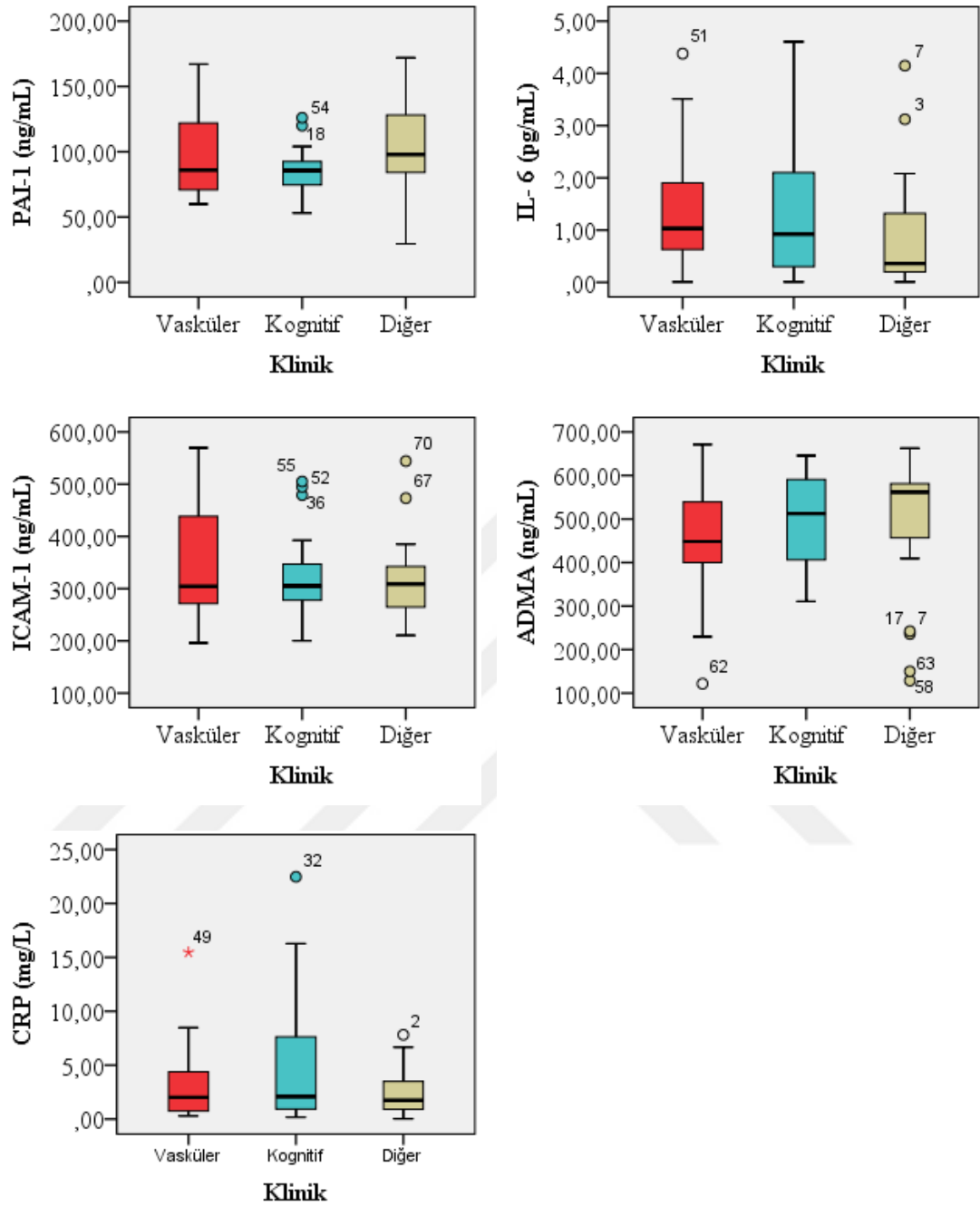
*Mann Whitney U Test, CRP: C-reaktif protein*

Klinik alt gruplar ile ED belirteçleri birlikte değerlendirildiğinde PAI-1 düzeyleri kognitif grupta diğer grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. IL-6 ise, vasküler etkilenme grubunda diğer grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek düzeylerdeydi. ADMA düzeyi ise vasküler grupta diğer grubuna kıyasla daha düşük saptandı ancak istatistiksel anlamlılık bu değişime eşlik etmiyordu (Tablo 23 ve Şekil 7).

**Tablo 23: ED belirteçleri ile klinik grupların karşılaştırılması**

	Vasküler	Kognitif	Diğer	Vasküler ve Kognitif	Vasküler ve Diğer	Kognitif ve Diğer
	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p	p	p
<b>PAI-1 (ng/mL)</b>	85,9 (59,9-167)	85,6 (53-126)	97,9 (29,4-172)	0,449	0,263	<b>0,007</b>
<b>IL-6 (pg/mL)</b>	1,03 (0,008-4,378)	0,92 (0,008-4,606)	0,36 (0,008-4,148)	0,557	<b>0,044</b>	0,103
<b>ICAM-1 (ng/mL)</b>	304,2 (196,1-569,4)	305,1 (200-505,2)	309 (210,5-544,1)	0,848	0,571	0,652
<b>ADMA (ng/mL)</b>	448,1 (121,6-671,1)	512,4 (310,9-645,3)	561,7 (128,7-662,5)	0,346	0,09	0,618
<b>CRP (mg/L)</b>	2,01 (0,29-15,47)	2,1 (0,17-22,47)	1,76 (0,03-7,82)	0,702	0,709	0,581

*Mann-Whitney U Test ile ikili gruplar halinde karşılaştırılmıştır, ADMA:Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1:İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C reaktif protein*



**Şekil 7: Klinik gruplara göre endotel belirteçleri**

Semptomatik grup ile diğer grubu kıyaslandığında, PAI-1, semptomatik grupta daha düşük düzeyde değerlendirildi. Ayrıca IL-6, semptomatik grupta daha yüksek saptandı. ADMA düzeyleri semptomatik grupta daha düşük olmakla birlikte bu değişime istatistiksel anlamlılık eşlik etmiyordu (Tablo 24).

**Tablo 24: ED belirteçlerinin semptomatik grup ile karşılaştırılması**

	Semptotik	Diğer	
	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p
PAI-1 (ng/mL)	85,9 (53-167)	97,9 (29,4-172)	<b>0,014</b>
IL-6 (pg/mL)	0,95 (0,01-4,61)	0,36 (0,01-4,15)	<b>0,035</b>
ICAM-1 (ng/mL)	304,24 (196,12-569,42)	309 (210,51-544,14)	0,556
ADMA (ng/mL)	506 (121,56-671,06)	561,74 (128,74-662,48)	0,250
CRP (mg/L)	2,08 (0,17-22,47)	1,76 (0,03-7,82)	0,567

*Mann-Whitney U Test ile ikili gruplar halinde karşılaştırılmıştır, ADMA:Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1:İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C reaktif protein*

#### 4.4 Küçük Damar Hastalığında Radyolojik Bulgular ve ED Belirteçleri Arasındaki İlişkiler

BCH yoğunluğu ile serum ED belirteçleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 25).

**Tablo 25: BCH ile ED belirteçlerinin karşılaştırılması**

	BCH Hafif (n=36)	BCH Ağır (n=37)	
	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p
PAI-1 (ng/mL)	87,9 (29,4-172)	90,3 (46,4-169)	0,559
IL-6 (pg/mL)	0,84 (0,008-4,606)	0,90 (0,008-4,378)	0,930
ICAM-1 (ng/mL)	311,31 (196,12-544,14)	304,01 (200-569,42)	0,315
ADMA (ng/mL)	540,3 (128,74-662,48)	506 (121,56-670,06)	0,437
CRP (mg/L)	2,15 (0,17-16,27)	1,55 (0,03-22,47)	0,581

*Mann Whitney U Test, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1*

Sentrum semiovale düzeyindeki GPVB şiddeti ile ED'yi gösteren belirteçler değerlendirildiğinde, IL-6 ve ADMA düzeyleri ağır GPVB-BG olan hastalarda daha yüksek saptanmakla birlikte anlamlı p değeri mevcut değildi (Tablo 26).

**Tablo 26: GPVB-SS skoru ile serum ED belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Hafif GPVB-SS (n=42)	Ağır GPVB-SS (n=31)	
	Ortanca(Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p
PAI-1 (ng/mL)	89,45 (46,4-167)	88 (29,4-172)	0,627
IL-6 (pg/mL)	0,59 (0,01-4,61)	0,86 (0,01-3,51)	0,221
ICAM-1 (ng/mL)	305,17 (196,12-569,42)	304,7 (200-505,16)	0,651
ADMA (ng/mL)	468,49 (121,56-671,06)	566,02 (128,74-662,48)	0,089
CRP (mg/L)	1,89 (0,03-22,47)	2,3 (0,36-15,47)	0,286

*Mann Whitney U Test, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C-reaktif protein GPVB-SS: Genişlemiş perivasküler boşluklar- Sentrum semiovale*

Ağır GPVB-BG varlığı, daha yüksek ADMA düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. ICAM-1 düzeyleri daha düşük izlenmiş ancak bu değişime istatistiksel anlamlılık eşlik etmemiştir (Tablo 27).

**Tablo 27: GPVB -BG skoru ile ED belirteçlerinin karşılaştırılması**

	GPVB-BG Hafif (n=30)	GPVB-BG Ağır (n=43)	
	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p
PAI-1(ng/mL)	89,45 (53-160)	88 (29,4-172)	0,893
IL-6 (pg/mL)	0,57 (0,01-4,38)	0,9 (0,01-4,61)	0,504
ICAM-1 (ng/mL)	322,68 (196,12-569,42)	299,83 (200-505,16)	0,108
ADMA (ng/mL)	457,77 (121,56-645,33)	563,88 (229,48-671,06)	<b>0,004</b>
CRP (mg/L)	2,06 (0,03-12,53)	1,94 (0,17-22,47)	0,433

*Mann Whitney U Test, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C-reaktif protein, GPVB-BG: Genişlemiş perivasküler boşluklar- Bazal ganglion*

Lakün varlığı ve ED gösteren serum belirteçleri ile istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 28).

**Tablo 28: Lakün varlığı ile serum ED belirteçlerinin karşılaştırılması**

	Lakün yok	Lakün var	
	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p
PAI-1 (ng/mL)	89,3 (53-172)	87,35 (29,4-169)	0,836
IL-6 (pg/mL)	0,82 (0,008-4,606)	0,88 (0,008-4,378)	0,933
ICAM (ng/mL)	306,1 (196,12-505,16)	304,3 (200-569)	0,766
ADMA (ng/mL)	516,7 (121,56-654,33)	522,1 (128,74-671,06)	0,419
CRP (mg/L)	2,3 (0,2-22,47)	1,76 (0,03-15,4)	0,413

*Mann Whitney U Test, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C-reaktif protein*

Mikrokanaması olan ve olmayan hastaların ED belirteç değerleri incelendiğinde istatistiksel anlamlılığa ulaşan değişim görülmedi (Tablo 29).

**Tablo 29: Mikrokanaması olan hastaların ED belirteç değerleri**

	MK YOK n=19	MK VAR n=15	
	Ortanca (Min-maks)	Ortanca (Min-maks)	p
PAI-1 (ng/mL)	86,1 (46,4-167)	90,3 (64,1-169)	0,354
IL-6 (pg/mL)	0,86 (0,01-4,38)	0,99 (0,01-2,92)	0,837
ICAM (ng/mL)	324,42 (210,51-569,42)	281,74 (200-494,72)	0,271
ADMA (ng/mL)	508,14 (330,12-645,33)	523,15 (229,48-671,06)	0,973
CRP (mg/L)	1,22 (0,33-22,47)	2,24 (0,17-10,6)	0,179

*Mann-Whitney U Test, MK: Mikrokanama, ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C-reaktif protein*

Görüntüleme bulguları ile hastaların demografik özellikleri ve risk faktörleri varlığının Spearman korelasyon analizi ile incelendiğinde ileri yaşın atrofi ve GPVB-

SS skorlarındaki artış ile istatistiksel anlamlı düzeyde korele olduğu görüldü. Ayrıca erkek cinsiyet varlığının lakün varlığı ile ilişkili olduğu saptandı. HT varlığının ise bazal gangliyon düzeyindeki GPVB oluşumu ile ilişkili olduğu saptandı. Sigara kullanım öyküsü daha düşük derin Fazekas skoruyla ilişkili olmakla birlikte yetersiz hasta grubunun sayısının bu farklılığa yol açtığı düşünüldü (Tablo 30).

**Tablo 30: KDH görüntüleme bulgularının demografik özelliklere ve risk faktörlerine göre korelasyonu**

	Fazekas (PV)	Fazekas (Derin)	GPVB- SS	GPVB- BG	Lakün	MK	Atrofi
<b>Yaş (&gt;65)</b>	r=0,16 p=0,17	r=0 p=0,97	<b>r=0,34</b> <b>p&lt;0,01</b>	r=0,17 p=0,14	r=0,16 p=0,17	r=0,07 p=0,68	<b>r=0,51</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Cinsiyet (erkek)</b>	r=0,17 p=0,15	r=-0,03 p=0,8	r=0,02 p=0,9	r=0,03 p=0,81	<b>r=0,3</b> <b>p&lt;0,01</b>	r=0,02 p=0,91	r=0,04 p=0,71
<b>HT</b>	r=-0,04 p=0,74	r=0,04 p=0,74	r=0,19 p=0,12	<b>r=0,34</b> <b>p&lt;0,01</b>	r=0,05 p=0,67	r=0,03 p=0,85	r=0,2 p=0,09
<b>DM</b>	r=0,02 p=0,89	r=-0,11 p=0,37	r=0,14 p=0,24	r=0,04 p=0,73	r=-0,13 p=0,26	r=0,22 p=0,21	r=0,18 p=0,14
<b>HL</b>	r=0 p=0,99	r=0,08 p=0,5	r=0,09 p=0,43	r=0,06 p=0,63	r=-0,09 p=0,46	r=-0,02 p=0,91	r=-0,01 p=0,92
<b>KAH</b>	r=0,21 p=0,08	r=-0,01 p=0,96	r=0,05 p=0,65	r=0,14 p=0,23	r=-0,1 p=0,41	r=-0,1 p=0,57	r=0,05 p=0,65
<b>Sigara</b>	r=-0,23 p=0,053	<b>r=-0,36</b> <b>p&lt;0,01</b>	r=0,11 p=0,35	r=-0,06 p=0,62	r=0,06 p=0,6	r=0,1 p=0,58	r=-0,07 p=0,58
<b>Obezite</b>	r=-0,03 p=0,81	r=0,07 p=0,56	r=-0,01 p=0,91	r=-0,03 p=0,77	r=-0,16 p=0,19	r=-0,11 p=0,54	r=-0,01 p=0,93

HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus, BCH: Beyaz cevher hiperintensitesi, MK: Mikrokanama, GPVB-SS: Genişlemiş perivasküler boşluklar-Sentrum semiovale, GPVB-BG: Genişlemiş perivasküler boşluklar-bazal gangliyon

ED belirteçleri ile görüntüleme bulgularının ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelendi. GPVB-BG skoru ile ADMA'nın istatistiksel anlamlı bir şekilde ile pozitif korelasyon gösterdiği ve ICAM-1'in ise negatif korelasyon gösterdiği saptandı. ICAM-1 aynı zamanda periventriküler Fazekas skorları ile de negatif korelasyon gösterse de istatistiksel olarak anlamlılığa sahip değildi. IL-6, sentrum semiovale düzeyindeki GPVB ile pozitif korelasyona sahipti ancak istatistiksel anlamlılık söz konusu değildi (Tablo 31).

**Tablo 31: KDH görüntüleme bulgularının ED belirteçleri ile korelasyonu**

	Fazekas (PV)	Fazekas (Derin)	GPVB-SS	GPVB-BG	Lakün	MK	Atrofi
<b>PAI-1</b>	r=0,13 p=0,28	r=0,11 p=0,37	r=0,08 p=0,49	r=-0,08 p=0,52	r=-0,02 p=0,84	r=0,17 p=0,35	r=-0,16 p=0,18
<b>IL-6</b>	r=-0,13 p=0,26	r=-0,01 p=0,93	r=0,21 p=0,08	r=0,15 p=0,19	r=0,01 p=0,93	r=0,04 p=0,84	r=0,19 p=0,11
<b>ICAM-1</b>	r=-0,2 p=0,08	r=-0,15 p=0,2	r=0,01 p=0,91	<b>r=-0,3</b> <b>p=0,01</b>	r=-0,04 p=0,77	r=-0,2 p=0,27	r=-0,04 p=0,72
<b>ADMA</b>	r=0,03 p=0,8	r=-0,1 p=0,41	r=0,18 p=0,12	<b>r=0,26</b> <b>p=0,02</b>	r=0,1 p=0,42	r=-0,01 p=0,96	r=-0,05 p=0,67
<b>CRP</b>	r=-0,08 p=0,51	r=-0,06 p=0,62	r=0,08 p=0,51	r=-0,03 p=0,82	r=-0,1 p=0,42	r=0,24 p=0,17	r=-0,18 p=0,13

*ADMA: Asimetrik dimetilarjinin, PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1, IL-6: İnterlökin-6, ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1, CRP: C-reaktif protein, BCH: Beyaz cevher hiperintensitesi, MK: Mikrokanama, GPVB-SS: Genişlemiş perivasküler boşluklar-Sentrum semiovale, GPVB-BG: Genişlemiş perivasküler boşluklar-bazal gangliyon*

Çalışmamızda, HT ve obezitenin semptomatik grupta daha sık saptandığı ve HL'nin vasküler etkilenme grubunda daha çok olduğu görüldü. İleri yaşın, ağır GPVB-SS ile ilişkili olduğu ve HT varlığının ağır GPVB-BG ile ilişkili olduğu saptandı. Erkek cinsiyet varlığında lakün olma sıklığının arttığı görüldü. Atrofinin, yaş ile artış gösterdiği ve semptomatik grupta daha sık olduğu saptandı. PAI-1 düzeylerinin, kognitif ve semptomatik grupta diğer grubuna göre daha düşük olduğu, IL-6'nın, yaş ve obezite varlığı ile artış gösterdiği ve vasküler ve semptomatik grupta diğer grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. ICAM-1'in ileri yaş ve erkek cinsiyet varlığında daha yüksek olduğu ve CRP'nin obezite varlığında artış gösterdiği tespit edildi. Ağır GPVB-SS varlığında IL-6 ve ADMA düzeyleri daha

yüksek olduğu saptandı ( $p>0,05$ ). GPVB-BG şiddetinin, ADMA ile doğru orantılı ve ICAM-1 ile ters orantılı bir şekilde ilişkili olduğu görüldü.

Risk faktörleri açısından düşünüldüğünde yaş, cinsiyet, HT, HL ve obezitenin, KDH ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu düşünüldü ve bu değişkenler çok değişkenli regresyon analizi ile birlikte GPVB-SS, GPVB-BG, atrofi ve lakün varlığı açısından değerlendirildi. Ağır GPVB-SS varlığına göre yapılan regresyon analizinde anlamlı p değeri elde edilemedi.

Ağır GPVB-BG varlığı için oluşturulan regresyon modelinde ADMA ve HT ayrı ayrı ve birlikte istatistiksel anlamlılık gösterdi. HT olan olgularda ağır GPVB-BG' ye sahip olma riski HT olmayanlara göre 5,2 kat artış göstermekteydi. Ayrıca ADMA düzeylerindeki her 1 ng/mL artış için ağır GPVB-BG'ye sahip olma riski 1,007 kat artış göstermekteydi. (Tablo 32).

**Tablo 32: GPVB-BG için oluşturulan regresyon modeli**

	OR (%95CI)	p
ADMA (ng/mL)	1,007 (1,002- 1,012)	0,004
HT	5,21 (1,52-17,85)	0,009

*OD: Odd's ratio, CI: Confidential Interval, HT:Hipertansiyon*

ADMA biyobelirtecinin diğer vasküler risk faktörleriyle kontrol edilerek regresyon analizinde incelendiğinde vasküler risk faktörlerinden ve kullanılan ilaç tedavisinden bağımsız olarak GPVB-BG ile ilişkili olduğu ve istatistiksel anlamlılığı koruduğu görüldü.

Atrofi varlığı için oluşturulan regresyon analizinde sadece yaş istatistiksel anlamlılığa sahip olarak değerlendirildi ve yaştaki her bir yıl artış için ağır atrofiye sahip olma oranının 1,16 kat arttığı görüldü (Tablo 33).

**Tablo 33 Atrofi için oluşturulan regresyon analizi**

	OR (%95CI)	p
Yaş	1,16 (1,062- 1,266)	0,001

*OD: Odd's ratio, CI: Confidential Interval,*

Lakün varlığı için yapılan regresyon analizinde sadece erkek cinsiyet istatistiksel anlamlılığa ulaşabildi. Lakünü olan hastalardan erkeklerin, kadınlardan 3,5 kat daha çok riskli oldukları görüldü (Tablo 34).

**Tablo 34 Lakün varlığı için oluşturulan regresyon analizi**

	OR (%95CI)	p
Cinsiyet (erkek)	3,569 (1,324-9,62)	0,012

*OD: Odd's ratio, CI: Confidential Interval,*

#### 4.5 Bulguların Özeti

1) Tüm hasta grubu ele alındığında geleneksel vasküler risk faktörleri içerisinde en sık hipertansiyon ve ileri yaş varlığı dikkati çekmektedir.

2) Klinik gruplar ile değerlendirildiğinde hipertansiyon ve obezite varlığı semptomatik grupta; hiperlipidemi ise vasküler etkilenme grubunda daha sık görülmüştür ( $p<0,05$ ).

3) Ağır beyaz cevher hiperintensitesi varlığı, istatistiksel anlamlılık eşlik etmemekle birlikte ileri yaşta daha sık görülmekte ve klinik gruplar arasında birbirine benzer bir dağılım göstermektedir.

4) Beyaz cevher hiperintensiteleri, en sık olarak subkortikal ve periventriküler alanda görülürken en nadir olarak korpus kallozumda görülmüştür.

5) Geleneksel vasküler risk faktörleri, ağır düzeyde genişlemiş perivasküler boşluk gösteren hastalarda hem bazal gangliyon hem de sentrum semiovale düzeyinde daha sık saptanmakla birlikte;

6) İleri yaş varlığı, ağır düzeydeki sentrum semiovale yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukları olan hastalarda daha sık görülmüş ve yaş artışı ile birlikte bu lokalizasyondaki genişlemiş perivasküler boşlukların şiddeti artış göstermiştir ( $p<0,05$ ).

7) Hipertansiyon varlığı ise, ağır düzeydeki bazal gangliyon yerleşimli genişlemiş perivasküler boşlukları olan hastalarda daha sık görülmüş ve ilişkili bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

8) Kognitif gruptaki hastalarda istatistiksel anlamlılık eşlik etmemekle birlikte yaklaşık olarak 2 kata kadar daha sık şekilde ağır genişlemiş perivasküler boşluklara sahiptir.

- 9) Lakün varlığı erkeklerde kadınlara göre daha sıktır ( $p<0,05$ ).
- 10) Lakünler en sık subkortikal ve periventriküler yerleşimli en nadir olarak ise korpus kallozum yerleşimlidir.
- 11) Lakün varlığı semptomatik ve asemptomatik grupta benzer bulunmuştur ve istatistiksel anlamlılık eşlik etmemekle birlikte en sık olarak diğer grubunda görülmüştür.
- 12) Mikrokanaması olan hastalar, klinik gruplar içerisinde istatistiksel anlamlılık eşlik etmemekle birlikte en sık kognitif grupta karşımıza çıkmaktadır.
- 13) İleri serebral atrofi, ileri yaş varlığında daha sık görülmekte ve serebral atrofi şiddeti yaş artışı ile birlikte artış göstermektedir ( $p<0,05$ ).
- 14) İleri serebral atrofi, sınırdaki istatistiksel anlamlılık ile semptomatik grupta diğer grubuna kıyasla daha sık görülmüştür ( $p=0,05$ ).
- 15) PAI-1 düzeyleri, kognitif ve semptomatik grupta diğer grubuna göre daha düşük saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
- 16) IL-6 düzeyleri, ileri yaş ve obezite varlığında artmış olarak bulunmuştur ve hem vasküler hem de semptomatik grupta diğer grubuna göre daha yüksek düzeylerde karşımıza çıkmaktadır ( $p<0,05$ ).
- 17) ICAM-1 düzeyleri, ileri yaş ve erkek cinsiyet varlığında daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,05$ ).
- 18) CRP düzeyleri, obezite varlığında daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
- 19) Beyaz cevher hiperintensitesi şiddeti, endotel disfonksiyonunu gösteren belirteç düzeyleri ile ilişkili bulunmamıştır.
- 20) Sentrum semiovale düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşlukların ağır düzeyde etkilenimi varlığında istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte IL-6 ve ADMA düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.
- 21) Bazal gangliyon düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşlukların şiddeti, ADMA ile doğru orantılı, ICAM-1 ile ters orantılı bir şekilde artış göstermektedir ( $p<0,05$ ). Ayrıca bu lokalizasyondaki genişlemiş perivasküler boşlukların ağır düzeyde tutulumu varlığında daha yüksek ADMA düzeyleri görülmüştür ( $p<0,05$ ).
- 22) Lakün varlığı ile endotel disfonksiyonu belirteçleri arasında ilişki bulunamamıştır.
- 23) Mikrokanama varlığı ile ICAM-1 istatistiksel anlamlılık eşlik etmemekle birlikte daha düşük, PAI-1 ve CRP düzeyleri ise daha yüksek elde edilmiştir.

## 5 TARTIŞMA

Klinik gruplandırma olmaksızın tüm hasta grubu değerlendirildiğinde bilinen klasik vasküler risk faktörleri arasından en sık olarak HT ve ileri yaş görülmektedir. Bu dağılım literatür ile de uyumludur ve bu iki risk faktörünün KDH'ye yol açan en önemli risk faktörleri olduğu bilinmektedir [1].

Bulguları ve yakınmaları KDH ile ilişkilendirilen hastaların (vasküler ve kognitif grup) diğer grubuna göre daha sık şekilde vasküler risk faktörlerine sahip olduğu görüldü. Çalışmamız kapsamında, bu risk faktörleri içerisinde HT, obezite ve HL istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Bununla birlikte BCH şiddeti ve lakün varlığı yönünden görüntüleme bulguları, hasta grupları arasında birbirine benzer şekilde görülmüştür. Radyolojik olarak bu benzerliğe rağmen diğer grubundaki hastaların daha az vasküler risk faktörüne sahip olması, geçici iskemik atak, inme, demans, hafif bilişsel bozukluk gibi KDH'nin vasküler ve kognitif tutulumları ile ilişkilendirilebilecek semptomların bu hasta grubunda neden daha az veya daha hafif olduğunun bir yanıtı olabilir. Literatürde benzer şekilde vasküler risk faktörleri varlığının daha çok kognitif etkilenme ve engellilik ile sonuçlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [97–101].

Yukarıda belirtilen bulguların yanı sıra -istatistiksel anlamlılık eşlik etmese de- kognitif grupta ağır GPVB ve MK varlığı daha sık karşımıza çıkmıştır. Bunlara ek olarak sınırda istatistiksel anlamlılık ile ileri atrofi varlığı semptomatik grupta daha sık görülmüştür. Hasta serimizde kognitif gruba dahil olan hastaların sayısının vasküler gruba göre daha çok olduğu dikkate alınırsa KDH ile ilişkili klinik bulguların ortaya çıkmasında geleneksel vasküler risk faktörlerinin yanı sıra hem GPVB'nin hem de MK'nin KDH'deki kognitif tutulum üzerine olan etkisi ile ilişkilendirilebileceği düşünülmüştür. Literatürde bu radyolojik bulguların BCH ve lakün varlığında olduğu gibi tek başlarına da kognitif tutulumu işaret edebileceği değerlendirilmiştir [102–104].

Lakün varlığının oransal olarak istatistiksel anlamlılık taşımamakla birlikte en çok diğer grubunda karşımıza çıkması daha önce randomize kontrollü çalışmalarla inme hastalarında etkinliği kanıtlanmış olan sekonder koruma amacıyla kullanılan

antiagregan tedavilerin bu hastalarda da etkin olabileceğini düşündürmekle birlikte bu alanda yeterince çalışma bulunmamaktadır [105–108].

Hasta klinik gruplarıyla ED belirteçleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde PAI-1 düzeyleri, semptomatik grupta -özellikle de kognitif grupta- daha düşük saptanmıştır. Radyolojik bulgular ile PAI-1 arasında ise bir ilişki saptanmamıştır.

PAI-1, serin-proteaz inhibitör ailesinin tek zincirli glikoprotein yapıdaki bir üyesidir. PAI-1, fibrinolitik sistemin ana üyesi olan t-PA ve u-PA inhibisyonu yaparak tromboz lehine görev yapar, fibrin birikimini arttırır. Endotel hücrelerinin yanı sıra pek çok hücre tarafından da sentezlenebilir ancak periferik kanda sıklıkla trombositler içinde depolanmış olarak bulunur. İn vivo olarak PAI-1 ifadesi arttığında fibrinolizin baskılanması dışında hücre çoğalması ve anjiyogenezin de uyarıldığı görülür. PAI-1, aynı zamanda akut faz reaktanı olarak da değerlendirilmektedir ve inflamatuvar sitokinler ile ilişkilidir [109].

PAI-1, santral sinir sistemi içerisinde başta astrosit olmak üzere glial hücreler tarafından ifade edilirler ve t-PA aktivitesinin yol açtığı eksitotoksisite ve nöronal hücre ölümünü sınırlandırır [110]. Maastricht inme çalışmasına dahil olan laküner enfarktlı hastalarda yapılan bir çalışmada ağır BCH gösteren ve laküner enfarktı olan hastalar, izole lakünü olan hastalar ile kıyaslandığında artmış t-PA ve azalmış PAI-1 düzeyleri elde edilmiştir. Bu ilişki yazar tarafından t-PA tarafından indüklenen doku hasarı ve kan beyin bariyeri hasarının PAI-1'in koruyucu etkinliği ile desteklenemeyişi ile açıklanmıştır [111]. Bu hipotezi destekleyen bir hayvan deneyinde PAI-1 geni susturulmuş farelerde depresyon modeli de gösterilmiştir [112]. MCA oklüzyonu ile deneysel inme modeli oluşturulan farelerde ise intrakraniyal PAI-1 enjeksiyonunun enfarkt volümünü azalttığı gösterilmiştir [113,114]. Dolayısıyla t-PA ve PAI-1 arasındaki etkileşimin sadece damar içinde hemostaz ile sınırlı olmadığını aynı zamanda parankimal mesafede de devam ettiğini söylemek yanlış olmayacaktır.

Maastricht çalışmasının aksine Rusya kaynaklı güncel bir başka çalışma da ise benzer şekilde t-PA düzeyleri, BCH ve GPVB ile ilişkili bulunmuşken PAI-1 düzeyleri KDH ile ilişkisiz saptanmıştır [115]. Bununla birlikte artmış PAI-1 düzeylerinin KDH ile ilişkilendiren çalışmalarda mevcuttur [116,117]. Ayrıca

kognitif fonksiyonların ele alındığı Asya kaynaklı bir çalışmada da düşük PAI-1'in düzeyleri azalmış kognitif fonksiyonlar ile ilişkilendirilmiştir [118].

Çalışmamızda kognitif grupla daha ilişkili olmak üzere semptomatik grupta bulunan daha düşük PAI-1 düzeylerinin, PAI-1'in t-PA aracılı hücre hasarına karşı koruyucu etkinliğinin azalmasının klinik karşılığı olarak değerlendirilebileceği düşünüldü. Radyolojik bulgular ile PAI-1 arasında bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde de radyoloji çalışmalarında çelişkili sonuçlar gözlenmiştir.

Ağır BCH gösteren hastaların demografik verileri, klinik özellikleri ve ED'yi gösteren belirteçlere göre sigara dışında anlamlı bir dağılım göstermediği görüldü. Sigara kullanımı ile olan bu ters orantılı ilişkinin büyük olasılıkla yeterli hasta sayısı olmamasından kaynaklı olduğu düşünüldü. Literatür, sigara kullanımı ile BCH progresyonu ve şiddeti için güçlü veriler [119,120] sağlamakla birlikte hastalarımızın %71,2'si 65 yaş üzerindeki hastalardan oluşmaktaydı. Çalışmamızda saptanan BCH ve sigara arasındaki bu negatif korelasyonun yetersiz hasta sayısı dışında "sağlıklı kurtulan etkisi" nedeniyle de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [121].

Periventriküler BCH ile ICAM-1 düzeylerinin istatistiksel olarak ( $r=-0,2$   $p=0,08$ ) anlam taşımamakla birlikte oldukça zayıf ve negatif bir korelasyon gösterdiği görüldü. Literatürde ICAM-1 düzeylerinin BCH progresyonu ve şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilse de bu çalışmalar toplum temelli, vasküler risk faktörlerine sahip "sağlıklı" hastalarda gerçekleştirilmiştir [122–124]. 2 yıllık takip ile yapılan bir başka çalışmada ise BCH progresyonu ile ICAM-1 arasında ilişki bulunamamıştır [125]. Hastane popülasyonunda yapılan bir başka çalışmada ise lökoriyazisi olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında daha yüksek ICAM-1 düzeyleri elde edilen bir çalışma mevcuttur [126]. Çalışmamıza benzer şekilde hastane popülasyonunda, kesitsel olarak yapılmış ve/veya öncü minör inme öyküsü olan inme hastaların BCH evreleri ile ICAM-1 düzeyleri akut dönem dışında ilişkili saptanmamıştır [127–129]. Akut dönem iskemik inme hastalarında bile ICAM-1 düzeylerini ilişkisiz bulan çalışma da mevcuttur [130]. Ayrıca post-mortem patoloji çalışmasında da ICAM-1 ekspresyonu BCH ile ilişkili bulunmamıştır [131]. Literatürde ICAM-1'in BCH ile ilişkisi hakkında çelişen bulgular mevcut olup ICAM-1'in daha çok toplum temelli ve uzamsal çalışmalarda anlamlı görülmesi ICAM-1'in BCH patolojisinin ve KDH patolojisinin daha erken evrelerinde rol aldığını düşündürmektedir. Bu kapsamda sonuçlarımızda yer alan BCH evresi ile

ICAM-1 arasındaki pozitif bir korelasyonun olmayışı bu hipotezi güçlendirdiği düşünülebilir.

ICAM-1 düzeyleri ileri yaş ve erkek cinsiyette daha yüksek saptanmıştır. Literatürde bu açıdan erişkin dönemde yaş ile birlikte artışı bilinmekle birlikte erkek cinsiyetteki bu artış için literatür desteği söz konusu değildir [132,133]. Bu ilişkinin ön planda sigara içen hastalarımızın %79,3'ünün erkek olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü. Sigara kullanımı ile ICAM-1 arasında doğru orantılı bir ilişki bulunduğu bilinmektedir [132]. Sigara içen hastalarımızda ICAM-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ancak buna istatistiksel anlamlılık eşlik etmemiştir.

GPVB, 19. yy ortalarından beri bilinmesine rağmen KDH ile çok daha sonra ilişkilendirilmiş ve göreceli olarak daha az araştırılmıştır. Bu gecikme büyük ölçüde radyolojik görüntüleme tekniklerinin gelişmesinin beklenmesi ile açıklanabilir gözükse de GPVB'nin aynı zamanda asemptomatik sağlıklı yaşlılarda da bulunması nedeniyle uzun yıllar normal bir yaşlanmanın sonucu ya da yaşlılarda kognitif etkilenmenin göstergesi olarak düşünülmesinden kaynaklı olabilir [134]. Hücreler arası sıvı drenajının bozulması, bu alanda metabolik ürünlerin birikimi, GPVB'nin olası gelişim mekanizmaları içinde anılmaktadır. GPVB, KDH'nin yanı sıra, multiple sklerozis, Parkinson hastalığı ile de birlikte anılmaya başlanmıştır [102,135–137]. Bu tür KDH dışı hastalıklarda özellikle inflamasyonun bir yansıması olabileceği, KDH bağlamında ise anahtar rol oynayan bozulmuş kan beyin bariyerinin oldukça spesifik bir göstergesi olabileceği düşünülmektedir [138].

GPVB aynı zamanda lokalizasyonlarına göre de değerlendirildiğinde Tip I KDH (hipertansif arteriopati) ve Tip II KDH (serebral amiloid anjiyopati) ayırımı açısından da önemli ipuçları oluşturmaktadır [137]. Bazal ganglion yerleşimli GPVB'nin HT ile daha çok ilişkili olduğu ve ED'yi gösteren belirteçler (homosistein, ICAM-1, VCAM-1, E-selektin, P-selektin, neopterin, CD40, matriks metalloproteinazlar gibi) ile daha ilişkili olduğu; sentrum semiovale yerleşimli GPVB'nin ise daha çok amiloid anjiyopati ve sistemik inflamatuvar belirteçler (IL-6, CRP, TNF-alfa gibi) ile ilişkili olduğu değerlendirilmiştir [139].

GPVB ile geleneksel vasküler risk faktörleri çalışmamız kapsamında değerlendirildiğinde hem sentrum semiovale hem de bazal gangliyon yerleşimli GPVB için ağır GPVB varlığında daha sık vasküler risk faktörüne sahip olduğu

görüldü. Ancak bu risk faktörleri arasından HT ve yaş istatistiksel anlamlılığa sahip olabildi. Bu bağlamda sentrum semiovaledeki GPVB'nin yaş ile ilişkili olduğu literatürdeki veriler ile uyumludur. Ayrıca IL-6 ile de ilişkisi istatistiksel anlamlılık taşımamakla birlikte bu lokalizasyondaki GPVB'nin daha çok serebral amiloid anjiyopati ve yaş ile ilişkilendirildiğini ve dolayısıyla sistemik inflamasyondan daha çok etkilendiğini gösteren çalışmalar ile uyumludur.

Bazal gangliyon yerleşimli GPVB'nin de çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde HT varlığı ile ilişkili bulunması yukarıda bahsedildiği gibi sentrum semiovale ve bazal gangliyon yerleşimli GPVB'lerin KDH'ye yol açan nedenlerden farklı şekillerde etkilendiği hipotezini desteklemektedir.

ADMA, NOS inhibisyonu nedeniyle oksidatif stresin bir aracısı ve ED'nin biyobelirteci olarak kabul edilmektedir [62]. NOS inhibisyonun etkisi olarak vasküler tonusu arttırır. Bununla birlikte artmış ADMA seviyeleri, platelet ve lökosit adezyonu için endotel hücrelerini uyarabilir. Ayrıca ADMA, inflamatuvar sitokinlerin (IL-8, ICAM-1, NFkappaB, MAPKs) üretimini de arttırmaktadır [140,141]. İn-vitro olarak hücre kültürüne ADMA eklendiğinde ICAM-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir [142]. Bir başka hayvan deneyinde endotelyal NOS susturulmuş farelerde ADMA injeksiyonu ile ACE ifadesinin ve süperoksit üretiminin arttığı ve kontrol grubuna göre daha çok vasküler etkilenme olduğu görülmüş. Bu ilişki, ADMA'nın akut etkileri dışında hücre içi yolaklarla ve gen ifadeleri üzerine etki ederek endotel disfonksiyonu üzerinde daha uzun süreli rol oynadığını düşündürmektedir. Dolayısıyla ADMA'yı, oksidatif stres, KBB geçirgenliğinin bozulması ve dolaylı yoldan artmış inflamasyon ile ilişkilendirmek yanlış olmayacaktır.

Bazal gangliyon yerleşimli GPVB'nin hipertansiyon ile daha çok ilişkili olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Ayrıca literatürde daha önce araştırılmamış ADMA biyobelirteci ile de bazal gangliyon yerleşimli GPVB'nin vasküler risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bu açıdan sentrum semiovale ve bazal gangliyon yerleşimli GPVB'nin farklı patolojik süreçlerin ürünü olduğu hipotezi güçlenmektedir.

Çalışmamızda ICAM-1 düzeylerinin GPVB-BG ile ters orantılı bir şekilde ilişkili olduğu görüldü. Temel istatistik yöntemlerinde görülemeyen bu ilişki büyük

ölçüde yetersiz hasta sayısı ile ilişkilendirildi. Ancak literatürdeki ICAM-1 ve GPVB ilişkisinin araştırıldığı iki çalışmada da GPVB ile ICAM-1 arasında herhangi bir ilişkili saptanmadığı göz önünde bulundurulmalıdır [127,143].

Laküner enfarktının erkek cinsiyette daha fazla olduğu literatür ile uyumlu şekilde çalışmamızda da gösterilmiştir [144]. Lakün varlığı ile ED belirteçleri değerlendirildiğinde ele alınan hastalarda belirteç düzeyleri ile bir anlamlılık elde edilmemiştir. Hassan ve ark. tarafından yapılan lakünü olan hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırılmış ve ICAM-1 düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır [126]. Japonya merkezli bir başka çalışmada nörolojik semptomu olmayan hastalarda MRG yapılmış ve CRP ve IL-6 düzeylerinin lakün varlığı ile ilişkili olduğu görülmüştür [145]. Rotterdam kohortunda yapılan bir takip çalışmasında da CRP ile lakün gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır [146]. Avusturya merkezli toplum kökenli bir takip çalışması ve benzer şekilde planlanmış Fransa merkezli 3C-Dijon araştırmasında da CRP düzeyleri lakün varlığı ile hem uzamsal hem de kesitsel olarak ilişkili bulunmamıştır [147,148]. Japonya merkezli kesitsel geniş katımlı bir başka çalışmada da benzer şekilde CRP ile lakün varlığı arasında ilişki saptanmamıştır [149]. Geriatrik sağlıklı popülasyonda yapılmış bir çalışmada da IL-6 lakün varlığı ile ilişkili bulunmamıştır [150]. Sessiz laküner enfarktı olan hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı ARIC çalışmasında da lakün varlığı t-PA ve PAI ile ilişkili bulunmamıştır [151]. Hastane kaynaklı bir çalışmada da ICAM-1 düzeyleri lakün varlığı ile ilişkili bulunmuştur [127]. Lakün varlığı ile ED belirteçleri arasındaki ilişkiyi inceleyen oldukça geniş hasta sayılarına ulaşabilen ve çeşitli çalışmalar olmakla birlikte KDH'nin diğer radyolojik bulgularına göre lakün varlığının ED belirteçleri ve sistemik inflamatuvar belirteçlerle daha az ilişkili olduğu görülmektedir. Bu durum laküner enfarkt gelişiminde diğer KDH manifestasyonlarına kıyasla daha fokal süreçlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Araştırmamızda IL-6 obezite ve yaş ile; CRP ise obezite ile artış göstermektedir. Bu iki inflamatuvar sitokin adipositler tarafından da üretilebildiği için aynı zamanda adipokinler içerisinde de değerlendirilmektedir. Bu açıdan bulgularımız literatür ile de uyumludur [152]. Ayrıca IL-6 için semptomatik ve vasküler grupta, diğer grubuna göre daha yüksek düzeylerin elde edilmesi literatürdeki IL-6 ile mortalite ve serebral atrofiyi ilişkilendiren çalışmalar ile de uyumludur [148,153].

MK varlığını değerlendirmek için çalışmamızda kısıtlı sayıda hastada SWI görüntülemesi mevcuttu. Bu nedenle MK ile ilişkili yapılan değerlendirmelerimiz diğer radyolojik bulguların değerlendirilmesine kıyasla daha çok hata payına sahip olacaktır. İstatistiksel anlamlılık eşlik etmemekle birlikte MK'sı olan hastaların daha düşük ICAM-1 ve daha yüksek PAI-1 ve CRP ortalamalarına sahip olduğu görüldü. Literatürde ICAM-1 ve MK ilişkisi için hem olumlu [154] hem de olumsuz [124,127] açıdan da destek sunmaktadır. PAI-1 ile MK arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma mevcut olup herhangi bir ilişki saptanmamıştır [115]. CRP açısından sonuçlar ise çelişkili olup kesinliğe ulaşmaktan uzak olarak değerlendirilmiştir [124,155].

Limitasyonlarımız içinde en önemlisi çalışmamızda standardize oluşturulmuş bir MRG protokolünün olmamasıdır. Her ne kadar yakın zamanlı literatürde BT alışmaları bile mevcut olsa da özellikle GPVB için farklı MRG protokollerinin varlığı verilerin doğruluğuna gölge düşürmektedir. Bu limitasyonun yol açabileceği hatalı değerlendirmelerin önüne geçmek amacıyla GPVB için oluşturulan skorlama sisteminde 3 ve üzerindeki puanlar ağır GPVB olarak değerlendirilmiştir.

MK varlığının, hasta grubumuzun yarısına yakın bir kısımda değerlendirilmesi nedeniyle bu alanda yeterli hasta sayısı elde edilememiştir. Diğer görüntüleme özelliklerine bir etkisi olmamakla birlikte KDH'nin olası tüm görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi kuşkusuz daha önemli bilgiler sağlayabilirdi. Söz konusu bu kısıtlılık nedeniyle bu alandaki değerlendirmelerimiz daha çok hata payına sahip olacaktır.

Kontrol grubunun olmayışı bir belirteç çalışmasında kısıtlayıcı bir faktör olarak görülebilir ancak literatürde KDH için bu şekilde oluşturulmuş pek çok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda olduğu gibi sağlıklı kontrol grubu gerektirmeyecek şekilde planlanmış çalışmaların bu bağlam içerisinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

ADMA belirteci ile GPVB arasındaki ilişkinin diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde çalışmamızda ortaya konması literatür için yeni bir bilgidir. Bunun yanında PAI-1 ve kognitif yıkım arasındaki hipotezi de güçlendirici bulgular elde edilmiştir.

## 6 SONUÇ

Endotel disfonksiyonu belirteçlerinin, görece daha eskiden beri bilinen ve üzerinde daha çok araştırılma yapılmış olan beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakünler ile arasındaki ilişkinin, görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile sonradan tanınmaya ve araştırılmaya başlanan genişlemiş perivasküler boşluklar ve mikrokamallara göre literatürde -özellikle de kesitsel çalışmalarda- daha çelişkili sonuçlar sunduğu görülmektedir. Bu açıdan çalışmamızdaki bulgularda genişlemiş perivasküler boşlukların ve mikrokamalların, küçük damar hastalığında en az beyaz cevher hiperintensiteleri ve lakünler kadar önemli olduğu ve bu alanlarda daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

PAI-1 ve kognitif etkilenme arasındaki ortaya koyduğumuz bulgular PAI-1'in hemostazın ötesinde de aktivite gösterdiği ve olası nöroprotektif etkilerinin olduğu hipotezini desteklemektedir.

Küçük damar hastalığı fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonu belirteçleri, hastalığın şiddetine, lokalizasyonuna ve küçük damar hastalığı tipine göre farklılık göstermektedir. Çalışmamızın genişlemiş perivasküler boşluklar için ortaya koyduğu endotel disfonksiyonunu gösteren belirteç bulguları, sentrum semiovale ve bazal gangliyon lokalizasyonlarında farklı küçük damar hastalığı tiplerinin söz konusu olduğu hipotezini desteklemektedir.

İnflamasyonun, kan beyin bariyeri geçirgenliğinin erken dönemlerinde daha çok ön planda olduğu ve lokal tromboz ve vasküler tonus ile ilgili süreçlerin inflamasyona sekonder geliştiği hipotezi de çalışmamızdaki veriler ile desteklenmektedir. Dinamik ve bütüncül bir şekilde ele alınması gereken küçük damar hastalığının olası tedavi seçenekleri için bu özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

## 7 KAYNAKLAR

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010 Jul 1;9(7):689–701.
2. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
3. Wallin A, Kapaki E, Boban M, Engelborghs S, Hermann DM, Huisa B, et al. Biochemical markers in vascular cognitive impairment associated with subcortical small vessel disease - A consensus report. *BMC Neurol*. 2017 May 23;17(1):102.
4. Miao Y, Liao JK. Potential serum biomarkers in the pathophysiological processes of stroke. *Expert Rev Neurother*. 2014 Feb;14(2):173–85.
5. Ince B, Bayram C, Harmanci H, Ulutin T. Hemostatic markers in ischemic stroke of undetermined etiology. *Thromb Res*. 1999 Nov 1;96(3):169–74.
6. Sacco Ralph L., Kasner Scott E., Broderick Joseph P., Caplan Louis R., Connors J.J. (Buddy), Culebras Antonio, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 Jul 1;44(7):2064–89.
7. TÜİK Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018 [Internet]. [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>
8. Ince B, Necioglu D, Turkish Stroke Study Group. Organization of stroke care in Turkey. *Int J Stroke*. 2017;12(1):105–7.
9. Mozaffarian Dariush, Benjamin Emelia J., Go Alan S., Arnett Donna K., Blaha Michael J., Cushman Mary, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4):447–54.
10. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019 May 1;18(5):439–58.
11. Daroff RB. *Bradley’s neurology in clinical practice*. London: Elsevier; 2016.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
13. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Oct 25;1(3):83–92.

14. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019 Jul;18(7):684–96.
15. Etherton MR, Wu O, Rost NS. Recent Advances in Leukoaraiosis: White Matter Structural Integrity and Functional Outcomes after Acute Ischemic Stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(12):123.
16. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666.
17. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb;82(2):126–35.
18. Rost NS, Etherton M. Cerebral Small Vessel Disease. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2020 Apr;26(2):332.
19. Narayan SK, Gorman G, Kalaria RN, Ford GA, Chinnery PF. The minimum prevalence of CADASIL in northeast England. *Neurology*. 2012 Mar 27;78(13):1025–7.
20. Kwok Chun Shing, Shoamanesh Ashkan, Copley Hannah Charlotte, Myint Phyo Kyaw, Loke Yoon K., Benavente Oscar R. Efficacy of Antiplatelet Therapy in Secondary Prevention Following Lacunar Stroke. *Stroke*. 2015 Apr 1;46(4):1014–23.
21. van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, Deinum J, Richard E, Klijn CJM. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018;49(6):1531–3.
22. Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, Jacova C, Sharma M, Hart RG, et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet therapy on cognition in patients with recent lacunar stroke: Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) trial The SPS3 Investigators. *Lancet Neurol*. 2014 Dec;13(12):1177–85.
23. Ji T, Zhao Y, Wang J, Cui Y, Duan D, Chai Q, et al. Effect of Low-Dose Statins and Apolipoprotein E Genotype on Cerebral Small Vessel Disease in Older Hypertensive Patients: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(11):995-1002.e4.
24. Xiong Y, Wong A, Cavalieri M, Schmidt R, Chu WWC, Liu X, et al. Prestroke statins, progression of white matter hyperintensities, and cognitive decline in stroke patients with confluent white matter hyperintensities. *Neurotherapeutics*. 2014 Jul;11(3):606–11.

25. Moreau F, Patel S, Lauzon ML, McCreary CR, Goyal M, Frayne R, et al. Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence. *Stroke*. 2012 Jul;43(7):1837–42.
26. Potter GM, Doubal FN, Jackson CA, Chappell FM, Sudlow CL, Dennis MS, et al. Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction. *Stroke*. 2010 Feb;41(2):267–72.
27. Chowdhury D, Wardlaw JM, Dennis MS. Are multiple acute small subcortical infarctions caused by embolic mechanisms? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Oct;75(10):1416–20.
28. Kang D-W, Han M-K, Kim H-J, Yun S-C, Jeon S-B, Bae H-J, et al. New ischemic lesions coexisting with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2012 Aug 28;79(9):848–55.
29. Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 May;82(5):540–2.
30. Nicolai A, Lazzarino LG, Biasutti E. Large striatocapsular infarcts: Clinical features and risk factors. *J Neurol*. 1996 Jan 1;243(1):44–50.
31. Donnan GA, Bladin PF, Berkovic SF, Longley WA, Saling MM. The stroke syndrome of striatocapsular infarction. *Brain*. 1991 Feb;114 ( Pt 1A):51–70.
32. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw F-E. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain*. 2011 Jan;134(Pt 1):73–83.
33. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3102–4.
34. Haley AP, Hoth KF, Gunstad J, Paul RH, Jefferson AL, Tate DF, et al. Subjective cognitive complaints relate to white matter hyperintensities and future cognitive decline in patients with cardiovascular disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009 Nov;17(11):976–85.
35. Inzitari D, Pracucci G, Poggesi A, Carlucci G, Barkhof F, Chabriat H, et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. *BMJ*. 2009 Jul 6;339:b2477.
36. Windham BG, Griswold ME, Shibata D, Penman A, Catellier DJ, Mosley TH. Covert Neurological Symptoms Associated with Silent Infarcts from Mid-Life to Older Age: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2012 May;43(5):1218–23.
37. Byun J-I, Lee S-T, Jung K-H, Sunwoo J-S, Moon J, Lim J-A, et al. Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune

- Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146455.
38. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611–9.
  39. Santos M, Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Bozikas VP, Bouras C, et al. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3557–62.
  40. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813–7.
  41. Pollock H, Hutchings M, Weller RO, Zhang ET. Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes. *J Anat*. 1997 Oct;191 ( Pt 3):337–46.
  42. Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):450–4.
  43. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics*. 2007 Aug;27(4):1071–86.
  44. Zhu Y-C, Tzourio C, Soumaré A, Mazoyer B, Dufouil C, Chabriat H. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke*. 2010 Nov;41(11):2483–90.
  45. MacLulich A, Wardlaw J, Ferguson K, Starr J, Seckl J, Deary I. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1519–23.
  46. Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S. Distinguishing silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces: a magnetic resonance imaging and pathological study. *J Neurol*. 1998 Feb;245(2):116–22.
  47. Braffman BH, Zimmerman RA, Trojanowski JQ, Gonatas NK, Hickey WF, Schlaepfer WW. Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. *AJR Am J Roentgenol*. 1988 Sep;151(3):559–66.
  48. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral Microbleeds: Histopathological Correlation of Neuroimaging. *CED*. 2011;32(6):528–34.
  49. Reuck JD, Auger F, Cordonnier C, Deramecourt V, Durieux N, Pasquier F, et al. Comparison of 7.0-T T2\*-Magnetic Resonance Imaging of Cerebral Bleeds in Post-Mortem Brain Sections of Alzheimer Patients with Their Neuropathological Correlates. *CED*. 2011;31(5):511–7.

50. Aribisala BS, Valdés Hernández MC, Royle NA, Morris Z, Muñoz Maniega S, Bastin ME, et al. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: the Lothian Birth Cohort 1936. *Eur Radiol.* 2013 Apr 1;23(4):1084–92.
51. Appelman APA, Exalto LG, Graaf Y van der, Biessels GJ, Mali WPTM, Geerlings MI. White Matter Lesions and Brain Atrophy: More than Shared Risk Factors? A Systematic Review. *CED.* 2009;28(3):227–42.
52. Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, DeSanti S, Convit A, Saint Louis LA, et al. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer’s disease. *Neuroscience.* 1999 Dec 1;95(3):721–5.
53. Jagust WJ, Zheng L, Harvey DJ, Mack WJ, Vinters HV, Weiner MW, et al. Neuropathological Basis of Magnetic Resonance Images in Aging and Dementia. *Ann Neurol.* 2008 Jan;63(1):72–80.
54. Black Sandra, Gao FuQiang, Bilbao Juan. Understanding White Matter Disease. *Stroke.* 2009 Mar 1;40(3\_suppl\_1):S48–52.
55. Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, Gesierich B, Achmüller M, Jouvent E, et al. Cortical Superficial Siderosis in Different Types of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke.* 2017;48(5):1404–7.
56. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol.* 2003 Sep;196(3):430–43.
57. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Jan;36(1):72–94.
58. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013 Nov 9;9(10):1057–69.
59. del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience.* 2009 Feb 6;158(3):972–82.
60. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016 May 1;248:97–109.
61. Granger DNeil, Senchenkova Elena. Inflammation and the microcirculation. San Rafael, Calif.: Morgan & Claypool; 2010.
62. Sydow K, Münzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl.* 2003 Dec;4(4):41–51.
63. Mombouli J-V, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: From Physiology to Therapy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 1999 Jan 1;31(1):61–74.

64. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4):620–36.
65. Silkworth JB, McLean B, Stehbens WE. The effect of hypercholesterolemia on aortic endothelium studied en face. *Atherosclerosis.* 1975 Dec;22(3):335–48.
66. Davies PF, Bowyer DE. Scanning electron microscopy: arterial endothelial integrity after fixation at physiological pressure. *Atherosclerosis.* 1975 Jun;21(3):463–9.
67. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T, et al. Microalbuminuria is a risk factor for cerebral small vessel disease in community-based elderly subjects. *Journal of the Neurological Sciences.* 2007 Apr 15;255(1):27–34.
68. Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arawaka S, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci.* 2008 Sep 15;272(1–2):36–42.
69. Martens RJH, Vink H, van Oostenbrugge RJ, Staals J. Sublingual microvascular glycocalyx dimensions in lacunar stroke patients. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(5):451–4.
70. Ruchoux MM, Brulin P, Leteurtre E, Maurage CA. Skin biopsy value and leukoaraiosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Apr;903:285–92.
71. Hs M, Cl A, Kp E. Cerebral hemodynamics in cerebral small vessel disease. 2014 May 1;180–91.
72. Pantoni PBGE by L. Cerebral Small Vessel Disease. 1 edition. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press; 2014. 368 p.
73. O’Sullivan M, Lythgoe DJ, Pereira AC, Summers PE, Jarosz JM, Williams SCR, et al. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis. *Neurology.* 2002 Aug 13;59(3):321–6.
74. Markus HS, Lythgoe DJ, Ostegaard L, O’Sullivan M, Williams SC. Reduced cerebral blood flow in white matter in ischaemic leukoaraiosis demonstrated using quantitative exogenous contrast based perfusion MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jul;69(1):48–53.
75. Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology.* 2008 Sep 9;71(11):804–11.
76. Wharton SB, Simpson JE, Brayne C, Ince PG. Age-associated white matter lesions: the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Brain Pathol.* 2015 Jan;25(1):35–43.

77. Al-Mashhadi S, Simpson JE, Heath PR, Dickman M, Forster G, Matthews FE, et al. Oxidative Glial Cell Damage Associated with White Matter Lesions in the Aging Human Brain. *Brain Pathol.* 2015 Sep;25(5):565–74.
78. Simpson JE, Ince PG, Higham CE, Gelsthorpe CH, Fernando MS, Matthews F, et al. Microglial activation in white matter lesions and nonlesional white matter of ageing brains. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2007 Dec;33(6):670–83.
79. Pantoni L, Inzitari D, Pracucci G, Lolli F, Giordano G, Bracco L, et al. Cerebrospinal fluid proteins in patients with leucoaraiosis: possible abnormalities in blood-brain barrier function. *J Neurol Sci.* 1993 Apr;115(2):125–31.
80. Wallin A, Blennow K, Fredman P, Gottfries CG, Karlsson I, Svennerholm L. Blood brain barrier function in vascular dementia. *Acta Neurol Scand.* 1990 Apr;81(4):318–22.
81. Skoog I, Wallin A, Fredman P, Hesse C, Aevarsson O, Karlsson I, et al. A population study on blood-brain barrier function in 85-year-olds: relation to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurology.* 1998 Apr;50(4):966–71.
82. Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 1999 Mar 1;10(1):27–39.
83. Yoo JH, Lee SC. Elevated levels of plasma homocyst(e)ine and asymmetric dimethylarginine in elderly patients with stroke. *Atherosclerosis.* 2001 Oct;158(2):425–30.
84. Wanby P, Teerlink T, Brudin L, Brattström L, Nilsson I, Palmqvist P, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a risk marker for stroke and TIA in a Swedish population. *Atherosclerosis.* 2006 Apr;185(2):271–7.
85. Nishiyama Y, Ueda M, Otsuka T, Katsura K, Abe A, Nagayama H, et al. Statin treatment decreased serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in ischemic stroke patients. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(2):131–7.
86. Kielstein JT, Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis.* 2005 Aug;46(2):186–202.
87. Kielstein Jan T., Donnerstag Frank, Gasper Sandra, Menne Jan, Kielstein Anousheh, Martens-Lobenhoffer Jens, et al. ADMA Increases Arterial Stiffness and Decreases Cerebral Blood Flow in Humans. *Stroke.* 2006 Aug 1;37(8):2024–9.
88. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263–9.

89. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270–9.
90. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology.* 1987 Aug 1;149(2):351–6.
91. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke.* 2013 Nov;44(11):2995–9.
92. Pasquier F, Leys D, Weerts JGE, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter-and Intraobserver Reproducibility of Cerebral Atrophy Assessment on MRI Scans with Hemispheric Infarcts. *ENE.* 1996;36(5):268–72.
93. IL6 - Clinical: Interleukin 6, Plasma [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/63020>
94. PAI1 - Clinical: Plasminogen Activator Inhibitor Antigen, Plasma [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/86083>
95. ADMA - Clinical: Asymmetric Dimethylarginine, Plasma [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/83651>
96. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *The Journal of Immunology.* 1991 Dec 1;147(11):3788–93.
97. Rensma Sytze P., van Sloten Thomas T., Houben Alfons J.H.M., Köhler Sebastian, van Boxtel Martin P.J., Berendschot Tos T.J.M., et al. Microvascular Dysfunction Is Associated With Worse Cognitive Performance. *Hypertension.* 2020 Jan 1;75(1):237–45.
98. Uiterwijk R, Staals J, Huijts M, Leeuw PW de, Kroon AA, Oostenbrugge RJ van. Framingham Stroke Risk Profile is related to cerebral small vessel disease progression and lower cognitive performance in patients with hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2018;20(2):240–5.
99. Pescini F, Donnini I, Cesari F, Nannucci S, Valenti R, Rinnoci V, et al. Circulating Biomarkers in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2017 Apr;26(4):823–33.

100. Bowler John V., Gorelick Philip B. Advances in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2009 May 1;40(5):e315–8.
101. Knopman DS, Roberts R. Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):699–709.
102. Park YW, Shin N-Y, Chung SJ, Kim J, Lim SM, Lee PH, et al. Magnetic Resonance Imaging–Visible Perivascular Spaces in Basal Ganglia Predict Cognitive Decline in Parkinson’s Disease. *Movement Disorders*. 2019;34(11):1672–9.
103. Won Seo Sang, Hwa Lee Byung, Kim Eun-Joo, Chin Juhee, Sun Cho Yoon, Yoon Uicheul, et al. Clinical Significance of Microbleeds in Subcortical Vascular Dementia. *Stroke*. 2007 Jun 1;38(6):1949–51.
104. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function. *Neurology*. 2012 Jan 31;78(5):326.
105. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*. 2018 Jul 19;379(3):215–25.
106. Jing J, Meng X, Zhao X, Liu L, Wang A, Pan Y, et al. Dual Antiplatelet Therapy in Transient Ischemic Attack and Minor Stroke With Different Infarction Patterns: Subgroup Analysis of the CHANCE Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2018 Jun 1;75(6):711–9.
107. Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, Woodward M, Chalmers J, PROGRESS CT Substudy Investigators. Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens Res*. 2004 Mar;27(3):147–56.
108. Takase B, Nagata M, Hattori H, Tanaka Y, Ishihara M. Combined therapeutic effect of probucol and cilostazol on endothelial function in patients with silent cerebral lacunar infarcts and hypercholesterolemia: a preliminary study. *Med Princ Pract*. 2014;23(1):59–65.
109. Cesari M, Pahor M, Incalzi RA. REVIEW: Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1): A Key Factor Linking Fibrinolysis and Age-Related Subclinical and Clinical Conditions. *Cardiovascular Therapeutics*. 2010;28(5):e72–91.
110. Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Thrombotic Cerebrovascular Diseases. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2833–9.
111. Knottnerus ILH, Govers-Riemslog JWP, Hamulyak K, Rouhl RPW, Staals J, Spronk HMH, et al. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1617–22.

112. Party H, Dujarrier C, Hébert M, Lenoir S, Martinez de Lizarrondo S, Delépée R, et al. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) deficiency predisposes to depression and resistance to treatments. *Acta Neuropathol Commun.* 2019 14;7(1):153.
113. Yang D, Nemkul N, Shereen A, Jone A, Dunn RS, Lawrence DA, et al. Therapeutic administration of plasminogen activator inhibitor-1 prevents hypoxic-ischemic brain injury in newborns. *J Neurosci.* 2009 Jul 8;29(27):8669–74.
114. Nagai N, Suzuki Y, Van Hoef B, Lijnen HR, Collen D. Effects of plasminogen activator inhibitor-1 on ischemic brain injury in permanent and thrombotic middle cerebral artery occlusion models in mice. *J Thromb Haemost.* 2005 Jul;3(7):1379–84.
115. Dobrynina LA, Shabalina AA, Zabitova MR, Kremneva EI, Gadzhieva ZS, Krotenkova MV, et al. Tissue Plasminogen Activator and MRI Signs of Cerebral Small Vessel Disease. *Brain Sci.* 2019 Oct 5;9(10).
116. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshide S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar 1;37(3):871–7.
117. Nagai M, Hoshide S, Kario K. Association of prothrombotic status with markers of cerebral small vessel disease in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2012 Oct;25(10):1088–94.
118. Shen X-N, Lu Y, Tan CTY, Liu L-Y, Yu J-T, Feng L, et al. Identification of inflammatory and vascular markers associated with mild cognitive impairment. *Aging (Albany NY).* 2019 30;11(8):2403–19.
119. van Dijk Ewoud J., Prins Niels D., Vrooman Henri A., Hofman Albert, Koudstaal Peter J., Breteler Monique M.B. Progression of Cerebral Small Vessel Disease in Relation to Risk Factors and Cognitive Consequences. *Stroke.* 2008 Oct 1;39(10):2712–9.
120. Longstreth WT, Arnold AM, Beauchamp NJ, Manolio TA, Lefkowitz D, Jungreis C, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke.* 2005 Jan;36(1):56–61.
121. Power MC, Deal JA, Sharrett AR, Jack CR, Knopman D, Mosley TH, et al. Smoking and white matter hyperintensity progression. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):841–8.
122. Han JH, Wong KS, Wang YY, Fu JH, Ding D, Hong Z. Plasma level of sICAM-1 is associated with the extent of white matter lesion among asymptomatic elderly subjects. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Dec;111(10):847–51.

123. Markus Hugh S., Hunt Beverley, Palmer Kiran, Enzinger Christian, Schmidt Helena, Schmidt Reinhold. Markers of Endothelial and Hemostatic Activation and Progression of Cerebral White Matter Hyperintensities. *Stroke*. 2005 Jul 1;36(7):1410–4.
124. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):825–32.
125. Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, Skrobowska E, Stępień A. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1135–41.
126. Hassan A, Hunt BJ, O’Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003 Feb;126(Pt 2):424–32.
127. Rouhl RPW, Damoiseaux JGMC, Lodder J, Theunissen ROMFIH, Knottnerus ILH, Staals J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1800–6.
128. Wiseman SJ, Doubal FN, Chappell FM, Valdés-Hernández MC, Wang X, Rumley A, et al. Plasma Biomarkers of Inflammation, Endothelial Function and Hemostasis in Cerebral Small Vessel Disease. *Cerebrovasc Dis*. 2015 Sep;40(3–4):157–64.
129. Leeuw F-E de, Kleine M de, Frijns CJM, Fijnheer R, Gijn JV, Kappelle LJ. Endothelial Cell Activation Is Associated with Cerebral White Matter Lesions in Patients with Cerebrovascular Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;977(1):306–14.
130. Arba F, Giannini A, Piccardi B, Biagini S, Palumbo V, Giusti B, et al. Small vessel disease and biomarkers of endothelial dysfunction after ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2019 Jun;4(2):119–26.
131. Fernando Malee S., Simpson Julie E., Matthews Fiona, Brayne Carol, Lewis Claire E., Barber Robert, et al. White Matter Lesions in an Unselected Cohort of the Elderly. *Stroke*. 2006 Jun 1;37(6):1391–8.
132. Demerath E, Towne B, Blangero J, Siervogel RM. The relationship of soluble ICAM-1, VCAM-1, P-selectin and E-selectin to cardiovascular disease risk factors in healthy men and women. *Annals of Human Biology*. 2001 Jan 1;28(6):664–78.
133. Richter V, Rassoul F, Purschwitz K, Hentschel B, Reuter W, Kuntze T. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-Selectin in Dependence on Aging. *GER*. 2003;49(5):293–300.

134. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462–73.
135. Vos CMP, Geurts JGG, Montagne L, van Haastert ES, Bö L, van der Valk P, et al. Blood-brain barrier alterations in both focal and diffuse abnormalities on postmortem MRI in multiple sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2005 Dec;20(3):953–60.
136. Wuerfel J, Haertle M, Waiczies H, Tysiak E, Bechmann I, Wernecke KD, et al. Perivascular spaces—MRI marker of inflammatory activity in the brain? *Brain*. 2008 Sep 1;131(9):2332–40.
137. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, Auriel E, van Etten ES, Haley K, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2017 Mar 21;88(12):1157–64.
138. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. 2009 Feb;65(2):194–202.
139. Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O’Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. 2019 Aug 1;53:100916.
140. Chen M-F, Xie X-M, Yang T-L, Wang Y-J, Zhang X-H, Luo B-L, et al. Role of Asymmetric Dimethylarginine in Inflammatory Reactions by Angiotensin II. *JVR*. 2007;44(5):391–402.
141. Jiang J-L, Wang S, Li N-S, Zhang X-H, Deng H-W, Li Y-J. The inhibitory effect of simvastatin on the ADMA-induced inflammatory reaction is mediated by MAPK pathways in endothelial cells. *Biochem Cell Biol*. 2007 Feb 1;85(1):66–77.
142. Wei-Kang G, Dong-Liang Z, Xin-Xin W, Wei K, Qi-Dong Z, Yu Z, et al. Actin cytoskeleton modulates ADMA-induced NF-kappaB nuclear translocation and ICAM-1 expression in endothelial cells. *Med Sci Monit*. 2011 Sep 1;17(9):BR242–7.
143. Wang X, Chappell FM, Valdes Hernandez M, Lowe G, Rumley A, Shuler K, et al. Endothelial Function, Inflammation, Thrombosis, and Basal Ganglia Perivascular Spaces in Patients with Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Dec;25(12):2925–31.
144. Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, et al. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):1945–51.

145. Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M. Relations of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 levels with silent brain infarction. *Stroke*. 2005 Apr;36(4):768–72.
146. van Dijk EJ, Prins ND, Vermeer SE, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. C-reactive protein and cerebral small-vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):900–5.
147. Schmidt Reinhold, Schmidt Helena, Pichler Martin, Enzinger Christian, Petrovic Katja, Niederkorn Kurt, et al. C-Reactive Protein, Carotid Atherosclerosis, and Cerebral Small-Vessel Disease. *Stroke*. 2006 Dec 1;37(12):2910–6.
148. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. *Neurology*. 2012 Mar 6;78(10):720–7.
149. Wada M, Nagasawa H, Kurita K, Koyama S, Arawaka S, Kawanami T, et al. Cerebral small vessel disease and C-reactive protein: results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci*. 2008 Jan 15;264(1–2):43–9.
150. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M, Roesler A, Berger K. Association Between Cytokines and Cerebral MRI Changes in the Aging Brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009 Mar 1;22(1):23–34.
151. Gottesman RF, Cumiskey C, Chambless L, Wu KK, Aleksic N, Folsom AR, et al. Hemostatic factors and subclinical brain infarction in a community-based sample: the ARIC study. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(6):589–94.
152. Leal V de O, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2013 Apr 18;419:87–94.
153. Hanning U, Roesler A, Peters A, Berger K, Baune BT. Structural brain changes and all-cause mortality in the elderly population-the mediating role of inflammation. *Age (Dordr)*. 2016 Dec;38(5–6):455–64.
154. Wu B-N, Wu J, Hao D-L, Mao L-L, Zhang J, Huang T-T. High serum sICAM-1 is correlated with cerebral microbleeds and hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients. *British Journal of Neurosurgery*. 2018 Nov 2;32(6):631–6.
155. Hilal Saima, Ikram M. Arfan, Verbeek Marcel M., Franco Oscar H., Stoops Erik, Vanderstichele Hugo, et al. C-Reactive Protein, Plasma Amyloid- $\beta$  Levels, and Their Interaction With Magnetic Resonance Imaging Markers. *Stroke*. 2018 Nov 1;49(11):2692–8.