



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA BEYİN VOLÜMÜNÜN HOMOSİSTEİN DÜZEYİ VE KOGNİTİF DURUM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Rıdvan YAZGU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GAZİOSMANPAŞA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞINDA BEYİN VOLÜMÜNÜN HOMOSİSTEİN DÜZEYİ VE KOGNİTİF DURUM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Rıdvan YAZGU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fatma Münevver GÖKYİĞİT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

Sevgili eşime ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının başlatılmasında, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında engin tecrübelerinden yararlandığım ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen, tez dışında da asistanlığımın başından sonuna kadar klinik bilgi ve deneyiminden, klinik içi klinik dışı yaklaşımlarından, hasta hekim ilişkisi ve hekimlik nosyonundan yararlandığım ve yararlanmaya devam etmeyi ümit ettiğim saygıdeğer Prof. Dr. Fatma Münevver GÖKYİĞİT hocamıza teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlığım başında birlikte çalışmaktan keyif aldığım, klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım emekli hocamız sayın Uz. Dr. Fazilet HIZ hocamıza; yine benzer şekilde kısa süre çalışma fırsatı bulduğum ancak bu kısa sürede hekimlik konusunda çok şey öğrendiğim, azmi ve çalışma hayatındaki başarıları ile bize örnek olan, tezimde de yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Yıldızhan ŞENGÜL'e;

Asistanlık eğitim sürecimin başından sonuna kadar birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve klinik tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini eksik etmeyen sayın Doç. Dr. Zahide Mail GÜRKAN ve sayın Doç. Dr. Aygül Tantik PAK'a;

Bu 5 yıllık süre zarfında gülüp eğlenebildiğim, birlikte nöbet tuttuğum, gerek klinikte gerek sosyal hayatta vakit geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel arkadaşlara;

Asistanlık hayatımda gerek nöbetlerde gerek sosyal hayatta tecrübelerinden yararlandığım, tez sürecimde de desteğini eksik etmeyen saygıdeğer Mustafa BULUT'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve son olarak; Ailem. Annem, Babam, Eşim ve çocuklarım. Asistanlığın başından sonuna geçen bu zor süreçte ve son dönemindeki yoğun tempoda hep yanımda olan, desteğini hep hissettiğim saygıdeğer eşim Handan ASATEKİN'e ne kadar teşekkür etsem az.

Dr. Rıdvan YAZGU

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR **4**

İÇİNDEKİLER **5**

KISALTMALAR **8**

TABLO LİSTESİ **10**

ŞEKİL LİSTESİ **11**

ÖZET **12**

ABSTRACT **14**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **16**

2. GENEL BİLGİLER **18**

2.1. Serebrovasküler hastalıklar 18

2.1.1. İskemik inme 18

2.1.2. Büyük damar aterosklerozu (embolik/trombotik) 19

2.1.3. Kardiyoemboli (yüksek risk/orta risk) 19

2.1.4. Küçük damar oklüzyonu (lakün) 20

2.1.5. Diğer nedenli inme 20

2.1.6. Etyolojisi tanımlanamamış inme 20

2.2. Serebral küçük damar hastaliği 20

2.2.1. Sporadik serebral küçük damar hastalığı 22

2.2.2. Amiloid ilişkili serebral küçük damar hastalığı 22

2.2.3. Amiloid ilişkisiz serebral küçük damar hastalığı 22

2.2.4. Genetik serebral küçük damar hastalığı 23

2.3. Serebral küçük damar hastalığının patogenezi 25

2.3.1. Endotel disfonksiyonunun biyolojik belirteçleri 26
2.4. Serebral küçük damar hastalığında görüntüleme 27
2.5. Serebral küçük damar hastalığına bağlı hastalıklar 27
2.5.1. Serebral küçük damar hastalığı ile Alzheimer hastalığının ilişkisi 28
2.5.2. Serebral küçük damar hastalığı ile Parkinson hastalığının ilişkisi 28
2.5.3. Serebral küçük damar hastalığının kognisyon, demans ve depresyon ile ilişkisi . 29
2.5.4. Serebral küçük damar hastalığının epilepsi ile ilişkisi 30
2.5.5. Serebral küçük damar hastalığının serebral olmayan hastalıklar ile ilişkisi 30
2.6. Homosistein ve Hiperhomosisteinemi 30
2.6.1. Homosisteinin biyokimyası, moleküler biyolojisi 30
2.6.2. Homosisteinin klinik önemi 31
2.6.3. Klinikte Kabul edilen homosistein değerleri 33
2.6.4. Homosistein ve Nörodejenerasyon 33
2.6.5. Homosistein, reaktif oksijen radikalleri ve enflamasyon 34
2.6.6. Hiperhomosisteinemi ve Serebrovasküler Hastalıklar ile ilişkisi 36
2.6.7. Klinik uygulamada homosisteinin yeri 37
2.7. Kognitif durumun değerlendirilmesi 38
2.7.1. Kognisyon nedir 38
2.7.2. Hafif bilişsel bozukluk 38
2.7.3. Kognitif fonksiyonları değerlendirme testleri 39
2.7.4. Standardize minimental test 39
2.7.5. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi 39
2.7.6. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi 40
2.7.7. Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Tarama Testi 40

2.7.8. Saat Çizme Testi 41

3. GEREÇ VE YÖNTEM..... 41

3.1. Hasta seçimi 41

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği 42

3.3. Değerlendirme Parametreleri 42

3.4. İstatistiksel Analiz..... 44

4. BULGULAR..... 45

4.1. Demografik Veriler ve Hasta Populasyonu 45

4.2. Vaka-Kontrol Grubu Karşılaştırmalı Veriler 46

4.3. Vaka ve kontrol grubu arasında yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi 47

4.4. Vaka-Kontrol grubları arasında bazı niceliksel verilerin karşılaştırması 51

4.5. Değişkenlerin Vaka Grubu İçerisindeki KDH üzerine etkisinin araştırılması 54

4.6. Değişkenlerin Vaka Grubu İçerisinde homosistein düzeyinin patolojik olma durumuna etkisi..... 55

4.7. Değişkenlerin vaka grubu içerisinde patolojik homosistein ile ilişkisi 58

5. TARTIŞMA..... 59

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... 63

KAYNAKLAR..... 65

EKLER..... 78

KISALTMALAR

AH: Alzheimer Hastalığı

PH: Parkinson hastalığı

ADMA: Asimetrik dimetilarjinin

Aβ: Amiloid Beta

APP: Amiloid Precursor Protein

AF: Atrial Fibrilasyon

ADC: Apparent Diffusion Coefficient

ACE: Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi

ABCS 135: AB Cognitive Screen 135

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

MRG: Manyetik Rezonans görüntülemesi

BCH: Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

KDH: Küçük Damar Hastalığı

HT: Hipertansyon

DM: Diyabetes Mellitus

HL: Hiperlipidemi

SVO: Serebrovasküler Olay

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

CADASIL: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

MELAS: mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis stroke-like episodes

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

HIV: Human Immunodeficiency Virus

PET: Positron Emission Tomography

HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy

MTHFR: metilen tetrahidrofolat redüktaz

NMDA: N -metil- d -aspartat

SAM: S-adenozil metiyonini

FLAİR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

SWI: Susceptibility Weighted Imaging

SMMT: Standardize Minimental Test

MoCA: Montreal Kognitif Değerlendirme Testi

Q MCI: Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Taraması Testi

DDAH: dimetilaminohidrolaz

ROS: reaktif oksijen radikalleri

P-TAU: Hiperfosforile tau

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gruplar ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi 46
Tablo 2. Vaka grubunda eğitim sürelerine göre K,A,S, meyve-isim çifti ve hayvan ismi skorlarının karşılaştırılması 48
Tablo 3. Kontrol grubunda eğitim sürelerine göre K,A,S, meyve-isim çifti ve hayvan ismi skorları karşılaştırılması..... 50
Tablo 4. Gruplara göre bazı niceliksel parametrelerin karşılaştırılması 52
Tablo 5. KDH varlığı baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli 54
Tablo 6. Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patolojik olma durumu ile özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi 55
Tablo 7. Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patolojik durumuna göre bazı niceliksel parametrelerin karşılaştırılması 56
Tablo 8. Vaka grubunda patolojik olma durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli 58

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. FLAIR incelemede Fazekas sınıflandırılması A: Fazekas 1, B: Fazekas 2, C: Fazekas 3 43

Şekil 2. T2 FLAİR aksiyal plandaki kesitlerde 3D slicer programı ile örnek volüm ölçümü.. 44

ÖZET

Amaç: Küçük damar hastalığının (KDH) etyolojisi çok geniş olup hastalık mekanizması genel olarak beyin dokusunu sulayan arteriollerin histopatolojik olarak damar duvarlarında aterosklerotik değişiklikler, damar duvarı kalınlık artışı, lümende daralma ve sonuçta doku perfüzyonunda bozulma şeklindedir. Bu araştırmada küçük damar hastalığı saptanan hastalarda, homosisteinin KDH etyolojisindeki yeri ve önemi, beyin volümü ve kognitif duruma etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif nitelikte olan çalışmamız etik kurul onayı alındıktan sonra hastanemiz nöroloji polikliniğine ve nöroloji servisine başvuran 20-70 yaş arasındaki cinsiyet ayrımı yapmadığımız hastalar seçilmiştir. Ayrıca bilinç durumu minimental test yapmaya uygun, görüntüleme kalitesi beyin volüm ölçümü yapmaya elverişli, tanı almış ve tedavi almakta olduğu primer demansın olmadığı (Alzheimer v.s.), doğal seyrinde demansla seyreden ek hastalığı olmayan (Parkinson, Parkinson plus v.s.) ve homosistein düzeyi uygun bakılmış hastalar (sabah açlığında) dahil edilmiştir. Beyin volüm ölçümü 3D slicer programı ile yapılmış olup programın detaylı kullanılışı radyoloji doktorları ile birlikte öğrenilerek yapılmıştır. Homosistein ölçümü LC MS MS (Tandem MS) yöntemi ile ölçülmüştür. Kognitif durum değerlendirmesi minimental test ile yapılmış olup yürütücü işlevleri değerlendirmek amacı ile ek olarak sözel akıcılık testleri (hayvan ismi-K,A,S testi-meyve ismi) kullanılmıştır. Sözel akıcılık test değerlendirmesi bildirilen genç-orta yaş-ileri yaş için bildirilen normal değerler dikkate alınarak değerlendirme yapılmıştır. Hastaların vasküler risk faktörleri kayıt edilerek homosisteini normal ve patolojik bulunan hastalarda bunların dağılımı karşılaştırılmıştır. Küçük damar hastalığı saptanan hastaların MR lezyonlarının yeri ve yaygınlığı Fazekas sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır.

Bulgular: Vaka ve kontrol grupları 20-70 yaş arasında seçilmiş olup 103 kişilik vaka grubunun yaş ortalaması 60,71±8,07 yıl, 103 kişilik kontrol grubunun ise 42,06±12,58 yıl idi. Toplam 206 kişi dahil edildi. Vasküler risk faktörleri olan HT, DM, HL, yaş, sigara kullanımı faktörleri vaka grubunda anlamlı yüksekti. Ayrıca vaka grubunda beyin volümü, minimental test ve yürütücü işlevler açısından anlamlı farklar vardı. Vaka grubunda bu değerler daha düşüktü.

Homosistein düzeyleri vaka grubunda anlamlı yüksekti. Yapılan lojistik regresyon analizinde KDH ya homosistein yüksekliğinin neden olduğu ancak HL ve HT kadar ciddi derecede neden olmadığı saptandı. Ayrıca KDH grubundaki yüksek homosistein değerlerine sahip hastalar normal değerlere göre erkek ağırlıklı ve daha ileri yaşta idi. Bu açıdan anlamlı farklar vardı. Yine B12 vitamini, folik asit, kreatinin, Hba1c değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Bu 2 grubun fazekas değeleri, volüm ölçümleri, minimental test skorları ve yürütücü işlev skorları arasında anlamlı fark saptanmadı. Yürütücü işlev testlerine bakıldığında Türkiye normlarına benzer olarak yaş ve eğitim durumundan etkilendiği saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda literatüre benzer şekilde homosistein yüksekliğinin KDH ya neden olduğu sonucuna vardık. Ancak vaka grubumuzdaki ortalama homosistein değerlerimizin sınırda yüksek olması, KDH etyolojisinde sık yer alan vasküler nedenler olan HT, DM, HL, ileri yaş, sigara faktörlerinin anlamlı yüksek olması, homosisteinin KDH etyolojisindeki yeri ve önemi konusunda soru işaretleri yarattı. KDH saptanan vaka grubunu homosistein açısından kendi içinde anlamlı farkın olduğu, yüksek/normal homosistein olarak 2 gruba ayırdığımızda her iki grupta vasküler risk faktörleri olan HT, DM, HL nin benzer dağılımlı olduğunu gördük. Bu durum homosistein yüksekliğinin KDH ya neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğunu ancak bu 2 grupta fazekas skorlarında anlamlı fark olmaması, homosisteinin KDH nın bağımsız bir risk faktörü olmasından ziyade, daha önce de belirttiğimiz gibi KDH etyolojileri arasında kaçıncı sırada ve ne derece önemli olduğu konusunda bizi düşündürdü. Bilindiği üzere KDH etyolojisi çok zengin olup homosisteinin rolünün araştırılması konusunda zorluk yaratmaktadır. Bu konuda kesin sonuçlar elde edebilmek için, diğer etyolojilerin kesin dışlanabildiği, laboratuvar parametrelerinin optimum şartlarda çalışılabildiği çok daha geniş hasta grupları ile yapılacak olan klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Küçük damar hastalığı, homosistein, beyin volümü, kognitif fonksiyonlar, minimental test, yürütücü işlevler

ABSTRACT

Backround: The etiology of small vessel disease (SVD) is very broad. The mechanism of this disease is generally in the form of atherosclerotic changes in the vessel walls of the arterioles irrigating the brain tissue, increase in vessel wall thickness, narrowing of the lumen and ultimately deterioration in tissue perfusion. In this study, it was aimed to investigate the place and importance of homocysteine in the etiology of SVD, its effect on brain volume and cognitive status in patients with small vessel disease.

Material and Methods: In our prospective study, patients aged 20-70 years who applied to the neurology outpatient clinic and neurology service were selected without gender discrimination. In addition, patients with a state of consciousness suitable for minimental testing, imaging quality suitable for measuring brain volume, no diagnosed primary dementia, no comorbidities with dementia in their natural history, and appropriate homocysteine levels were included. Brain volume measurement was made with the 3D slicer program, and the detailed use of the program was made by learning together with radiologists. Homocysteine measurement was measured by LC MS MS (Tandem MS) method. Cognitive status assessment was made with the minimental test, and verbal fluency tests (animal name-K,A,S test-fruit name) were used in addition to evaluate executive functions. The verbal fluency test evaluation was made considering the normal values reported for young-middle-aged-old age. Vascular risk factors of the patients were recorded and their distribution was compared in patients with normal and pathological homocysteine. MR lesions of patients with SVD were classified according to the Fazekas classification.

Results: Case and control groups were selected between the ages of 20 and 70, and the mean age of the case group of 103 people was 60.71±8.07 years, and the control group of 103 people was 42.06±12.58 years. Vascular risk factors such as HT, DM, HL, age, smoking were significantly higher in the case group. In addition, there were significant differences in the case group in terms of brain volume, minimental test and executive functions. These were lower in the case group. Homocysteine levels were significantly higher in the case group. In the logistic regression analysis, it was determined that SVD was caused by high homocysteine, but not as

serious as HL and HT. In addition, patients with high homocysteine values in the SVD group were predominantly male and older than normal values. There were significant differences. In addition, statistically significant differences were found in vitamin B12, folic acid, creatinine, and Hba1c. There was no significant difference between the fazekas values, volume measurements, minimental test scores and executive function scores of these 2 groups. Executive function tests were affected by age and educational status, similar to Turkish norms.

Conclusions: In our study, we concluded that homocysteine elevation, similar to the literature, causes SVD. However, the fact that the mean homocysteine values in the case group were borderline high, HT, DM, HL, advanced age, smoking factors, which are common vascular causes in the etiology of SVD, raised questions about the place and importance of homocysteine in the etiology of SVD. When the case group with SVD was divided into 2 groups as high/normal homocysteine, in which there was a significant difference in terms of homocysteine, we saw that the vascular risk factors HT, DM, HL were similarly distributed in both groups. This situation made us think that high homocysteine is an independent risk factor that causes SVD, but the absence of a significant difference in fazekas scores in these 2 groups made us think about the rank of homocysteine among the etiologies of SVD and how important it is, rather than an independent risk factor for SVD. As it is known, the etiology of SVD is very rich and creates difficulties in investigating the role of homocysteine. In order to obtain definitive results on this subject, we believe that clinical studies with much larger patient groups are needed, in which other etiologies can be excluded and laboratory parameters can be studied under optimum conditions

Keywords: Small vessel disease, homocysteine, brain volume, cognitive functions, mini mental test, executive functions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Küçük damar hastalığı (KDH), beyin dokusunu sulayan küçük arterleri, arteriolleri ve venülleri etkileyen mekanizmaya sahip beyin damar hastalığı grubudur. Histopatolojik çalışmalar, etkilenen damar lümeninde daralma, damar duvarında kalınlaşma, ateroskleroz ve buna bağlı perfüzyonda bozulma olduğunu göstermektedir.[1] Hastalık etyolojileri arasında ileri yaş, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) sayılabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, oksidatif stresin KDH'ya neden olan önemli bir faktör olduğunu kanıtlamıştır. Oksidatif stres, oksidasyon ve antioksidasyon süreçleri arasındaki homeostazın bozulmasından kaynaklanır. Artan serbest radikaller patolojik sürece katkıda bulunur.[2,3] Aktif serbest oksijen radikalleri ile birlikte HT, DM, HL varlığı, homosistein yüksekliği, sigara kullanımı, araya giren enfeksiyon durumları patolojik sürece katkıda bulunur.[4]

Serebral küçük damar hastalığı beyin atrofisine ve kognitif etkilenmeye neden olabilir. Küçük damar hastalığına bağlı serebral atrofi ve sonucunda kognitif yıkım olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.[5]

Homosistein teorisine göre, sistatiyonin sentaz, metiyonin sentaz veya metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksiklikleri nedeni ile homosistinüri tablosu geliştiği gösterilmiştir. Bu tabloda incelenen damar yapılarında meydana gelen aterosklerotik plakların keşfi, homosistein yükseklikğinin hastalarda aterosklerotik bir zemin yarattığını göstermiştir. Bu teoriye göre, plazma homosistein yüksekliğine yol açan metabolik ve nütrisyonel anormallikler, bu nadir enzimatik anormallikler olmaksızın da genel popülasyonda ateroskleroza neden olduğunu göstermektedir.[6]

Hiperhomosisteineminin neden olduğu ateroskleroz tablosu, beyin dokusunun kanlanmasını sağlayan damarların aterosklerozuna da neden olduğu düşünülmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi oksidatif stresle birlikte ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ile birlikte hiperhomosisteineminin varlığı damar aterosklerozuna neden olmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda KDH'nın varlığı ile birlikte homosistein yüksekliği saptanması, hastalarda beyin atrofisine ve kognitif yıkıma neden olduğunu göstermektedir.[7] Ancak literature bakıldığında homosistein yüksekliğinin küçük damar hastalığını artırmadığına yönelik çalışmalar da mevcut.[8]

Yaptığımız bu çalışmada KDH saptanan hastalarda, homosistein düzeyinin beyin volümü ve kognitif durum ile olan ilişkisinin saptanmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Serebrovasküler hastalıklar

2.1.1. İskemik inme

İskemik inme terimi, beynin bir kısmına veya tamamına, medulla spinalise ve retinal dokuya giden damarlardaki kan akışının azaldığı ve bunun sonucunda doku hasarına neden olan çeşitli durumları tanımlamak için kullanılır. Bazı durumlarda bu tablo kronik bir durum olsa da bile, çoğu inme akut olarak ortaya çıkar.

Serebrovasküler hastalıklar (SVO) dünya çapında önde gelen bir ölüm ve fonksiyonel sakatlık nedenidir. Amerikan Kalp Derneği tarafından yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda 2013 yılında, erkeklerde 133/100.000 ve kadınlarda 99/100.000 iskemik inme insidansı tespit etmiştir.[9] İskemik inme en yaygın inme türüdür ve toplam inme insidansı arasında neredeyse% 87 oranında görülmektedir.[10]

Türk Sağlık İstatistikleri verilerine göre SVO Türkiye'de ikinci sırada gelen ölüm nedeni ve yeti kaybının 3. sırada nedeni arasında gösterilmektedir.[11] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ülkemizde inme prevelans ve insidans değerlendirmelerine bakıldığında prevalan 310/100.000, insidans 69,6/100.000 olarak tespit edilmiştir.[12]

Genel olarak inme risk faktörlerine bakıldığında değiştirilebilir veya değiştirilemez risk faktörleri olarak sınıflandırmak mümkündür. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında HT, DM ve metabolik sendrom, HL, atrial fibrilasyon (AF), asemptomatik karotis arter stenozu, orak hücreli anemi, sigara kullanımı, obezite, fiziksel aktivite, obstruktif uyku apne sendromu, lipoprotein (a) sayılabilir.[13] Değiştilemeyen risk faktörleri ise yaş, ırk, cinsiyet, genetik faktörler, aile öyküsü şeklinde sıralanabilir.[14]

İskemik inme etyolojilerini TOAST sınıflandırmasına göre alt başlıklara ayırmak mümkündür. Bunlar sırası ile, yaklaşık %15-20 oranında büyük damar aterosklerozu (embolik/trombotik), %25-30 oranında kardiyoemboli (yüksek risk/orta risk), %20 oranında küçük damar oklüzyonu (lakün), diğer nedenli inme, etyolojisi tanımlanmamış inme (iki veya

daha fazla etyoloji, etyolojisi belirlenememiş inme, etyoloji taraması tamamlanamamış inme) şeklinde sıralanabilir.[15] Yaklaşık %20-25 inde herhangi bir etyolojik faktör net olarak gösterilememektedir.

2.1.2. Büyük damar aterosklerozu (embolik/trombotik)

Tüm iskemik inme vakalarının yaklaşık %15- 20 sini temsil eden bu grupta beyin görüntülemelerinde çapı 1,5 cm'den büyük kortikal veya serebellar lezyonlar ve beyin sapı veya subkortikal hemisferik infarktlar büyük damar aterosklerozu olarak kabul edilir. Damar görüntülemelerinde intrakranial veya ekstrakranial damarlarda %50 den fazla darlık saptandığı durumlardır. İnmenin mekanizmasına bakıldığında arterden artere embolik veya damar duvarı üzerinde daha önceden var olan aterosklerozun trombozuna bağlı olası hemodinamik mekanizmaların bozulması ile ortaya çıkmaktadır.[16]

Büyük damar hastalığı olan hastalarda 5 iskemik lezyon paterni tanımlamak mümkündür.[17] Bunlar kortikal zon enfarktları, subkortikal enfarktlar, fragmante enfarktlar, watershed enfarktları ve fragmante olan kortikal zon enfarklarıdır.

2.1.3. Kardiyoemboli (yüksek risk/orta risk)

Bu grup iskemik inmelerin yaklaşık olarak %25-30 unu oluşturmaktadır. Yaş grubu olarak genelde 45 yaş ve altı grubu temsil eder. Nedeni ise bu yaş grubunun aterosklerotik damar hastalığının genelde daha az olması veya olmamasından dolayıdır. Yaklaşık %16 sında AF görülürken, %10 gibi bir kesimde ise atrial trombüs saptanmaktadır. Geri kalan grup ise diğer risk faktörlerini içerir.[18] Daha önceki bir geçici iskemik atak veya akut iskemilerin birden fazla bölgeyi ilgilendirdiği durumlarda daha sıklıkla kardiyoemboliden şüphelenilir.[16]

Görüntülemelerde geniş kortikal enfarktüsü olan hastalarda daha sıklıkla kardiyomboli akla gelmelidir. Hacimsel bakıldığında kardiyoembolik inme hacimleri, damardan damara embolik inmelerin hacimlerinden daha fazladır.[19]

Yüksek risk barından kardiyoembolik inme risk faktörlerine bakıldığında bunlar AF, akut myokard enfarktüsü sonrasında gelişen mural trombüs, prostetik kalp kapağı varlığı, dilate kardiyomyopati, bakteriyel endokardit, romatizmal mitral stenoz, asenden aortada 4mm den büyük aortik aterom varlığı, intrakardiyak trombüs, nonbakteriyel (marantik) endokardit,

sol ventrikül anevrizması veya geniş sol ventrikül diskinezisi, spontan sol atrial eko contrast varlığı şeklinde sıralanabilir.[16]

2.1.4. Küçük damar oklüzyonu (lakün)

Bu grup ise iskemik inmelerin yaklaşık %20 sini oluşturmaktadır. İlişkili olduğu patolojik olaylar küçük damar aterosklerozu ve küçük penetran damarlarda sınırlı lipohyalinozisdir.23 Kronik hipertansiyon, bu patolojik olayların ana etyolojisi gibi görünmekle birlikte, ileri yaş, ateroskleroz, DM, ortostatik hipotansiyon, hipoperfüzyon gibi etyolojiler de beyin dokusunun mikrosirkülasyonunun bozulmasına neden olabilir.

Küçük damar oklüzyonu ile KDH farklı kavramlardır. Etyopatogenezi daha geniş bir konu olup detaylı ele alınacaktır.

2.1.5. Diğer nedenli inme

Yaklaşık %2 lik grubu oluşturmaktadır. Lezyon herhangi bir bölgede veya harhangi bir boyutta olabilir. İnmeyi bu başlık altında inceleyebilmek için öncelikle kardiyoemboli ve büyük damar atersklerozu varlığını dışlamak gerekmektedir. Bu grupta genelikle Moya-Moya hastalığı, kraniyoservikal bölge arter diseksiyonları ve primer ve sistemik vaskülitler, migren, koagülasyon bozuklukları, CADASIL ve Fabry hastalığı sayılabilir.[16]

2.1.6. Etyolojisi tanımlanamamış inme

İki veya daha fazla inme etyolojisi saptanan veya, etyolojisi belirlenememiş inme, veya da etyoloji taraması tamamlanamamış inme grubu bu sınıfandırmaya dahildir.

2.2. Serebral küçük damar hastaliği

Serebrovasküler hastalıklar ölüm ve fonksiyonel sakatlıkların dünya çapında önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir.[10] İskemik inme, farklı klinik tablolar ve lezyonun karakteristik görünümü ve eşlik eden vasküler hastalıklar temelinde laküner, kardiyoembolik ve aterosklerotik serebral enfarktüs olarak sınıflandırılabilir.[20] Serebral küçük damar hastalığı ise beyin dokusunun kanlanmasını sağlayan küçük arterler, arterioller dahil olmak üzere beynin küçük damarlarını etkileyen farklı patolojik süreçler

için kullanılan bir terimdir. KDH'nın görüntüleme bulgularına bakıldığı zaman bu bulgular, yakın zamanlı küçük subkortikal enfarktlar, laküner enfarktlar, beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), mikrokanamalar, süperfisyal siderozis ve beyin atrofisi şeklinde sayılabilir.[21] [22] Ayrıca genişlemiş perivasküler boşluklarla da ilişkilidir. KDH'nın bilişsel fonksiyonları etkilemede rolü olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.[23]

Son yıllarda yapılan görüntüleme ve biyobelirteç çalışmalarına ragmen KDH'nın patogenezi tam olarak anlaşılamamaktadır. Kan beyin bariyerine verilen hasar, sporadik küçük damar hastalığının farklı formlarında yaygın ve erken bir mekanizma gibi görünmektedir.[24] Kalıtsal ve farklı genetik, moleküler ve hücresel hastalık mekanizmalarını oluşturan çeşitli alt tiplerin keşfi ile bu hastalığın patofizyolojisi hakkındaki bilgiler genişlemiştir. Bu bilgiler dikkate alındığında KDH'yı 6 alt başlıkta ele almak mümkündür. Bunlar tip1 olarak HT ve DM ile ilişkili aterosklerotik KDH, tip 2 amiloid ilişkili KDH, tip 3 genetik kökenli KDH, tip 4 iflamatuvar/immunolojik KDH, tip 5 venöz kollajenöz ve son olarak tip 6 diğer nedenli KDH'dır.[25]

Tip 2 Alzheimer hastalığı (AH) ve down's sendromu ile ilişkilidir. Tip 3 fabry hastalığı, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) ve otozomal resesif formu olan CARASIL, mitochondrial myopathy encephalopathy lactic acidosis stroke-like episodes (MELAS), COL4A1 mutasyon ilişkili KDH, TREX1 mutasyonu ile ilişkili lökodistrofi ve retinal vaskülopati ve herediter multienfarkt demans ile ilişkilidir. Tip 4 sistemik vaskülitler, özellikle IgA vasküliti, granülomatöz polianjitis, Churg-Strauss sendromu, mikroskopik polianjitis, primer santral sinir sistemi vasküliti, sistemik lupus eritematozus (SLE), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit C virüsü (HCV), sifiliz gibi hastalıklarla ilişkilidir. Son olarak tip 6 ise post radyasyon ilişkilidi. [25]

Başka bir sınıflandırma şekli olarak ise patolojik/sporadik küçük damar hastalığı ve genetik KDH şeklinde sınıflandrma mümkündür.[10]

2.2.1. Sporadik serebral küçük damar hastalığı

İnmelerin yaklaşık beşte biri serebral hemorajilere neden olabilen laküner inme sendormlarıdır.[26] Laküner inme sporadik KDH ile ilişkilidir. Bununla birlikte, bu ilişki olmasına rağmen altta yatan mikrovasküler patoloji her vakada farklı olabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında sporadik KDH iki başlıkta ele alınabilir. Bunlardan birincisi, kronik dejeneratif bir hastalık olan serebral amiloid anjiyopati olan amiloid formudur. Bir diğeri ise sıklıkla ileri yaş, HT, DM ve diğer birçok faktör gibi yaygın vasküler risk faktörleri ile ilişkili olan amiloid ile ilişkili olmayan formudur.[1]

2.2.2. Amiloid ilişkili serebral küçük damar hastalığı

Kortikal ve leptomeningeal küçük arterlerin duvarlarında amiloid beta (Aβ) birikimine bağlı ortaya çıkan bu tablo damar disfonksiyonuna ve beyin parankimal hasarına yol açmaktadır. Aβ birikiminin damar tıkanıklığı ve rüptürü ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum vaskülopati, fibrinoid nekroz, düz kas hücrelerinin kaybı, duvar kalınlaşması, mikroanevrizma oluşumu ve perivasküler kan yıkımı gibi özellikleri içerir. [27] [28]

Histolojik tanısı, ışık mikroskobu altında amiloid için özel boyama kullanılmasını gerektirir. Lober serebral kanamalar veya kortikal siderozis, nörogörüntülemede kendine özgü bulgulardır.[29] Yapılan Positron Emission Tomography (PET) çalışmalarında Aβ birikiminin gösterilebilmesi de amiloid ilişkili serebral küçük damar hastalığı tanısına yardımcı olmaktadır.

Amiloid birikiminin lokasyonuna göre de amiloid ilişkili KDH 2 alt tipe ayırmak mümkündür. Bunlardan ilki kortikal arteriollerde sınırlı olan tip 1 ve leptomeningeal arterlerde ve kortikal arterlerde sınırlı olan tip 2 dir.[30]

2.2.3. Amiloid ilişkisiz serebral küçük damar hastalığı

Sıklıkla HT ile ilişkili olduğundan bu tip genellikle hipertansif arteriopati şeklinde adlandırılmasına karşın aslında etyolojisinde HT, DM gibi vasküler risk faktörlerinin olmasından dolayı altta yatan asıl patoloji aterosklerotik damar patolojisidir.[31] Ayrıca damar düz kas hücrelerinde kollajen tip 3 ün aşırı ekspresyonu ve bazal membran komponenti olan

kollajen tip 4 ün güçlü immün reaktivitesinin amiloid ilişkisiz mikroanjiyopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[32]

Literatüre bakıldığında amiloid ilişkisiz KDH; BCH, bazal gangliyonlarda genişlemiş perivasküler boşluklar, laküner enfarktlar ve intraserebral hemorajilerle ilişkilendirilmiştir.[10]

Amiloid ve amiloid ilişkisiz KDH karşılatırmalı bakıldığında amiloid ilişkililerde 5 μm–2 mm boyutundaki damarlar tutulurken, diğerinde genelde 40–900 μm boyutundaki damarlar tutulmaktadır. Yine amiloid ilişkilide patofizyolojide leptomeningeal ve kortikal küçük damarlarda Aβ birikimi görülürken amiloid ilişkisiz olanda patofizyoloji arterioloskleroz, fibrinoid nekroz ve damar duvar hasarı ile ilişkilidir. İntraserebral hemoraji lokasyonu ve mikrokanama lokasyonları amiloid ilişkili olanda genelde lober kanamalar şeklinde iken diğer grupta derin yerleşimli talamus, bazal ganglion, pons ve serebellumdadır. İki grupta da klinik manifestasyonları geçici fokal nörolojik defisitler, demans, kognitif bozukluklar şeklindedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgusu olan perivasküler boşluklar amiloid ilişkilide genelde sentrum semiovalede görülürken diğer grupta bazal ganglionlarda daha sıklıkla görülür. Ayrıca BCH amiloid ilişkili grupta daha sıklıkla posterior yerleşimli iken diğer grupta spesifik bir yerleşim lokasyonu bulunmamaktadır.[33]

2.2.4. Genetik serebral küçük damar hastalığı

KDH genetik mekanizmalarının aydınlatılması bu hastalığın patofizyolojisinin de aydınlatılmasında önemli yere sahiptir. CADASİL, CARASİL, fabry hastalığı, otozomal resesif arteriyopati gibi genetik tiplerin bu sayede patofizyolojisi ayrıntılı olarak anlaşılmıştır. İlerleyen dönemde de gelişmeler bu hastalıklarda yeni tedavi süreçlerinin keşfi konusunda yardımcı olabilir.

Genetik nedenli KDH olan CADASİL de subkortikal enfarktlar ve lökoensefalopati tablosu vardır. Otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren arteriopati tablosudur. Erişkin yaşta görülen bu tabloda damar duvarında vasküler düz kas hücrelerinin plazma membranında granüler osmofilik madde birikimi görülür. N3ECD geninde yanlış anlamlı mutasyon olması sonucunda sistein kalıntılarında azalma saptanır. Böylelikle NOTCH3ECD birikimine neden olur. Klinik manifestasyonlarına bakıldığında bellek bozuklukları, auralı migren ataklarına

benzer baş ağrıları, depresyon veya psikiyatrik bozukluklar, geçici iskemik ataklar veya inme kliniği ile karşımıza çıkabilir.[34]

Bir diğer tablo ise CARASİL olup bu hastalıkta da CADASİL de olduğu gibi subkortikal enfarktlar,lökoensefalopati ve arteriopati mevcut olup otozomal resesif (OR) kalıtılması ile farklılık gösterir. Erişkin yaşlarda görülen bu hastalıkta damar duvarında hiyalin maddesi birikimi görülür. Bunun sonucunda da internal elastic membranda ayrışma görülür. HTRA1 geninde homozigot mutasyon ile ortaya çıkar. Bu da proteaz enziminin düzgün çalışmasını engelleyerek klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

Klinik manifestasyonları arasında erken başlangıçlı laküner inmeler, hafıza bozuklukları, yürüme bozuklukları vardır.[35]

Erişkin başlangıçlı retinal vaskülopati ile seyreden lökodistrofi tablosu da genetik tipte KDH kategorisindedir. Bu tabloda hücrelerde genetik material birikimine bağlı damar duvarında dejenerasyon olur. TREX1 geninde ekzonükleazları kodlayan gende çerçeve kayması mutasyonları gözlenir. Bu mutasyon aynı zamanda bağıklık sistemini etkileyen mutasyondur. Klinik tabloda görme kaybı, laküner inmeler, demans, nefropati, retinopati, endoteliopati görülebilir.[36]

Kollajen 4 ile ilişkili küçük damar hastalığı, yetişkin yaşta görülen bazal membrane bozukluğu ile giden bir diğer genetik serebral küçük damar hastalığıdır. Kollajen 4 normal şartlarda bazal membrane kollajen yapımına katılmaktadır. Ancak COL4A1 ve COL4A2 genindeki mutasyon sonucunda üretimi bozulur ve vasküler dokuda kırılganlıklar artar. Bunun sonucunda da anjiopati, nefropati, anevrizmalar, kas krampları görülür.[37]

Fabry hastalığında da KDH görülebilmektedir. Fabry hastalığı X bağımlı lizozomal depo hastalığı olarak tanımlanır. Bu hastalık tablosu lizozomal GLA genindeki mutasyonla ortaya çıkar. Bu mutasyon sonucunda ise alfa galaktozidaz A enzim eksikliği görülür Özellikle damar duvarlarında, glomeruler ve tübüler hücrelerde, nöronlarda ve kalp kası hücrelerinde gliko sfingolipidlerin anormal birikimi görülür. Klinikte ise tutulan alan ile ilgili semptomlar görülür. Bunlardan bazıları hipertrofik kardiyomyopati, gastrointestinal disfonksiyon, korneal

distrofi, anjokeratomlar olarak sayılabilir. Serebral dokuda ise laküner enfarkt, KDH, iskemik ve hemorajik inmeler görülebilir.[38]

İncontinentia pigmenti genetik kökenli bir diğer KDH grubunda sayılan hastalık tablosudur. Daha sıklıkla infantile dönemde görülür. Bu hastalıkta NEMO geninde oluşan mutasyon sonucunda beyin dokusunu sulayan arterirollerde hücrelerin kaybı görülür. Daha sıklıkla cilt ve gözlerde etkilenme olur.[39]

2.3. Serebral küçük damar hastalığının patogenezi

KDH patofizyolojisi hala net olarak aydınlatılamamış olsa da etyolojide daha sıklıkla HT, DM gibi vasküler risk faktörleri olduğundan, kan beyin bariyerinde bozukluk ve vasküler geçirgenlikte artış üzerinde durulmaktadır. Endotel disfonksiyonu bir biyobelirteç olarak kullanılabilmektedir.[40 30 41]

Yaygın olarak kabul edilen görüş, ileri yaş ve kronik HT varlığı ile, kan basıncındaki değişikliklere yanıt olarak serebral kan akımında otoregülasyonun bozulması ve bunun sonucunda serebral arteriollerde kompliyansında azalma, kan akış hızında artış gerçekleşir. Bu hemodinamik değişiklikler, kan beyin bariyeri ve serebral endotelde hasara neden olur. Bu da geçirgenlik artışı ile sonuçlanır.[42]

Endotel disfonksiyonu KDH patogenezine katkıda bulunan önemli bir faktör gibi görünmektedir.[24] Endotel disfonksiyonuna bağlı, dolaşımdaki görülen biyobelirteçler KDH'da yüksek bulunmuştur.[41] Kan beyin bariyerinin bileşenleri olan perisitler ve oligodendrositler dahil olmak üzere diğer bileşenlerinin, kan beyin bariyeri stabilizasyonunda önemli yeri olduğu düşünülmektedir. Bu bileşenlerin endotel ile birlikte KDH'da mikrovasküler hasara potansiyel katkıda bulunduğu düşünülmektedir.[43]

Endotel disfonksiyonunun KDH'ya yol açma mekanizması hakkında çeşitli çalışmalar ortaya atılmıştır. Bu çalışmalardan biri serebral hipoperfüzyondur.[44] Bir başka çalışma ise endotel disfonksiyonuna bağlı olarak kan beyin bariyerinde artmış geçirgenliğin beyin parankim lezyonuna yol açtığını göstermektedir.[24]

2.3.1. Endotel disfonksiyonunun biyolojik belirteçleri

KDH tanısı alan hastalarda hastalık kanıtı için kan tetkiklerinde endotel disfonkisiyonu kanıtı olabilecek yüksek düzey biyolojik belirteçler saptanmıştır.

Bunlardan ilki enflamasyon biyobelirteçleridir. Hücre içi adezyon molekülü 1 yüksek ekspresyonu BCH ile ilişkili bulunmuş olup KDH'da endotel disfonksiyonunu desteklediği bildirilmiştir.[45] Bir diğer çalışmada ise matrix metalloproteinaz 9 un BCH ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır.[46] Diğer bazı inflamatuar endotel biyobelirteçleri ve bunların BCH veya laküner enfarktlarla ilişkisi de birçok araştırma tarafından incelenmiştir. Bunlardan bazıları E-selektin, neopterin ve vasküler hücre adezyon molekülünü içerir.[47] Ayrıca, CADASIL hastalarında asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve dolaşımdaki progenitör hücrenin tutarlı ilişkisi gösterilmiştir.[48]

Bir diğer endotelyal disfonksiyon biyobelirteci hiperhomosisteinemidir. Bazı çalışmalarda aterosklerotik damar hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteineminin varlığının KDH'ya ve bilişsel fonksiyonlarda gerilemeye neden olduğunu göstermektedir.[49] Bazı çalışmalar ise hiperhomossiteineminin BCH ve bilişsel fonksiyonların düşük korelasyon da olsa ilişkili olduğu ancak beyin atrofisi ile ilişki kurulamadığını göstermektedir.[50]

Pıhtılaşma faktörlerinden özellikle fibrinojen ve yıkım ürünleri, doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen sistemi tarafından beyin dokusundan temizlenir.[51] Bu nedenle fibrinojen, kan beyin bariyeri bozukluklarında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır.[52] Yapılan bir çalışmada laküner enfarktüs olan hastalarda thrombin-antitrombin değerleri BCH ile ilişkili bulunmuştur.[53]

Serum albumin ve albüminüri tablosu da serebral küçük damar hastalığı biyobelirteci olarak önemli ipuçları vermektedir. Kan beyin bariyeri bozukluklarında ortaya çıkan albumin ekstravazasyonu ileri yaş bireylerde görülebilmektedir. Beyin omurilik sıvı albumin/serum albumin (BOS/SA) oranındaki artış BCH olan hastalarda anlamlı bulunmuştur.[54] Böbrek yetmezlikli hastalarda görülen albüminüriden yola çıkılarak yapılan bir çalışmada incelenilen MRG bulguları ile birlikte sistemik endotelyal hasarın bir göstergesi olarak albüminüri varlığı da KDH biyobelirteci olarak anlamlı bulunmuştur.[55] Yapılan birçok çalışma neticesinde

periferik sistemdeki mikrovasküler hasarı gösteren biyobelirteçlerin, santral mikrovasküler hasarın gösterilmesinde de yararlı olabileceğine dair kanıtlar sunmaktadır.[56]

Aksonal hasarda ortaya çıkan nöroflamentler önce beyin omurilik sıvısında (BOS) daha sonra da kanda artar. Bu da nöronal hasarın gösterilmesinde faydalıdır.[57] Bu yaklaşım serebral küçük damar hastalığında nöroflamentlerin bir biyobelirteç olarak kullanımasının katkı sağlayacağını göstermektedir.[57]

2.4. Serebral küçük damar hastalığında görüntüleme

KDH görüntüleme bulguları genellikle laküner enfarktlar, periventriküler, derin beyaz ve gri cevherde hiperintensiteler, genişlemiş perivasküler boşluklar, mikrokanamalar ve serebral atrofi şeklindedir.[58] Genelde bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve MRG da bulgular saptanabilir. Ancak daha detaylı olarak T2 ve T1 ağırlıklı MRG, Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAİR) kesitler, Susceptibility Weighted Imaging (SWI) kesitleri ve diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde daha detaylı olarak bu bulgular categorize edilebilir.[58]

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, KDH mekanizmalarını anlayabilmemiz konusunda yeni bilgiler sağlamış ve bunun sonucunda hastalığa yönelik proflaksi ve tedavi stratejilerini keşfetmemiz konusunda olanaklar sağlamıştır.[59] Bir ileri teknik olan dinamik kontrastlı MRG, küçük damar hastalığında kan beyin bariyerinin geçirgenliğini ölçmek için de uygulanmıştır.[42] Bu yöntem beyaz cevher geçirgenliğini gösteren geçirgenlik haritalarını detaylandırmak için de kullanılabilir ve serebral küçük damar hastalığı tanısında gelişmiş bir tanı aracı haline gelebilir.

2.5. Serebral küçük damar hastalığına bağlı hastalıklar

KDH'ya bağlı hastalıkları serebral ve serebral olmayan şeklinde incelemek mümkündür. KDH ile ilişkili hastalıklar, Parkinson hastalığı (PH), Alzheimer hastalığı (AH) sayılabilir. Serebral olmayan KDH ise subklinik hipotiroidi, HCV, retinal arter dal tıkanıklığı olup doğrudan veya dolaylı olarak serebral küçük damar hastalığı ile ilişkili sayılabilirler.[10]

2.5.1. Serebral küçük damar hastalığı ile Alzheimer hastalığının ilişkisi

Yapılan bir çok çalışma AH ile KDH ilişkisini göstermiştir. Beyin görüntülemelerinde saptanan laküner enfarktlar, BCH, mikrokanamaların AH ile ilişkili olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur.[60] Ayrıca birçok çalışma, lakünar enfarktüs ile Aβ ve tau patolojisi dahil olmak üzere AH patolojisinin arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Örnek olarak bir çalışmada laküner enfarktüs saptanan AH tanılı hastalar yüksek Aβ42 ve düşük tau'nun saptandığını göstermişlerdir.[10]

Ayrıca, AH'da saptanan mikrokanamaların serebral amiloid anjiopati ile daha yakından ilişkili olduğu saptanmıştır.[61] Başka bir çalışmada, erken dönem AH'da yapılan 7 Tesla MRG'de multiple mikrokanamlar saptandı.[62] BCH ve serebral atrofinin AH ve KDH'da önemli görüntüleme bulguları olduğu da iyi bilinmektedir.[63]

Diğer bir klinik özellik, hem AH'da hem de KDH'da saptanan kognitif yıkım ve demanstır. Bu iki hastalık grubunun patolojisinin kognitif yıkım ve demans açısından hangi mekanizma ile ortaya çıktığı konusunda belirsizlik mevcuttur.[64] Bu yönde yapılan bazı çalışmalarda, KDH tanılı hastalarda amiloid birikiminin, özellikle APOE ε126 taşıyıcı olan grupta daha yüksek seviyede olduğunu göstermektedir. Bu da AH ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki patofizyolojik sinerjiyi düşündürdüğü bildirilmektedir.[65]

Statinlerin KDH'da yararlı olması nedeniyle AH'ya bağlı nörodejenerasyonun tedavisinde rol oynadığı varsayılmaktadır.[60] Tip3 fosfodiesteraz inhibitörü olan silostazolün, sıçanlarda bilateral karotis damar tıkanıklığının neden olduğu beyaz cevher vakuolasyonunu önlediği gösterilmiştir. Silostazol tedavisinin kan beyin bariyerinin geçirgenliğini arttırdığı ve yürüme ve görme bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir. AH'da ek tedavi olarak uygulandığında, bu hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler yarattığı gösterilmiştir.[66]

2.5.2. Serebral küçük damar hastalığı ile Parkinson hastalığının ilişkisi

PH, ileri yaşlarda görülen nörodejeneratif hastalıklar arasında 2. sırada yer almaktadır. İskemik inme prevalans incelemelerine bakıldığında, yeni yapılan çalışmalar AH'nın inmede önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır.[67] KDH, hem frontal hem de parietal lobları

içeren bazal ganglion-talamokortikal yolakları etkileyerek parkinsonun hastalığının, başlangıçta görülen hafif motor bulgularla seyreden tablosunu ortaya çıkarabilmektedir.[68] Bu nedenle, serebral küçük damar hastalığı olan hastalarda erken görüntüleme belirteçleri motor bozukluğu olan hastaların erken teşhisinde çok yararlı olabilir.

BCH ve laküner enfarktların varlığı, parkinsonism ile yakından ilişkili bulunmuştur.[69] KDH, MR bulgularına bakıldığında, raphe nükleus hipoekojenitesi, substantia nigra hiperekojenitesi ve üçüncü ventrikül dilate görünümü gibi bulgular saptanabilir. Bu bulgulardan substantia nigra hiperekojenitesi yürüme bozuklukları ile daha sık ilişkili iken, aynı zamanda ekstrapiramidal bulgular ve kognisyon ile de bağlantılı saptanmıştır. Beyin sapı raphe nucleus hipoekojenitesi daha sıklıkla depresyon ile ilişkili saptanmıştır.[70]

2.5.3. Serebral küçük damar hastalığının kognisyon, demans ve depresyon ile ilişkisi

Yapılan çalışmalarda KDH skorlarına bakıldığında yüksek skorlar bozulmuş kognitif fonksiyon ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ise, hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek küçük damar hastalığı skoru ie birlikte özellikle de yürütücü işlev fonksiyonlarında anlamlı gerileme saptanmıştır.[57 71]

Bir başka görüş ise kognitif etkilenmenin lezyonun lokaliazsyonu ile ilişkili olduğu görüşüdür. Birçok çalışmada, internal kapsül, talamus ve nucleus kaudatus yerleşimli laküner enfarktların, belirgin kognitif bozulmaya yol açtığını ileri sürülmüştür. Bu yönde ortaya konulan kanıtlar, lezyon lokalizasyonunun kognitif fonksiyonlar üzerinde, farklı alanların etkisi hakkında ek bilgi sağlayan lezyon-semptom ilişkisi şeklindedir.[72]

KDH'nın demans riskini artıran bağımsız bir faktörü olduğu bildirilmiştir.[73] BCH ve frontal lob beyaz cevher değişiklikleri KDH demansına katkıda bulunan faktörlerdir.[74] Ayrıca, yüksek serum homosistein düzeylerinin demansın risk faktörlerini öngörme açısından iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır. Bu nedenle, demansın önlenmesinde etkili bir hedef olabileceği bildirilmektedir.[75]

BCH, laküner enfarktüsler ve mikrokanamalar şiddetli depresif semptomlarla ilişkili bulunan çalışmalar mevcuttur.[76] Başka bir çalışmada ise, beyaz cevher bütünlüğündeki bozulma, bu hastalarda depresif semptomlarla doğrudan ilişkili bulunmuştur.[77]

2.5.4. Serebral küçük damar hastalığının epilepsi ile ilişkisi

KDH ve epilepsi arasındaki ilişki henüz net değildir. Bazı çalışmalarda, KDH ile birlikte HT varlığının epilepsi riskini etkileyebileceği düşünülmektedir.[78]

2.5.5. Serebral küçük damar hastalığının serebral olmayan hastalıklar ile ilişkisi

Daha önce de bahsedildiği üzere, subklinik hipotiroidi, ateroskleroz ve iskemik inme riski ile ilişkilidir. Geçici iskemik atak tanısı alan hastalarda, subklinik hipotiroidinin, BCH, mikrokanamalar serebral küçük damar hastalığı yükü ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.[10]

Başka bir çalışmada damar duvar kalınlığının HCV ve HIV enfeksiyonu dahil olmak üzere birçok faktörle korelasyonu incelenmiş ve bunun sonucunda, HIV'in değil, HCV'nin serebrovasküler patolojide bağımsız bir risk faktörü oluşturduğu sonucuna varılmıştır.[79] Ancak bazı çalışmalar bunun tersine HIV'in iskemik inme riskini artırdığı görüşünü ileri sürmektedir.[80] Daha önceki bir başka bulgu ise, BCH ile HIV seropozitifliği olan bireylerin ilişkili olduğunu ileri sürmüştür.[81] Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) alan HIV seropozitivetesi olan hastalarda yapılan çalışmalarda ise, ilaç advers etkileşimi ile ve metabolik anormallikleri indükleyerek, büyük damar aterosklerozu, miyokard enfarktüsü, BCH'ye neden olabildiği ileri sürülmüştür.[82] [81]

Son zamanlarda, retinal arter dal oklüzyonu açısından yapılan tetkikler sonucunda, küçük damar etiyolojisinin retinal arter dal oklüzyonu patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür.[83]

2.6. Homosistein ve Hiperhomosisteinemi

2.6.1. Homosisteinin biyokimyası, moleküler biyolojisi

Homosistein, metiyoninden türetilen nonproteinojenik sülfhidril grubu içeren bir amino asittir ve sistein homoloğudur. Homosistein konsantrasyonu iki yolla düzenlenir. Bunlardan ilki metil transferaz enzimi ile remetilasyonu sonucunda homosisteinin metiyonine dönüştüğü basamaktır. Bu basamakta metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi ile N5-N10 metilen tetrahidrofolattan oluşan N5 metilen tetrahidrofolat kullanılır. Üretilen N5 metilen tetrahidrofolat homosisteinden metiyonin üretiminde kullanılır ve bir metik donörüdür. Bu

remetilasyon basamağında metil transferaz enzimi B12 vitamini ve folik asiti kofaktör olarak kullanır. Metiyonin de bir dizi reaksiyonla önce S-adenozil metiyonine daha sonra da S-adenozil homosisteine dönüşür. Homosisteinin homosisteik aside oksidasyonu, N -metil- d -aspartat (NMDA) reseptörlerinin eksitatör agonisti olduğu için homosisteinin birçok tehlikeli etkisi için potansiyel açıklamalardan biri olabilir.[84]

Bir diğer homosistenin konsatrasyonunu düzenleyen basamak ise sistatyonin sentaz enzimi ile homosisteinin önce sistatyonine, daha sonra da sisteine dönüşmesidir. Bu basamağa transsülfirasyon adı verilir. Burada üretine sistein, en hayati endojen antioksidan olan glutatyonun öncüsüdür.[85] Koenzim olarak B6 vitamini kullanılır.[86]

Özetle: insan vücudunda metiyonin ihtiacı durumunda homosistein, N5-N10 metilen tetrahidrofolat aracılığı remetilasyonla metiyonin açığa çıkar. Yeterli miktarda metiyonin varsa, homosisteinden B6 kofaktörü aracılığı ile sistein yapılır. Bu basakmaların herhangi birinde aksaklık olursa hiperhomosisteinemi tablosu oluşur.[87]

2.6.2. Homosisteinin klinik önemi

İlk olarak, homosistein yüksekliğinin klinik önemi, 1969 yılında, doğumsal homosistein metabolizması bozukluğu olan çocuklarda, idrarda yüksek homosistein konsantrasyonlarının (homosistinüri) vasküler hasarla ilişkili olduğunun vurgulanmasıyla başladı. Geçtiğimiz yıllarda, hiperhomosisteineminin nörotoksisiteye neden olabileceği yaygın olarak gösterildi. Deneysel kanıtlar, yüksek plazma homosistein düzeylerinin, doğrudan toksisite ve vasküler endotelyal hasarı içeren çeşitli mekanizmalarla toksisiteye neden olabileceğini düşündürmektedir.[88]

Yetişkinlerde homosistein yüksekliğinin en sık görülen nedenleri, başta MTHFR olmak üzere, metiyonin sentaz ve sistatyonin beta sentaz gibi homosistein metabolizmasında yer alan genetik enzim eksiklikleri ve folat, vitamin B6 ve B12'nin beslenme eksiklikleridir.[89]

Hiperhomosisteinemi farklı sistemik ve nörolojik hastalıklara neden olabilir. Aslında, hiperhomosisteinemi, sistemik ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Hiperhomosisteinemi, HL, HT, DM ve sigara tüketiminden bağımsız olarak kognitif bozukluk ve inme dahil birçok nörolojik hastalıkta etkisi ortaya konulmuştur.

Bazı araştırmalar homosistein kan seviyesinin artışında sigara kullanımı ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarsi değişikliklerinin rol oynadığı konusunda etkili olduğunu göstermişlerdir.[90]

Homosistein yüksekliklikliklerinin folat ve B12 ile tedavisi ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve inme gelişiminin önlenmesinde etkili görülmektedir. Ancak literatürden elde edilen veriler, homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar ve inme için bir risk faktörü olarak önemi ve hastaların homosistein için rutin olarak taranması gerekip gerekmediği konusunda tartışmalı sonuçlar görülmektedir. Homosistein yüksekliğine bağlı oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, inflamasyon, düz kas hücresi proliferasyonu ve endoplazmik retikulum stresinin ateroskleroz ve inme dahil olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.[88]

Homosistein yüksekliğinin rolü genel klinik uygulamada sıklıkla tartışmalıdır. Hiperhomosisteineminin klinik pratikte önemli olmasından ziyade şu anda tek başına alakalı olmadığı oldukça açık görünmektedir.[91] Yapılan bir çok çalışmada, ileri yaş, plazma folat ve vitamin B12 konsantrasyonları, serum kreatinin düzeyi, alkol tüketimi, diyet faktörü, diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi durumlar yüksek plazma homosistein düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir.

Ayrıca, proteinler, fosfolipitler ve biyojenik aminleri içeren çok sayıda metilasyon reaksiyonunda ve birçok fosfolipidin paketlenmesinde S-adenozil metiyoninin (SAM) tek donör olması nedeniyle, metilasyon reaksiyonları beyinde önemli bir basamaktır. Eğer homosistein basamaklarından birinde bozukluk olur ve homosistein birikimi ile sonuçlanırsa, birçok konjenital nöral tüp defektleri ve merkezi sinir sistemi değişiklikleri ortaya çıkabilir.[92] [93] [94]

Bilindiği gibi B12 ve folat arasında yakın bir ilişki vardır. Klinikte de B12 eksikliği olan hastayı folat ile tedavi etmek veya folat eksikliği olan hastayı B12 ile tedavi etmek nörolojik semptomların kötüleşmesine neden olabilir. İki vitaminin de düzeyleri araştırılarak gerekirse aynı anda tedavi vermek uygun olacaktır.

2.6.3. Klinikte Kabul edilen homosistein değerleri

Genel olarak >15 mikromol/L seviyeleri homosistein yüksekliği olarak tanımlanmaktadır.[88] 15–30 arasındaki seviyeler orta, 30–100 mikromol/L seviyeleri şiddetli hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir. 100 mikromol/L'nin üzerindeki seviyeler ise ölümcül hiperhomosisteinemi olarak kabul edilir.[93]

2.6.4. Homosistein ve Nörodejenerasyon

Homosistein endojen glutamat reseptörlerinin, NMDA reseptörlerinin bir agonistidir.[95] NMDA reseptörlerine bağlanarak kalsiyum akışını artırır. Homosistein NMDA bölgesindeki glisin reseptörünü antagonize ederek nöroprotektiviteyi inhibe eder.[96] Bu açıdan bakıldığında aslında glisin düzeyleri normal olsa bile homosistein yüksekliğinin nörodejenerasyona neden olabileceği düşünülebilir.

Daha yakın zamanlı veriler, homosisteinin etkisinin yeni bir olası mekanizmasının altını çizmektedir. GABA gibi inhibitör nörotransmitterlerle rekabet ederek grup I metabotropik glutamat reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu ve bu şekilde kalsiyum akışının artmasına neden olur.[97]

Homosisteinin BOS'ta yaşlanmayla birlikte arttığı kabul edilmektedir. Ayrıca, bazı çalışmalar AH'ların beyinlerinde homosistein artışı ile Aβ 1-40 birikimi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu göstermektedir.[98] Ayrıca homosistein Aβ 42'nin hücre içi ve hücre dışı birikimini indükleyebilir ve birikimden kaynaklanan zarar etkilerini artırabilir.[99] Aβ çözünür oligomerleri, bir taşıyıcı 3-EAAT3 aracılı sistein alımını inhibe eden ve hiperhomosisteinemiye yol açan DNA metilasyonu ve gen transkripsiyonu ile redoks tepkimelerini değiştirebilir.[100] DNA hipometilasyonu, presenilin genlerinin, özellikle de presenilin 1'i (PS1) düzenleyen genin upregülasyonuna yol açabilir. PS1, beyindeki metilasyon süreciyle sıkı bir şekilde ilişkilidir, ancak her şeyden önce, amiloid perkürsör protein (APP) sentezini destekler. Hiperhomosisteinemi, PS1 genini upregüle eder ve APP'yi arttırır. Bunun sonucunda da amiloid kaskad dizisi active olur.[101] [102]

Nörodejenerasyonda etkisi olan bir diğer protein de tau dur. Metilasyonu SAM'a bağlı olan protein fosfataz metiltransferaz 1 (PPM1), tau proteini için bir fosforilasyon sistemi

görevi gören protein fosfataz metiltransferaz 2A'nın (PP2A) aktivitesini düzenler.[103] Tau hiperfosforilasyonu, mikrotübüllerin toplanmasını engeller ve bunların çökelmesi, nörofibriler yumakların birikmesine neden olur. Dolayısıyla, metilasyoun azalması hiperfosforile tau'yu (P-TAU) arttırır.[88] Yapılan bazı çalışmalarda folik asit eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açarak P-TAU'da %66'lık bir artışa neden olduğu gösterilmiştir.[104]

Ayrıca, hiperhomosisteinemi, m-RNA'nın indüksiyonuna ve C-reaktif proteinin (CRP) ekspresyonuna yol açarak, NMDA reseptörü ekspresyonunun NR1 alt birimini arttırabilir. CRP üretimini uyararak, kombine bir NMDA-ROS-erk1/2/p38-nfKBeta sinyal yolu ile beyni sulayan küçük arterlerin düz kas hücrelerinin artmasına ve damar tonus değişikliklerine neden olur.[105] Bu durumda homosistein sadece ateroskleroza neden olmakla kalmaz, aynı zamanda küçük arterlerin, kan-beyin bariyerinin otoregülasyon yeteneklerini azaltarak nörodejenerasyonu artırabilir.[106]

Bunun yanı sıra muhtemelen hiperhomosisteineminin striatumda dopamin döngüsünde ciddi bir azalmaya neden olabilmesi nedeniyle dopamin D2 reseptörlerinin allosterik antagonisti olduğu gösterilmiştir.[107]

2.6.5. Homosistein, reaktif oksijen radikalleri ve enflamasyon

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada nöroblastom hücrelerinin 80µmol homosisteine maruziyetin, 5 günlük inkübasyon periyodundan sonra hücre ölümünün %80'ine neden olduğu; 40µmol homosisteine maruzietin 5 günlük inkübasyonun ardından %35'lik bir hücre ölümüne neden olduğu görüldü. Hücrenin üç gün boyunca homosisteine maruz kalması, reaktif oksijen radikallerinde (ROS) herhangi bir değişikliğe neden olmadığı, ancak 5 gün boyunca homosisteine maruz kalmanın ise, ROS üretiminde 4.4 katlık bir artışa neden olduğu görüldü. 5 günlük inkübasyonda bax mRNA'da 2 kat ve Bcl-2 mRNA'da 14 kat artış saptandı. 3 günlük inkübasyon ise, siklin D1 mRNA için 2 kat, siklin E1 mRNA için 6 kat ve siklin A1 mRNA için 5 kat artış görüldü.[89]

Bu çalışmada görüldü ki 5 günlük inkübasyondan sonra p21 ve p16 da upregülasyon ve G1 hücre siklus düzenleyicisi olan pRB de %35 lik bir düşüş saptandı. Bu da homosistein maruziyeti sonrası genotoksik bir stress olduğunu gösterdi.

Yüksek homosistein seviyesi durumlarında endotel hücreleri bir savunma mekanizması olarak damar duvarını koruyan S-nitröz homosistein üretimini indüklemek için nitrik oksit üretir. Kronik homosistein maruziyeti sonucunda nitrik oksit üretimi yavaşlar ve damar endoteli etkiye açık hale gelir.[108] Ayrıca CRP ve sisteinil lökotrienlerdeki artış, damar düz kas hücrelerinin uyarılmasına, vazokonstriksiyona ve enflamatuar yanıtın artmasına neden olur. Bunu da HMG-CoA redüktaz aktivitesindeki artışla yapmaktadır.[109]

Homosisteinin ortamdan uzaklaştırılmasına aracılık eden metiyonin sentaz aktivitesi, oksidatif stres sürecinde hücrelerin redoks potansiyeline bağlıdır.[110] Sistatyonin beta sentaz enzim aktivitesinin bozulması, redoks tepkimelerinin değişmesine neden olur.[110] Endotel hasarına, trans sülfürasyon işlemi sırasında oluşan öncüllerden biri olan hidrojen sülfür (H2S) aracılık eder.[111] Redoks sisteminin bozulması lipid peroksidasyonu bozar.[112] Vasküler endotel, vasküler tonu korumak için vazoaktif maddeler üreten ve dokulara kan akışını düzenleyen dinamik hücre tabakasıdır ve bunu da ön planda nitrik oksit sağlar.[113]

Hiperhomosisteineminin neden olduğu reaktif oksijen radikalleri, redoks tepkimelerini tetikleyen NO üretimini ve biyoyararlanımını azaltır. Hiperhomosisteinemi sırasında bozulmuş NO üretimi, asimetrik dimetilarginin (ADMA) birikimine neden olan dimetilarginin dimetilaminohidrolazın (DDAH) inhibisyonu nedeniyle de meydana gelebilir.[114] Bu nedenle homosistein, inflamasyon kaskadı ile reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve nitrik oksidin deaktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir.[112]

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), argininden nitrik oksit oluşumunu katalize eden enzim olan endojen nitrik oksit sentazın endojen bir inhibitörüdür. Homosisteine benzer şekilde, ADMA da endotel disfonksiyonu ile ilişkili önemli bir faktördür. ADMA'nın plazma seviyelerinin, plazma homosistein seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Homosistein ve ADMA seviyelerinin düşürülmesi, aterosklerozu azaltıp aterotrombotik hastalıkları önlediği görünmektedir.[115]

2.6.6. Hiperhomosisteinemi ve Serebrovasküler Hastalıklar ile ilişkisi

Hiperhomosisteinemi endotel disfonksiyonu, böbrek ve kognitif işlevlerde bozulma gibi yaşa bağlı değişikliklerin gelişimine katkıda bulunur. Genel popülasyonun %5-7'sinde artmış homosistein seviyeleri görülmektedir.[116]

Hiperhomosisteinemi, stabil ve akut koroner hastalığı olan hastalarda kötü gidişin bağımsız bir belirleyicisi olarak saptanmaktadır. İnme ve hiperhomosisteinemi saptanan hastalarda, erken nörolojik kötüleşme, uzun dönem ölüm ve işlev kaybı açısından yüksek risk göstermektedir. Sonuç olarak hiperhomosisteinemi, inme ve koroner kalp hastalığının şiddeti için bağımsız bir risk faktörüdür.[117]

Benzer veriler başka çalışmada da bildirilmiştir. Daha yüksek homosistein seviyeleri, akut iskemik inmede erken nörolojik kötüleşme ile ilişkilidir; Erken nörolojik kötüleşme, yatıştan sonraki ilk hafta içinde NIHSS motor bulgularda ≥1 puan veya toplam skorda ≥2 puan artış olarak tanımlanır. Ayrıca, artan homosistein seviyeleri ile erken nörolojik kötüleşme riski artmakta, bu da toplum için zaten yüksek olan inme yükünü daha da kötüleştirmektedir.[118]

Yapılan bir çalışmada iskemik inmenin akut fazında yüksek homosistein düzeylerinin, inmeden 48 ay sonra ölüm riskinde artışı ve mortaliteyi önemli ölçüde öngördüğünü göstermektedir. Ayrıca total homosistein düzeyleri ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişkinin sadece büyük arter aterosklerozu inme alt tipi olan hastalarda anlamlı olduğu, küçük damar inme alt tipinde ise anlamlı olmadığı görüldü. Bir inmenin akut fazında yükselmiş homosistein düzeylerinin, büyük damar inmelerinde, küçük damar inmelerine kıyasla daha zararlı olabileceğini veya homosistein düzeylerinin büyük damar inmelerinde arttığını, ancak ciddi ve minör küçük damar inmelerinde değişmeden kaldığını öne sürmektedir.[8]

Yüksek plazma homosistein seviyeleri aynı zamanda intraserebral hemoraji ile de ilişkilidir. Özellikle hematom hacmi arasında kesin bir bağlantı olduğu, kanama sonrası mortalite ve kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada talamik kanamlarda homosistein düzeyleri ile hematom hacimleri arasında bir ilişki olduğunu, ancak lober veya infratentoryal kanamalarda böyle bir ilişki olmadığı bildirmiştir.[119]

Ayrıca sinüs venöz tromboz (SVT) gibi diğer farklı serebrovasküler hastalıklarda da yüksek homosistein düzeyleri görülebilir. SVT de protein C, protein S, antitrombin III, faktör V Leiden mutasyonu ve hiperhomosisteinemi yaygındır.[120]

2.6.7. Klinik uygulamada homosisteinin yeri

Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmalardan birinde, demansı olan hastalarda vitamin B12 değerleri ile kognitif ve nöropsikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki incelendi ancak sonuçlar yetersiz görüldü.[121] B12 vitamin takviyesinin, demansı olan hastalarda kognisyonu iyileştirmedeki etkinliğini belgeleyen birçok farklı çalışma da mevcut.[122]

Başka bir çalışma ise, B12 vitamini tedavisinin, kognitif bozukluğu olan hastalarda frontal lob ve dil işlevini iyileştirebileceğini, ancak demansı nadiren tersine çevirdiğini gösterdi.[123]

B12 vitamini ve folik asidin kombine düşüklüğünün rolünü dikkate alan çalışmalar dikkate alındığında demansı olmayan yaşlı insanlarda ne B12 vitamini düşüklüğünün ne de tek başına folatın önemli olmadığı gösterilmiştir. Ancak AH gelişme riskini etkilediği görüldü.[124] Bir diğer çalışmada ise normal B12 vitamini ve folat seviyelerine sahip bireyler karşılaştırıldığında, bu vitaminlerin düşük olduğu saptanan yaşlı hastaların AH riskinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.[125] Bir çalışmada vitamin B12 ve folik asit takviyesi yapılan AH'ların iyileşmediğini, ancak nöropsikolojik testte daha iyi performans gösterdiklerini gözlemlenmiştir.[126]

Sonuç olarak hiperhomosisteineminin nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından etkisi hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda etkin gibi görünse de hiperhomosisteinemi saptanan hastalarda yapılan vitamin takviyelerinin kimde ne derece fayda sağladığı net olarak ispatlanamamıştır. Kognitif bozukluk ve demansta hiperhomosisteinemi ele alındığında çoğu çalışma, hiperfosforile tau ve Aβ nın etkilerini artırdığını kanıtlamıştır. Hiperhomosisteinemi; hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara içme gibi uzun süredir bilinen faktörlerden bağımsız olarak hem iskemik inme, hem hemorajik inme hem de intrakraniyal kanama insidansı ile ilişkilidir. Homosistein şuan tüm kısıtlılıklarıyla ve kesin yararı olup olmadığı kanıtlanamadan bir biyobelirteç olarak varlığını

devam ettirmektedir. Bu nedenle, hiperhomosisteineminin inme ve demans gelişimindeki kesin rolü, karmaşık mekanizmasını daha detaylı inceleyerek ve daha büyük ölçekli klinik çalışmalarda değerlendirerek ortaya konulması gerekmektedir.[88]

2.7. Kognitif durumun değerlendirilmesi

2.7.1. Kognisyon nedir

İnsanlar çevre ile durmaksızın etkileşim halindedir. Bu etkileşimin insan zihninde algılanması ve var olan bilgilerine, duygularına, düşüncelerine göre yorumlanabilmesine kognisyon adı verilir. Bu zihinsel algılanamadaki yıkım tablosuna kognitif bozukluk denir.

Bilişsel bozulma ileri yaşlarda oldukça yaygındır ve yaş ilerledikçe artmaya devam eder.[127] Dünya genelinde demansın 60'lı yaşlardaki insanların %1,8'ini, 70'li yaşlarındaki insanların %5,1'ini, 80'li yaşlarındaki insanların %15,1'ini ve 90'lı yaşlarındaki insanların %35,7'sini etkilediği tahmin edilmektedir.[128] Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin 2011 Davranışsal Risk Faktörü Gözetim anketini kullanarak yaptığı bir araştırma, 60 yaş ve üzerindeki katılımcıların %12,7'sinin bir önceki yıla göre daha fazla hafıza kaybı ve kafa karışıklığı yaşadıklarını ortaya koydu.[129] İlerleyen yaş ana risk faktörüdür ve dünya nüfusunun yaşlanması ve etkili tedavilerin olmaması nedeniyle, 2018'de dünya çapında 50 milyon olarak tahmin edilen etkilenen bireylerin sayısının 2050'ye kadar üç katına çıkması ve 4 trilyon dolara yaklaşan bir maliyete ulaşabileceği tahmin edilmektedir.[130]

Kognitif bozukluk ve demans bulguları 3 ana cardinal başlık altında incelenebilir. Bunlar sırası ile; kognisyon, davranışsal belirtiler ve işlevsel bozukluklardır. Kognitif fonksiyonları değerlendiriken kişinin, bellek, dikkat, dil, görsel mekansal işlevler, yürütücü işlevler, praksis ve gnosis ele alınır. Davranışsal beliritlerde ise kişilik değişiklikleri, duygudurum bozuklukları, algı bozuklukları, düşünce bozuklukları ele alınr. Son olarak işlevsel bozukluklarda ise günlük yaşam aktiviteleri ve özbakım vardır.

2.7.2. Hafif bilişsel bozukluk

Hafif bilişsel bozukluk veya hafif nörobilişsel bozukluk , normal yaşlanma ile bunama arasında bir ara durumdur.[127] Bu durum, çoğunlukla AH demansına ilerleyebilir.[127] 60 yaşından büyüklerde hafif kognitif bozukluk prevalansı yaklaşık %6,7 ile %25,2 arasındadır.

Yaş ve eğitim düzeyi düştükçe bu oran daha fazla artar. Erkeklerde daha sık görülür.[131] Prevalans farklılıkları genellikle yapılan çoğu çalışmada kullanılan hafif kognitif bozukluk tanımlarındaki farklılıklar nedeniyledir. Önceden hafif kognitif bozukluk, esas olarak amneziye odaklanıyorken, daha sonraları ise amnestik olmayan ya da amnestik olan şeklinde bir tanım içeriyor.[127] Demansa ilerlemenin yıllık oranı yaklaşık %5 ila %17'dir.

2.7.3. Kognitif fonksiyonları değerlendirme testleri

İleri yaşlı bireylerde sadece fiziksel değil, emosyonel, bilişsel fonksiyonlarda da gerileme meydana gelir. Gerileyen kognisyonu kantitatif değerlendirme amacı ile birden fazla test geliştiirlmiştir. Bunlar arasında Standardize Minimental Test (SMMT), Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA), Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi (ACE), Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Taraması Testi (Q MCI), Saat Çizme Testi sayılabilir.

2.7.4. Standardize minimental test

İlk olarak Folstein ve arkadaşları tarafından 1975 yılında geliştirilen test olup günümüzde dahi en yaygın olarak kullanılan mental durum değerlendirme testidir. Klinik sendromların ayırıcı tanısı açısından kısıtlı bir test olsa da kısa kullanışlı ve standardize olması nedeni ile kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde sıkça kullanılır. Bu test kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlar tarafından kolayca yaklaşık 10 dk da yapılabilir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere 5 başlık değerlendirilir ve toplam puan 30 üzerinden değerlendirilir. Test sonucunu değerlendirirkken 24-30 puan arası normal, 20-23 arası hafif evre, 10-19 arası orta evre, 0-9 puan arası ise ileri evre demans olarak kabul edilmektedir.[132] Uygulama esnasında esnek bir uygulama şekli olduğundan uygulayıcılar sıklıkla subjektif yöntemlere başvururlar. Bu nedenle testin güvenilirliği düşmektedir. Türkçeye uyarlandığında kayıt hafızası ve hatırlama bölümündeki 3 kelime ‘masa, bayrak, elbise’ şeklinde standardize edilmiştir. Yine aynı şekilde tekrar bölümünde olan cümle ise ‘eğer ve fakat istemiyorum’ şeklinde standardize edilmiştir.[132]

2.7.5. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi

İlk olarak nasreddine ve arkadaşları tarafından 2005 yılında tanımlanan bu test Minimental test gibi kognitif fonksiyonları pratik bir şekilde değerlendirebilmektedir. Hatta

Minimental testin kısıtlılıklarından da üstesinden gelebilmektedir. Kognitif fonksiyonları değerlendirmede daha hassas bir testtir.

Bu testte çeşitli kognitif işlevlerin değerlendirilmesi mümkündür. Bunlar; kısa süreli bellek, yürütücü işlevler, görsel uzaysal işlevler, dil, dikkat, konsantrasyon ve çalışma belleği, zaman ve mekan oryantasyonudur. 30 puan üzerinden hesaplanan bu testte 21 ve üzeri puanlar normal Kabul edilmektedir.[133]

2.7.6. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Testi

SMMT'nin kısıtlılıkları yeni bir kognitif test ihtiyacı doğurduğundan Mioshi ve arkadaşları tarafından Addenbrooke kognitif testi ortaya atılmıştır. Dikkat ve yönelim, bellek, sözel akıcılık, dil ve görsel uzaysal işlevleri barındıran 5 bölümden ve 26 maddeden oluşmaktadır. Toplam puan 100 üzerinden değerlendirilir.[134] 2000 yılında çıkan ilk versiyonunda demans tanısı ve AH'nın Frontotemporal Demanstan ayrımını yapma konusunda daha üstün bulunmuştur. Yıllar geçtikçe yeniden revize edilerek ACE-R şeklinde yeniden oluşturulmuştur.[135]

2.7.7. Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Tarama Testi

Bu test, AB cognitive screen 135 (ABCS 135) in değiştirilmiş bir versiyonudur. Özellikle hafif kognitif bozukluğu, normal kognisyondan ayırt etmekte oldukça sensitif bulunmuştur.[136] Total skor 100 puan üzerinden hesaplanır. Gecikmiş hafıza, sözel hafıza ve sözel akıcılığa daha fazla önem verir. Q MCI'nin altı alanı vardır. Her biri 1 dakika içinde değerlendirilen beş yönelim alanı (ülke, yıl, ay, gün ve tarih), beş kayıt alanı ve bir saat çizim testi. Ayrıca bir hatırlama bölümü (20 saniyelik), bir sözel akıcılık testi (60 saniyelik), uygulama için 30 saniye ve yanıt için 30 saniyelik mantıksal bellek testi vardır. 5 dakikada kolayca uygulanabilir.[136]

Bu testin türkçeye uyarlanması 2017 yılında Yavuz ve arkadaşları tarafından Hızlı Hafif Kognitif Bozukluk Taraması-Türkçe versiyonu (Q MCI-TR) olarak düzenlendi. Türk toplumunda demans ve hafif kognitif bozukluğu birbirinden ayırmak için oldukça etkili olduğu belirtilmiştir.[137] Bu testlerle yapılan çalışmalara bakıldığında özellikle 75 yaş ve üzerinde,

kognisyon değerlendirimelerinde daha hassas olduğunu ancak diğer testlerle yine de karşılaştırılması gerektiği bildirilmektedir.[136]

Genel olarak bu testlerde göz önünde bulundurulması gereken şey; yaş, eğitim düzeyi ve cinsiyet parametrelerinin sonuca etki edebileceğinden, karşılaştırmalı gruplarda bu parametrelerin birbirine paralel düzeyde olması gerektiğidir.[138]

2.7.8. Saat Çizme Testi

Çok basit hızlıca uygulanablen bir testtir. Erken dönemde kognitif yıkım varlığı konusunda bilgi verebilir. Basitte kişiye boş bir kağıda daire şeklinde analog bir saat çizmesi ve istenilen saat diliminin akrep ve yelkovanıyla birlikte gösterilmesi istenir.[139]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza etik kurulu onayı alındıktan sonra 01.03.2022 tarihinden itibaren Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniğine başvuran hastalar alınmıştır. Hastalardan öncelikle çalışmaya katabilmek için detaylı aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Prospektif olarak yaptığımız çalışmamıza vaka grubuna kranial MR görüntülemelerinde yeni tanı almış küçük damar hastalığı olan 20-70 yaş arası, bilinç durumu minimental test yapmaya uygun, görüntüleme kalitesi beyin volüm ölçümü yapmaya elverişli, homosistein düzeyleri uygun bakılmış (sabah açlığında) hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise kranial MRG normal olan hastalar dahil edilmiştir.

Vaka ve kontrol grubuna tanı almış ve tedavi almakta olduğu primer demansın olan (AH, v.s.), doğal seyrinde demansla seyreden ek hastalığı olan (PH, PH plus v.s.) ve homosistein

düzeyi uygun bakılmamış hastalar dahil edilmemiş olup yaş, cinsiyet ve eğitim durumu açısından hastalar rastgele seçilmiştir.

Tüm bu kriterlerimize uygun olan 103 tane vaka grubu, 103 tane de kontrol grubu olmak üzere toplam 206 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği

1.5 T MRG cihazı (Signa HDxt; GE, USA) ve beyin koili kullanıldı. Çekim parametreleri sagital planda T1A, aksiyal ve koronal planda T2A, aksiyal planda T2 FLAIR, aksiyal planda Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ve Apparent Diffusion Coefficient (ADC) görüntüler, aksiyal planda SWI görüntüler içermektedir. Aksiyal T2 FLAIR görüntülerde matriks boyutu 288x192, TR: 6050, TE: 86, interslice gap 0,5 NEX 1 olacak şekilde incelemeler yapılmıştır.

3.3. Değerlendirme Parametreleri

Hasta grubumuz kranial MRG'de yeni tanı almış KDH saptanan hastalar (vaka grubu) ve görüntülemeleri normal saptanan hastalar (kontrol grubu) olarak ikiye ayrılmıştır.

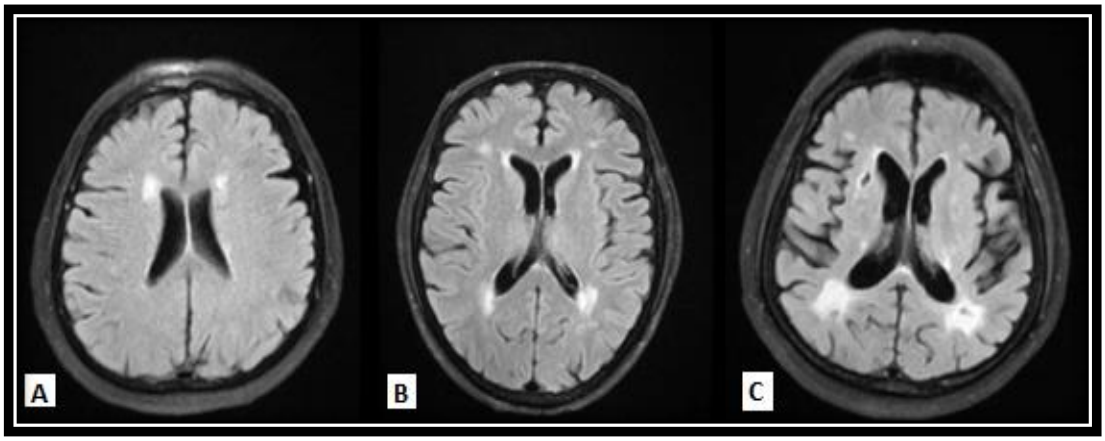
KDH nedenleri arasında en sık saptanan vasküler nedenler olduğundan karşılaştırma yapabilmek için her iki grubun da HT, DM, HL, alkol ve sigara kullanımı not edilmiştir. Laboratuvar parametreleri olarak her iki grubun da homsistein, B12 ve folik asit, kreatinin, LDL ve HbA1c değerleri kayıt edilmiştir. Homossitein ölçümü sabah açlığında alınan kanlardan LC-MS/MS (Tandem MS) yöntemi ile ölçülmüştür. Homosistein >15 mikromol/L değerleri hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmiştir. Küçük damar hastalığı tanısından ne kadar süre içerisinde homosistein değerlerine bakıldığı kayıt altına alınmştır.

Son 3 ay içerisinde B12 ve folik asit kullanımı olan hastalar dışlanmıştır. Kognitif değerlendirmeler için SMMT kullanılmıştır. Yürütücü işlevleri değerlendirmek için ise sözel akıcılık testlerinden kategorik (hayvan, meyve çifti) ve leksikal (K-A-S) akıcılık testleri kullanılmıştır. Sözel akıcılık testlerinin değerlendirilmesi için daha önce Tumaç (1997) tarafından yapılan ve Türkiye normlarının saptandığı veriler kullanılmıştır.[140] Eğitim düzeyleri 8 yıl ve daha az eğitim görenler düşük eğitim düzeyi, 9-12 yıl eğitim görenleri orta eğitim düzeyi ve 12 seneden daha fazla eğitim görenleri ise yüksek eğitim düzeyi olarak

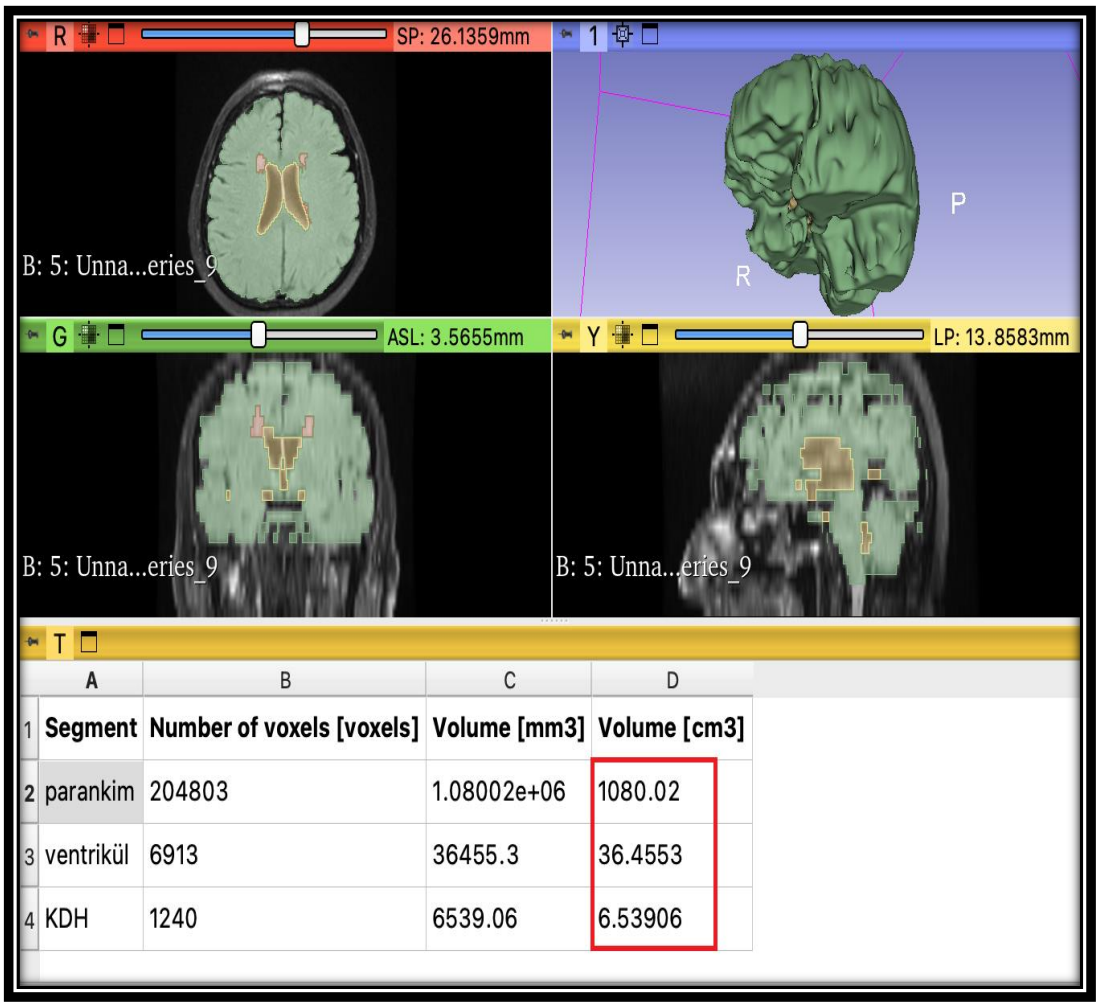
sınıflandırılmıştır. 20-31 yaş arası genç yaş, 32-49 yaş arası orta yaş ve 50-70 yaş arası ileri yaş olarak yaş gruplarına ayrılmıştır.

KDH şiddet değerlendirmesi fazekas skalası kullanılarak yapılmıştır (Şekil 1). Beyin volümleri ve ayrıca küçük damar hastalığı volümleri de ölçülmüş olup bu ölçüm işlemi 3D Slicer (http://www.slicer.org, versiyon 4.11) isimli ücretsiz yazılım kullanılarak yapılmıştır (Şekil 2). Ölçümler aksiyal planda elde edilen T2 FLAIR kesitler üzerinden yapılmıştır. Tüm bu değişkenler kontrol grubu için de değerlendirilmiş olup kontrol grubunda KDH olmadığından sadece beyin volüm ölçümü yapılmıştır.

Elde ettiğimiz tüm parametreler ile vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapılmış olup homosistein düzeylerinin beyin volümüne, KDH şiddetine, kognitif fonksiyonlara etkisine bakılmıştır.



Şekil 1. *FLAIR incelemede Fazekas sınıflandırılması A: Fazekas 1, B: Fazekas 2, C: Fazekas 3*



	A	B	C	D
1	Segment	Number of voxels [voxels]	Volume [mm3]	Volume [cm3]
2	parankim	204803	1.08002e+06	1080.02
3	ventrikül	6913	36455.3	36.4553
4	KDH	1240	6539.06	6.53906

***Şekil 2**. T2 FLAİR aksiyal plandaki kesitlerde 3D slicer programı ile örnek volüm ölçümü*

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır.

Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-$\chi 2$" çapraz tabloları kullanılmıştır. Hastalık riskini ve hastalarda patolojik olma durumunu etkileyen faktörlerin belirlenmesinde "Binary Lojistik Regresyon analizi: Backward LR modeli" kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler ve Hasta Populasyonu

Çalışmamızda seçtiğimiz vaka ve kontrol gruplarının demografik özelliklerine bakıldığında, her iki grup da 20-70 yaş arasındaki bireylerden seçilmiş olup vaka grubunun yaş ortalaması 60,71±8,07 yıl olarak saptandı. Kontrol grubunun ise 42,06±12,58 yıl idi. Vaka grubunda 55 erkek, 48 kadın olmak üzere 103 kişi; kontrol grubunda ise 58 erkek, 45 kadın olmak üzere 103 kişi seçildi. Toplam 206 kişi çalışmaya dahil edildi (Tablo 1)

Eğitim düzeylerine bakıldığında vaka grubunda 8 yıl ve daha az okuyan kişi sayısı 65, 9-12 yıl arası okuyan 38 kişi olarak saptandı. 12 yıl üstünde okuyan yoktu. Kontrol grubunda ise 8 yıl ve daha az okuyan kişi sayısı 56 olup, 9-12 yıl arasında okuyan kişi sayısı 46 idi, Sadece 1 kişi 12 yıl ve üstü eğitim görmüştü (Tablo 1)

Vaka grubunda 99 kişi alkol almadığını belirtirken sadece 4 kişi alkol aldığını belirtmiştir. Kontrol grubunda ise 101 kişi alkol almıyorken sadece 2 kişi alkol almaktaydı. Vaka grubunda 73 kişide HT, 43 kişide DM ve 65 kişide HL mevcuttu. Bu değerler kontrol grubunda sırası ile 30 kişide HT varlığı, 15 kişide DM varlığı ve 23 kişide HL varlığı şeklinde idi (Tablo 1)

4.2. Vaka-Kontrol Grubu Karşılaştırmalı Veriler

Çalışmamızda saptadığımız vaka ve kontrol gruplarının karşılatırmalı verileri Tablo 1 de özetlenmiştir (Tablo 1)

Tablo 1. *Gruplar ile bazı özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi*

Değişken	**Hasta (n=103)**		**Kontrol (n=103)**		**İstatistiksel analiz* Olasılık**
	n	**%**	**n**	**%**	
Cinsiyet					
Erkek	55	53,4	58	56,3	χ^2=0,176
Kadın	48	46,6	45	43,7	p=0,674
Alkol kullanımı					
Kullanmıyor	99	96,1	101	98,1	χ^2=0,687
Kullanıyor	4	3,9	2	1,9	p=0,407
Eğitim düzeyi					
≤8 yıl	65	63,1	56	54,4	χ^2=2,431
9-12 yıl	38	36,9	46	44,6	p=0,297
>12 yıl	-	-	1	1,0	
HT varlığı					
Var	73	70,9	30	29,1	χ^2=35,903
Yok	30	29,1	73	70,9	**p<0,001**
DM varlığı					
Var	43	41,7	15	14,6	χ^2=18,815
Yok	60	58,3	88	85,4	**p<0,001**
HL varlığı					
Var	65	63,1	23	22,3	χ^2=34,995
Yok	38	36,9	80	77,7	**p<0,001**

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

Gruplar arasında cinsiyet, alkol kullanımı ve eğitim süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Gruplar arasında HT varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=35,903; p<0,001). Vaka grubundaki 73 kişinin (%70,9) HT olduğu, kontrol grubundaki 73

kişide (%70,9) HT olmadığı belirlenmiştir. Vaka grubundakilerde ağırlıklı olarak HT olduğu, kontrol grubundakilerde ise ağırlıklı olarak HT olmadığı belirlenmiştir.

Gruplar arasında DM varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=18,815; p<0,001). Vaka grubundaki 43 kişinin (%41,7) DM olduğu, kontrol grubundaki 88 kişide (%85,4) DM olmadığı belirlenmiştir. DM olanların ağırlıklı olarak hasta grubunda olduğu, DM olmayanların ise ağırlıklı olarak kontrol grubunda olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında HL varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=34,995; p<0,001). Hasta grubundaki 65 kişinin (%63,1) HL olduğu, kontrol grubundaki 80 kişide (%77,7) HL olmadığı belirlenmiştir. Hasta grubundakilerde ağırlıklı olarak HL olduğu, kontrol grubundakilerde ise ağırlıklı olarak HL olmadığı belirlenmiştir.

4.3. Vaka ve kontrol grubu arasında yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi

Literatürde frontal hasarı göstermek için pek çok yürütücü işlev testleri kullanılmaktadır. Yaptığımız bu çalışmada K,A,S harfleri ile başlayan kelimeleri saydırma, meyve-isim çifti saydırma ve hayvan ismi saydırma testleri kullanıldı. 1 dakika boyunca K,A ve S harfi ile başlayan kelimeleri sayma, bir meyve bir insan ismi sayma ve 1 dakika boyunca hayvan ismi saydırılarak yapılmıştır. Bu testler hem vaka grubuna (Tablo 2) hem de kontrol grubuna uygulanmıştır (Tablo 3)

Vaka grubunda meyve-isim çifti sayma testinde orta yaş grubunda, düşük ve orta eğitimliler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Vaka grubunda orta yaş hastaların K,A,S testinde düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,002). Düşük eğitim düzeyi olan hastalar 15,16±3,65 sayabilirken, orta eğitim düzeyi olan hastalar 22,67±2,25 saydıkları görülmüş olup orta düzey eğitimi olanlar anlamlı derecede daha yüksektir.

Vaka grubunda orta yaş hastaların hayvan ismi sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,049). Düşük eğitimliler 23,16±3,92 sayabilirken orta eğitimliler 29,00±5,06 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Vaka grubunda ileri yaş hastaların K,A,S testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001). Düşük eğitimliler 11,97±4,23 sayabilirken orta eğitimliler 15,40±3,70 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Vaka grubunda ileri yaş hastaların meyve-isim çifti sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001). Düşük eğitimliler 15,97±4,27 sayabilirken orta eğitimliler 20,06±4,56 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Vaka grubunda ileri yaş hastaların hayvan ismi sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001). Düşük eğitimliler 17,17±4,70 sayabilirken orta eğitimliler 21,47±5,03 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 2. *Vaka grubunda eğitim sürelerine göre K,A,S, meyve-isim çifti ve hayvan ismi skorlarının karşılaştırılması*

Hasta (n=103)		**Skor**		**İstatistiksel analiz* Olasılık**
		$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	
Orta yaş				
K,A,S	8 yıl ve altı (n=6)	15,16±3,65	16,0 [6,3]	t=-4,279
	8-12 yıl (n=6)	22,67±2,25	23,0 [5,0]	**p=0,002**
Meyve-isim çifti	8 yıl ve altı (n=6)	10,83±2,58	10,0 [2,5]	Z=-1,864
	8-12 yıl (n=6)	13,75±1,75	14,2 [2,2]	p=0,062
Hayvan ismi	8 yıl ve altı (n=6)	23,16±3,92	22,0 [5,8]	t=-2,323
	8-12 yıl (n=6)	29,00±5,06	29,5 [6,8]	**p=0,049**
İleri yaş				
K,A,S	8 yıl ve altı (n=59)	11,97±4,23	11,0 [6,0]	Z=-3,908
	8-12 yıl (n=32)	15,40±3,70	15,0 [5,8]	**p<0,001**
Meyve-isim çifti	8 yıl ve altı (n=59)	15,97±4,27	15,0 [6,0]	t=-4,267
	8-12 yıl (n=32)	20,06±4,56	20,0 [6,0]	**p<0,001**

Hayvan ismi	8 yıl ve altı (n=59)	17,17±4,70	17,0 [6,0]	t=-4,058
	8-12 yıl (n=32)	21,47±5,03	22,5 [6,8]	**p<0,001**

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Kontrol grubunda genç yaş bireylerin K,A,S testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,018). Düşük eğitimliler 14,25±4,27 sayabilirken orta eğitimliler 21,31±4,96 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubunda genç yaş bireylerin meyve-isim çifti sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,042). Düşük eğitimliler 10,87±2,7 sayabilirken orta eğitimliler 14,3±2,76 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubunda genç yaş bireylerin hayvan ismi sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,049). Düşük eğitimliler 25,00±3,56 sayabilirken orta eğitimliler 29,38±4,50 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubunda orta yaş bireylerin K,A,S testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Kontrol grubunda orta yaş bireylerin meyve-isim çifti sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,009). Düşük eğitimliler 9,45±2,40 sayabilirken orta eğitimliler 11,62±2,63 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubunda orta yaş bireylerin hayvan ismi sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,018). Düşük eğitimliler 20,42±5,88 sayabilirken orta eğitimliler 24,60±6,23 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 3. *Kontrol grubunda eğitim sürelerine göre K,A,S, meyve-isim çifti ve hayvan ismi skorları karşılaştırılması*

Kontrol (n=103)		**Skor**		**İstatistiksel analiz* Olasılık**
		$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	
Genç yaş				
K,A,S	8 yıl ve altı (n=4)	14,25±4,27	16,0 [7,3]	t=-2,603
	8-12 yıl (n=16)	21,31±4,96	20,5 [6,5]	**p=0,018**
	12 yıldan fazla (n=1)	-	-	
Meyve-isim çifti	8 yıl ve altı (n=4)	10,87±2,7	10,5 [5,1]	Z=-2,038
	8-12 yıl (n=16)	14,3±2,76	15,2 [3,4]	**p=0,042**
	12 yıldan fazla (n=1)	-	-	
Hayvan ismi	8 yıl ve altı (n=4)	25,00±3,56	24,0 [6,5]	Z=-1,968
	8-12 yıl (n=16)	29,38±4,50	30,0 [5,8]	**p=0,049**
	12 yıldan fazla (n=1)	-	-	
Orta yaş				t=-1,366
K,A,S	8 yıl ve altı (n=33)	13,79±4,87	13,0 [8,0]	p=0,178
	8-12 yıl (n=20)	15,60±4,35	17,0 [6,0]	
Meyve-isim çifti	8 yıl ve altı (n=33)	9,45±2,40	10,0 [4,5]	Z=-2,617
	8-12 yıl (n=20)	11,62±2,63	12,5 [5,7]	**p=0,009**
Hayvan ismi	8 yıl ve altı (n=33)	20,42±5,88	20,0 [8,0]	t=-2,450
	8-12 yıl (n=20)	24,60±6,23	25,0 [10,0]	**p=0,018**
İleri yaş				
K,A,S	8 yıl ve altı (n=19)	11,63±3,76	11,0 [3,0]	t=-4,168
	8-12 yıl (n=10)	17,40±3,06	17,0 [4,8]	**p<0,001**
Meyve-isim çifti	8 yıl ve altı (n=19)	8,8±1,55	8,5 [2,0]	t=-3,930
	8-12 yıl (n=10)	12,4±2,65	12,5 [4,2]	**p<0,001**
Hayvan ismi	8 yıl ve altı (n=19)	17,94±4,48	17,0 [6,0]	t=-4,320
	8-12 yıl (n=10)	26,50±6,08	28,0 [11,8]	**p<0,001**

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Kontrol grubunda ileri yaş bireylerin K,A,S testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Düşük eğitimliler 11,63±3,76 sayabilirken orta eğitimliler 17,40±3,06 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubunda ileri yaş bireylerin meyve-isim çifti sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Düşük eğitimliler 8,8±1,55 sayabilirken orta eğitimliler 12,4±2,65 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir.

Kontrol grubunda ileri yaş bireylerin hayvan ismi sayma testine bakıldığında düşük eğitimliler ile orta eğitimliler arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir ($p<0,001$). Düşük eğitimliler 17,94±4,48 sayabilirken orta eğitimliler 26,50±6,08 sayabilmiş olup orta eğitimlilerde anlamlı derecede daha yüksektir

4.4. Vaka-Kontrol grubları arasında bazı niceliksel verilerin karşılaştırması

Her iki grup arasındaki bazı niceliksel verilerin karşılaştırıldığı tablo aşağıda tablo 4 te gösterilmektedir (Tablo 4)

Gruplar arasında yaş (yıl) açısından bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-9,694$; $p<0,001$). Vaka grubundakilerin yaşları (yıl), kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında B12 vitamini ve folik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Gruplar arasında beyin görüntüleme ve homosistein düzeyi bakılması arasındaki geçen süre (gün) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-6,212$; $p<0,001$). Vaka grubunda homosistein bakılma süresi (gün), kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında beyin parenkim volüm değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-4,894; p<0,001). Vaka grubundakilerin volüm değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4. *Gruplara göre bazı niceliksel parametrelerin karşılaştırılması*

Değişken	**Hasta (n=103)**		**Kontrol (n=103)**		**İstatistiksel analiz* Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	
Yaş (yıl)	60,71±8,07	62,0 [13,0]	42,06±12,58	41,0 [18,0]	Z=-9,694 **p<0,001**
Homosistein (gün)	10,04±9,05	7,0 [11,0]	16,97±8,05	16,0 [8,0]	Z=-6,212 **p<0,001**
Beyin parenkim volümü	1144,08±806,69	1054,6 [196,2]	1147,81±130,55	1145,6 [155,4]	Z=-4,894 **p<0,001**
SMMT	27,20±2,07	28,0 [3,0]	28,85±1,53	29,0 [2,0]	Z=-6,778 **p<0,001**
K,A,S	13,84±4,77	13,0 [7,0]	15,34±5,29	15,0 [8,0]	Z=-1,990 **p=0,047**
Meyve-isim çifti	9,12±2,6	9,0 [3,0]	10,79±3,22	10,5 [5,0]	Z=-3,762 **p<0,001**
Hayvan ismi	19,54±5,73	20,0 [8,0]	23,00±6,58	23,0 [11,0]	Z=-3,881 **p<0,001**
Homosistein düzeyi	16,78±8,09	15,3 [6,6]	13,32±7,75	11,2 [5,2]	Z=-5,122 **p<0,001**
B12 vitamini	301,00±138,28	291,0 [179,0]	284,56±130,44	259,0 [143,0]	Z=-1,078 p=0,281
Folik asit	7,13±3,22	6,0 [3,0]	7,28±3,09	7,0 [2,0]	Z=-0,606 p=0,544
Kreatinin	0,88±0,26	0,8 [0,3]	0,75±0,19	0,7 [0,3]	Z=-4,279 **p<0,001**
LDL	119,91±35,32	122,0 [44,0]	103,76±43,10	100,0 [41,0]	Z=-4,140 **p<0,001**
HbA1c	6,65±1,63	6,0 [1,4]	5,83±0,94	5,6 [0,6]	Z=-5,633 **p<0,001**
Sigara (paket/yıl)	13,33±24,42	5,0 [23,0]	4,43±10,17	0,0 [0,0]	Z=-2,342 **p=0,019**

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

.

Gruplar arasında SMMT açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-6,778; p<0,001). Vaka grubundakilerin SMMT değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında K,A,S değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-1,990; p=0,047). Vaka grubundakilerin K,A,S değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında meyve-isim çifti sayma değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,762; p<0,001). Vaka grubundakilerin değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında hayvan sayma değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,881; p<0,001). Vaka grubundakilerin değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında homosistein kan değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-5,122; p<0,001). Vaka grubundakilerin homosistein değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-4,279; p<0,001). Vaka grubundakilerin kreatinin değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında LDL değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-4,140; p<0,001). Vaka grubundakilerin LDL değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-5,633; p<0,001). Hasta grubundakilerin HbA1c değerleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Gruplara göre sigara kullanımı (paket/yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,342; p=0,019). Vaka grubundakilerin düzeyleri, kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.5. Değişkenlerin Vaka Grubu İçerisindeki KDH üzerine etkisinin araştırılması

KDH saptanan hasta grubu baz alınarak yapılan Backward: LR lojistik regresyon analizi sonucunda; tek değişkenli analizde anlamlı çıkan tüm parametreler kullanılarak nihai optimal model tablo 5'te verilmiştir (Tablo 5)

Tablo 5. *KDH varlığı baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli*

Değişken	**B**	**SE**	**Wald**	**sd**	**p**	**OR**	**95% Güven Aralığı (OR)**	
							Alt	**Üst**
Homosistein	0,049	0,024	4,252	1	**0,039**	1,050	1,002	1,100
HbA1c	0,347	0,158	4,835	1	**0,028**	1,415	1,038	1,927
HT varlığı*	1,111	0,347	10,247	1	**0,001**	3,037	1,538	5,997
HL varlığı*	1,243	0,343	13,113	1	**<0,001**	3,467	1,769	6,794
Sabit	-3,947	1,028	14,728	1	**<0,001**	0,019		
***Referans kategori: Var**	CCR=74,3%		$\chi^2_{(8)}$=7,256; p=0,509					

Yapılan bu modelde; homosistein değerlerinin, KDH durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). Homosistein 1 birim arttığında, KDH riski %5,0 artacaktır (OR=1,050).

HbA1c değerlerinin, KDH durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). HbA1c 1 birim arttığında, KDH riski %41,5 artacaktır (OR=1,415).

HT varlığının, KDH durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). HT olanlarda, HT olmayanlara göre KDH riski 3,037 kat daha fazladır (OR=3,037).

HL varlığının, KDH durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir (p<0,05). HL olanlarda, HL olmayanlara göre KDH riski 3,467 kat daha fazladır (OR=3,467).

4.6. Değişkenlerin Vaka Grubu İçerisinde homosistein düzeyinin patolojik olma durumuna etkisi

Yaptığımız bu çalışmada literatüre baktığımızda homosistein düzeyinin >15 mikromol/L olması durumunun patolojik kabul edildiğini görmekteyiz. Bu veri dikkate alındığında vaka grubunda homosistein düzeyleri yüksek çıkan ve normal çıkan hastaları kendi arasında değerlendirildiği bazı parametreler tablo 6 ve tablo 7 de sunulmuştur (Tablo 6) (Tablo 7)

Tablo 6. *Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patolojik olma durumu ile özellikler arasındaki ilişkilerin incelenmesi*

Hasta grubu / **Değişken**	**Patolojik (n=54)**		**Patolojik değil (n=49)**		**İstatistiksel analiz***
	n	**%**	**n**	**%**	**Olasılık**
Cinsiyet					
Erkek	37	68,5	18	36,7	χ^2=10,429
Kadın	17	31,5	31	63,3	**p=0,001**
Fazekas					
Evre 1	28	51,9	31	63,3	χ^2=1,670
Evre 2	18	33,3	11	22,4	p=0,434
Evre 3	8	14,8	7	14,3	
Alkol kullanımı					
Kullanmıyor	53	98,1	46	93,9	χ^2=1,255
Kullanıyor	1	1,9	3	6,1	p=0,263
Eğitim süresi					
≤ 8 yıl	34	63,0	31	63,3	χ^2=0,001
8-12 yıl	20	37,0	18	36,7	p=0,975
HT varlığı					
Var	37	68,5	36	73,5	χ^2=0,305
Yok	17	31,5	13	26,5	p=0,581
DM varlığı					
Var	20	37,0	23	46,9	χ^2=1,036
Yok	34	63,0	26	53,1	p=0,309
HL varlığı					
Var	35	64,8	30	61,2	χ^2=0,142
Yok	19	35,2	19	38,8	p=0,706

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson-χ^2" çapraz tabloları kullanılmıştır.

Vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumu ile fazekas, alkol kullanımı, eğitim düzeyi, HT varlığı, DM varlığı ve HL varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).

Vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir (χ^2=10,429; p=0,001). Patolojik olanlarda 37 kişinin (%68,5) erkek, patolojik olmayanlarda 31 kişinin (%63,3) kadın olduğu belirlenmiştir. Patolojik olanların ağırlıklı olarak erkek olduğu, patolojik olmayanların ise ağırlıklı olarak kadın olduğu belirlenmiştir.

Tablo 7. *Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patolojik durumuna göre bazı niceliksel parametrelerin karşılaştırılması*

Değişken	**Patolojik (n=54)**		**Patolojik değil (n=49)**		**İstatistiksel analiz* Olasılık**
	$\bar{X} \pm S.S.$	**Medyan [IQR]**	**$\bar{X} \pm S.S.$**	**Medyan [IQR]**	
Yaş (yıl)	62,56±6,81	65,0 [10,5]	58,76±8,89	59,0 [15,0]	Z=-2,124 **p=0,034**
Homosistein (gün)	8,11±7,75	5,0 [6,3]	12,16±9,95	7,0 [14,0]	Z=-2,280 **p=0,023**
KDH volümü	8,55±11,89	3,7 [8,7]	7,24±10,01	2,3 [10,2]	Z=-1,182 p=0,237
Beyin parenkim volümü	1226,24±1104,81	1062,4 [200,8]	1053,55±138,31	1054,3 [188,1]	Z=-0,429 p=0,668
SMMT	27,06±1,90	28,0 [2,3]	27,34±2,25	28,0 [3,0]	Z=-1,056 p=0,291
K,A,S	13,70±4,76	13,0 [7,5]	14,00±4,82	13,0 [7,5]	t=-0,343 p=0,755
Meyve-isim çifti	9,05±26	9,0 [3,0]	9,24±2,74	9,0 [3,2]	t=-0,447 p=0,656
Hayvan ismi	19,15±5,58	19,0 [8,3]	19,98±5,90	20,0 [7,0]	t=-0,734 p=0,464
Homosistein düzeyi	21,35±8,88	18,1 [6,4]	11,75±1,75	11,7 [2,8]	Z=-8,737 **p<0,001**
B12 vitamini	265,39±124,98	244,0 [156,8]	340,24±142,79	322,0 [164,0]	Z=-3,104 **p=0,002**
Folik asit	6,39±2,96	6,0	7,94±3,34	7,0	Z=-2,372

		[3,0]		[6,0]	**p=0,018**
Kreatinin	0,95±0,30	0,9	0,79±0,17	0,8	Z=-3,248
		[0,2]		[0,2]	**p=0,001**
LDL	122,02±37,17	126,0	117,59±33,39	117,0	t=0,633
		[49,5]		[37,5]	p=0,528
HbA1c	6,39±1,34	5,9	6,93±1,87	6,1	Z=-2,016
		[1,2]		[1,7]	**p=0,044**
Sigara	16,18±25,08	0,0	10,18±22,59	0,0	Z=-1,428
(paket/yıl)		[30,0]		[10,0]	p=0,153

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Independent Sample-t" test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U" test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,124; p=0,034). Patolojik olanların yaşları (yıl), patolojik olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre KDH volümü, beyin parenkim volümü, SMMT, K,A,S, meyve-isim çifti, hayvan sayma, LDL ve sigara kullanımı (paket/yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre beyin görüntülemesi ve homosistein bakılması arasındaki geçen süre (gün) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,280; p=0,023). Patolojik olmayanların patolojik olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre homosistein kan düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-8,737; p<0,001). Patolojik olanların homosistein değerleri, patolojik olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre B12 vitamin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,104; p=0,002). Patolojik olmayanların B12 değerleri, patolojik olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre folik asit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,372; p=0,018). Patolojik olmayanların folik asit değerleri, patolojik olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre kreatinin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-3,248; p=0,001). Patolojik olanların kreatinin değerleri, patolojik olmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Vaka grubunda homosistein düzeylerinin patoloji olma durumuna göre HbA1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,016; p=0,044). Patolojik olmayanların HbA1c değerleri, patolojik olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

4.7. Değişkenlerin vaka grubu içerisinde patolojik homosistein ile ilişkisi

Vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumu baz alınarak yapılan Backward:LR lojistik regresyon analizi sonucunda; tek değişkenli analizde anlamlı çıkan tüm parametreler kullanılarak nihai optimal model tablo 8 de verilmiştir (Tablo 8)

Tablo 8. *Vaka grubunda patolojik olma durumu baz alınarak kurulan Lojistik Regresyon modeli*

Değişken	**B**	**SE**	**Wald**	**sd**	**p**	**OR**	**95% Güven Aralığı (OR)**	
							Alt	**Üst**
Cinsiyet*	0,941	0,468	4,044	1	**0,044**	2,563	1,024	6,416
B12 vitamini	-0,005	0,002	5,881	1	**0,015**	0,995	0,992	0,999
Folik asit	-0,205	0,079	6,664	1	**0,010**	0,815	0,697	0,952
Kreatinin	2,807	1,180	5,662	1	**0,017**	16,556	1,640	67,106
Sabit	0,028	1,245	0,001	1	0,982	1,028		
***Referans kategori: Kadın**		CCR=75,7%			$\chi^2_{(8)}$=7,452; p=0,489			

Bu modelde; cinsiyetin, vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Erkeklerin, kadınlara göre patolojik olma riski 2,563 kat daha fazladır (OR=2,563).

B12 değerlerinin, vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). B12 değeri 1 birim arttığında, hastalık riski %0,5 azalacaktır (OR=0,995).

Folik asit değerlerinin, vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Folik asit değeri 1 birim arttığında, hastalık riski %18,5 azalacaktır (OR=0,815).

Kreatinin değerlerinin, vaka grubunda homosistein düzeyinin patolojik olma durumunu etkileyen önemli bir parametre olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Kreatinin değeri 1 birim arttığında, hastalık riski 16,556 kat artacaktır (OR=16,556).

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, beyin görüntülemesinde KDH saptanan hastalar ile normal görüntüleme bulgusu olan hastaların bazı parametrelerini karşılaştırarak KDH etyolojisinde özellikle homosisteinin öneminin araştırılması, beyin volümüne etkisi ve kognisyona etkisinin araştırılması amacı ile yapılmış olup 103 tane KDH saptanan vaka grubu ve 103 tane normal görüntüleme bulgusu olan kontrol grubu üzerinde analiz yapıldı.

Gruplar arasında yaş ortalamasına bakıldığında KDH saptanan grubun yaş ortalaması 60,7 (yıl) iken, kontrol grubu 42 (yıl) saptandı. Anlamlı derecede fark olması çalışmanın yapıldığı bölge ve çalışma süreci boyunca ileri yaş bireylerde normal beyin görüntülemesi elde etmekteki zorluktan kaynaklanmaktadır. Ancak gruplar arasında cinsiyet, alkol tüketimi, eğitim düzeyi açısından anlamlı fark yoktu.

KDH saptanan vaka grubu ile kontrol grubu arasında homosistein kan düzeyleri incelendiğinde vaka grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Literatür taramasında pek çok çalışmada homosistein yüksekliğinin beyin atrofisine ve BCH'ye neden olduğu kanıtlanmıştır.[7] [141] Homosistein kan düzeylerine etki eden B12 vitamini ve folik asit düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırmalı verilerine bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu da gruplar arasında homosistein düzeylerinin karşılaştırıldığı diğer verilerin güvenilirliğini artırdığını düşündürdü.

KDH etyolojisinde sık olarak yer alan ileri yaş, HT, DM, HL gibi vasküler nedenler karşılaştırıldığında vaka grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde vaka grubu ile kontrol grubu arasında kreatinin, LDL, HbA1c, sigara kullanımı açısından da anlamlı farklılıklar mevcuttu. Vaka grubunda bu değerler daha yüksek saptandı. Lojistik regresyon analizinde homosistein değerinin 1 birim artması KDH riskini 1,05 kat, HbA1c nin 1 birim artması 1,4 kat, HT nin 1 birim artması 3 kat, HL nin 1 birim atması 3,5 kat artırdığını gösterdi. Literatüre bakıldığında KDH etyolojisinde en sık HT ve ileri yaş gösterilmektedir.[1] Bizim çalışmamızda HL nin KDH ya daha ciddi oranda neden olduğu ancak HT nin de bu orana yakın olduğu görülmektedir.

Vaka grubunda yapılan beyin volüm ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptandı. SMMT skorlarına bakıldığında vaka grubunda anlamlı derece daha düşük saptandı. Sözel akıcılık testlerine bakıldığında ise vaka grubunda kontrol grubuna göre K,A,S testi, meyve-isim çifti sayma, hayvan sayma testleri anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Literatürde benzer şekilde KDH ile beyin atrofisi ve yürütücü işlevler arasında anlamlı ilişki kuran çalışmalar mevcut.[142]

KDH saptanan vaka grubunda homosistein kan değerlerinin patolojik kabul edilen >15mikromol/L olduğu 54 kişi mevcuttu. 49 kişinin ise KDH olsa bile homosistein kan değerleri normal aralıkta idi. Gruplar arasında homosistein düzeyi patolojik kabul edilen değer, normal değere göre anlamlı yüksekti. Bu gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında KDH olanların homosistein düzeylerinin patolojik seviyelerde olma durumuna alkol kullanımının, HT, DM, HL varlığının etki etmediği saptandı. Bu da bize yüksek homosistein değerlerinin HT, DM, HL ve alkol kullanımından bağımsız bir şekilde KDH ya katkı yaptığını

düşündürmektedir. Patolojik düzeyler ile normal homosistein değerlerine sahip KDH vakaların fazekas değerlerinde anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Hiperintens lezyonların fazekas sınıflandırmasına göre periventriküler ve derin BCH olarak 2 farklı grupta incelendiği bir çalışmada hiperhomosisteineminin periventriküler hiperintensiteler ile bağımsız ilişkili ancak derin BCH ile anlamlı bir ilişki olmadığının saptandığı görüldü.[143] Bizim çalışmamız, homosistein yüksekliğinin KDH ya neden olan bir faktör olduğunu ancak homosistein düzeyi normal olsa bile fazekas düzeyinde anlamlı farklılık yaratmadığını gösterdi. Bu da KDH nın etyolojisinin zengin olmasından kaynaklanabileceğini düşündürebilir. Gruplar arasında patolojik homosistein değeri olanların 37 kişi (%68,5) ile ağırlıklı olarak erkek cinsiyet olduğu, patolojik olmayan homosistein değeri olanların ise 31 kişi (%63,3) ile ağırlıklı olarak kadın cinsiyet olduğu tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı idi. Homosisteinin patolojik düzeylere yükselmesini erkek cinsiyetin kadın cinsiyete göre 2,5 kat artırdığı tespit edildi. Literatüre bakıldığında homosistein plazma değerlerinin kadınlarda erkeklere oranla daha düşük olduğu bildirilmektedir.[144]

KDH saptanan vaka grubunda patolojik homosistein değerine sahip grupta, patolojik olmayan homosistein grubuna göre yaş anlamlı derecede daha yüksekti. Yapılan çalışmalar yaşlı bireylerde homosistein yüksekliğinin daha sık görüldüğünü belirtmektedir.[145] Bu 2 grup arasında KDH volümü, beyin parenkim volümü, yürütücü işlevler, LDL ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu. Literatürde hiperhomosisteinemi ve beyin atrofisi ilişkisi açısından yapılan bir çalışmada homosistein yüksekliğinin beyin atrofisi ile ilişkili olduğunu belirtmektedir.[146] Ancak başka bir çalışmada ise beyin atrofisi ile homosistein yüksekliği arasında ilişki kurulamadığını bildirmektedir.[147] Bir başka çalışmada ise homosistein yüksekliği ile hipokampal atrofi arasında ilişki bulunduğu görüldü.[148] Hiperhomosisteinemi saptanan KDH hastalarının bilişsel fonksiyonlarının, normal homosistein değerlerine sahip KDH hastaları ile arasında anlamlı ilişki olup olmadığı konusunda yapılan literatür taramasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı olmadığını düşünen çalışmalar mevcut.[147] Ancak ilişkili olduğunu düşünen çalışmalar da olduğu görülmektedir.[149]

KDH saptanan vaka grubunda patolojik homosistein değerine sahip grupta B12 vitamini ve folik asit değerlerinin normal homosistein değerlerine sahip gruba göre anlamlı

derecede daha düşük olduğu saptandı. B12 vitamini ve folik asitin homosistein mekanizmasındaki yeri ve etkileri bilinmektedir. B12 vitamin değerinin 1 birim artışı riski %0,5 azalttığı tespit edildi. Folik asit düzeyinin 1 birim artışı ise riski %18,5 azalttığı görüldü. Literatüre baktığımızda bazı çalışmalar folik asitin homosistein metabolizmasında daha önemli bir yeri olduğunu bildirmektedir.[150] Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Kreatinin ve HbA1c değerlerinin normal homosistein değerlerine sahip gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Kreatinin değerinin 1 birim artışı homosisteinin patolojik düzeylere çıkma riskini 16,5 kat arttırdığı görüldü. Kreatinin yüksekliğinin plazma homosistein yüksekliğine neden olduğu, literatürde bir çok çalışmada gösterilmiştir.[151]

Frontal hasarı gösteren sözel akıcılık testlerinin Türkiye norm çalışması Tumaç (1997) tarafından bir tez çalışmasında yapılmıştır. Yaptığımız çalışmadaki sözel akıcılık testleri, bu norm çalışmasındaki kriterlerle benzer şekilde yapılmıştır.[140] Ancak bizim çalışmamızda küçük damar hastalığı tespit edilen vaka grubumuz genç yaşta KDH tespit edilemediğinden vaka grubumuzda genç yaş grubuna ait yürütücü işlev verileri bulunmamaktadır. Ayrıca eğitim durumu da çalışmanın yapıldığı lokasyon itibari ile düşük ve orta düzey eğitimli gruplardan oluşmaktadır.

Bu durumda yapılan sözel akıcılık testleri için KDH grubunda yapılan analizde, orta ve ileri yaş grubunda K,A,S testi, meyve-isim çifti sayma ve hayvan sayma testlerinde anlamlı farklılıklar tespit edilmiş olup daha genç yaş ve daha yüksek eğitim düzeyinde yüksek performans gösterildiği saptandı. Sadece orta yaş grubunda meyve-isim çifti sayma testinde eğitim durumları arasında anlamlı fark tespit edilemedi.

Kontrol grubunda ise tüm yaş grupları ve sözel akıcılık testleri arasında anlamlı fark tespit edildi. Daha düşük yaş gruplarında daha yüksek eğitim düzeyi durumunda yüksek sözel akıcılık performansı gösterildiği saptandı.

Sözel akıcılık testlerinin Türkiye norm çalışmasını yapan Tumaç (1997) ın çalışmasına bakıldığında akıcılık testlerinin tümünde eğitim düzeyinin performansı etkilediği görüldü. Yaşın etkisine baktıklarında sadece K,A,S testinde genç yaş ile ileri yaş grubunda anlamlı derecede farksaptandığı görüldü. Diğer testlerde yaşın etkisi olmadığı görüldü.[140] Bizim

çalışmamızda hasta sayısı, eğitim düzeyi ve yaş gruplarının eşit dağılmamasından dolayı sonuçlar benzer olmakla birlikte farklılıklar da mevcuttu.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda literatüre benzer şekilde homosistein yüksekliğinin KDH ya neden olduğu sonucuna vardık. Ancak vaka grubumuzdaki ortalama homosistein değerlerimizin sınırda yüksek olması, KDH etyolojisinde sık yer alan vasküler nedenler olan HT, DM, HL, ileri yaş, sigara faktörlerinin anlamlı yüksek olması, homosisteinin KDH etyolojisindeki yeri ve önemi konusunda soru işaretleri yarattı. Öyle ki yaptığımız lojistik regresyon analizinde homosisteine oranla HL ve HT nin 1 birim artışının KDH ya daha fazla neden olduğunu saptadık. Literatüre bakıldığında benzer tartışmaların olduğu görülmektedir. Yine benzer şekilde beyin volümü, SMMT skorları, sözel akıcılık testleri de kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü ama burada da homosisteinin rolünün ne derece önemli olduğunu belirtmek çok zor. Literatür de bu konuda bizimle hemfikir. Yapılan çalışmalar homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmekte ancak şiddeti konusunda soru işaretleri olduğunu bildirmektedir.

KDH saptanan vaka grubunu homosistein açısından kendi içinde anlamlı farkın olduğu, yüksek/normal homosistein olarak 2 gruba ayırdığımızda her iki grupta vasküler risk faktörleri olan HT, DM, HL nin benzer dağılımlı olduğunu gördük. Bu durum homosistein yüksekliğinin KDH ya neden olan bağımsız bir risk faktörü olduğunu literatüre benzer şekilde gösterdi. Ancak bu 2 grupta fazekas skorlarında anlamlı fark olmaması, homosisteinin KDH nın bağımsız bir risk faktörü olmasından ziyade, daha önce de belirttiğimiz gibi KDH etyolojileri arasında kaçıncı sırada ve ne derece önemli olduğu konusunda bizi düşündürdü. Yine bu 2 grupta beyin volümü, KDH volümü, SMMT, yürütücü işlevler açısından fark yoktu.

Bu durum da yine homosisteinin KDH nın bir nedeni olduğu ancak volüm ve kognisyonu etkileyecek şiddette bir KDH ya neden olmadığını düşündürmektedir.

Bilindiği üzere KDH etyolojisi çok zengin olup homosisteinin rolünün araştırılması konusunda zorluk yaratmaktadır. Uzun yıllardır üzerinde durulan bir konu olup hala çelişkili sonuçlar ortaya atan yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda kesin sonuçlar elde edebilmek için, diğer etyolojilerin kesin dışlanabildiği, laboratuvar parametrelerinin optimum şartlarda çalışılabildiği çok daha geniş hasta grupları ile yapılacak olan klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6
2. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Lovk. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-772.
3. Zhang L, Wang K, Lei Y, Li Q, Nice EC, Huang C. Redox signaling: Potential arbitrator of autophagy and apoptosis in therapeutic response. *Free Radic Biol Med*. 2015;89:452-465. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.030
4. Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, Maciejewski R. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species. *Free Radic Res*. 2018;52(1):1-13. doi:10.1080/10715762.2017.1402304
5. Caplan LR. views 8 , reviews Binswanger ' s disease-revisited. *Atherosclerosis*. 2011;(April).
6. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):211-219. doi:10.1586/17512433.2015.1010516
7. Vermeer SE, Van Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol*. 2002;51(3):285-289. doi:10.1002/ana.10111
8. Shi Z, Guan Y, Huo YR, et al. Elevated Total Homocysteine Levels in Acute Ischemic Stroke Are Associated with Long-Term Mortality. *Stroke*. 2015;46(9):2419-2425. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009136
9. Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global Burden of Stroke. *Circ Res*. 2017;120(3):439-448. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308413
10. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, et al. Cerebral small vessel disease: A review focusing on pathophysiology, biomarkers, and machine learning strategies. *J Stroke*. 2018;20(3):302-320. doi:10.5853/jos.2017.02922
11. Ünal B, Ergör G, Dinç-Horasan G, Kalaça S, Sözmen K. *Chronic Diseases and Risk Factors Survey in Turkey*.; 2013.
12. Tatar M, Mollahaliloğlu S, Sahin B, Aydin S, Maresso A, Hernández-Quevedo C. Turkey. Health system review. *Health Syst Transit*. 2011;13(6).
13. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(1):15-39. doi:10.1212/CON.0000000000000416

14. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-1757. doi:10.1016/S0140-6736(06)68770-9

15. Love BB, Bendixen BH. Classification of subtype of acute ischemic stroke definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35

16. Rovira A, Grivé E, Rovira A, Alvarez-Sabin J. Distribution territories and causative mechanisms of ischemic stroke. *Eur Radiol*. 2005;15(3):416-426. doi:10.1007/s00330-004-2633-5

17. Min WK, Park KK, Kim YS, et al. Atherothrombotic Middle Cerebral Artery Territory Infarction. *Stroke*. 2000;31(9):2055-2061. doi:10.1161/01.str.31.9.2055

18. Hart RG, Halperin JL. atrial fibrilation and stroke. Published online 2001:803-808.

19. Timsit SG, Sacco RL, Mohr JP, et al. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source. *Neurology*. 1993;43(4):728-733. doi:10.1212/wnl.43.4.728

20. Stiles NJ. *Handbook of Clinical Nutrition and Aging*. Vol 140.; 2004. doi:10.7326/0003-4819-140-8-200404200-00043

21. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684-696. doi:10.1016/S1474-4422(19)30079-1

22. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8

23. Zhu YC, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High degree of dilated virchow-robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *J Alzheimer's Dis*. 2010;22(2):663-672. doi:10.3233/JAD-2010-100378

24. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: Ageing and microvascular disease - systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2009;30(3):337-352. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.015

25. Litak J, Mazurek M. Cerebral Small Vessel Disease. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2020;26(2):332-352. doi:10.1212/CON.0000000000000841

26. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology*. 1982;32(8):871-876. doi:10.1212/wnl.32.8.871

27. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: Recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

2012;83(2):124-137. doi:10.1136/jnnp-2011-301308

28. Love S, Miners S, Palmer J, Chalmers K, Kehoe P. Insights into the pathogenesis and pathogenicity of cerebral amyloid angiopathy. *Front Biosci*. 2009;14(12):4778-4792. doi:10.2741/3567

29. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: A systematic review. *J Clin Neurol*. 2011;7(1):1-9. doi:10.3988/jcn.2011.7.1.1

30. Thal DR, Ghebremedhin E, Rüb U, Yamaguchi H, Del Tredici K, Braak H. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):282-293. doi:10.1093/jnen/61.3.282

31. Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol*. 2002;12(3):358-370. doi:10.1111/j.1750-3639.2002.tb00450.x

32. Szpak GM, Lewandowska E, Wierzba-Bobrowicz T, et al. Small cerebral vessel disease in familial amyloid and non-amyloid angiopathies: FAD-PS-1 (P117L) mutation and CADASIL. Immunohistochemical and ultrastructural studies. *Folia Neuropathol*. 2007;45(4):192-204.

33. Charidimou A, Jäger HRJ. Developing biomarkers for cerebral amyloid angiopathy trials: Do potential disease phenotypes hold promise? *Lancet Neurol*. 2014;13(6):538-540. doi:10.1016/S1474-4422(14)70096-1

34. Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*. 1996;383(6602):707-710. doi:10.1038/383707a0

35. Tikka S, Baumann M, Siitonen M, et al. CADASIL and CARASIL. *Brain Pathol*. 2014;24(5):525-544. doi:10.1111/bpa.12181

36. Kolar GR, Kothari PH, Khanlou N, Jen JC, Schmidt RE, Vinters H V. Neuropathology and genetics of cerebroretinal vasculopathies. *Brain Pathol*. 2014;24(5):510-518. doi:10.1111/bpa.12178

37. Sundberg JP, Ph D, Vahedi K, et al. 2- Role of COL4A1 in Small-Vessel Disease, 2006. Published online 2006:1489-1496.

38. Hsu TR, Niu DM. Fabry disease: Review and experience during newborn screening. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(4):274-281. doi:10.1016/j.tcm.2017.10.001

39. Shastry BS. Recent progress in the genetics of incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Hum Genet*. 2000;45(6):323-326. doi:10.1007/s100380070001

40. Yegorov YE, Poznyak A V., Nikiforov NG, Sobenin IA, Orekhov AN. The link between chronic stress and accelerated aging. *Biomedicines*. 2020;8(8):1-14. doi:10.3390/BIOMEDICINES8070198

41. 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;36(1):72-94. doi:10.1038/jcbfm.2015.116

42. Zhang CE, Wong SM, Van De Haar HJ, et al. Endothelial cell–oligodendrocyte interactions in.pdf Cerebral small vessel disease and Alzheimer's.pdf is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*. 2017;88(5):426-432. doi:10.1212/WNL.0000000000003556

43. Rajani RM, Williams A. Endothelial cell-oligodendrocyte interactions in small vessel disease and aging. *Clin Sci*. 2017;131(5):369-379. doi:10.1042/CS20160618

44. Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res*. 2005;97(6):512-523. doi:10.1161/01.RES.0000182903.16652.d7

45. Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: Longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*. 2005;36(7):1410-1414. doi:10.1161/01.STR.0000169924.60783.d4

46. Kim Y, Kim YK, Kim NK, Kim SH, Kim OJ, Oh SH. Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals. *Eur Neurol*. 2014;72:234-240. doi:10.1159/000362876

47. Rouhl RPW, Damoiseaux JGMC, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(8):1800-1806. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.04.008

48. Rufa A, Blardi P, De Lalla A, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26(6):636-640. doi:10.1159/000166840

49. Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, van der Graaf Y, Geerlings MI. Homocysteine and cerebral small vessel disease in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):461-466. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.027

50. Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, et al. Homocysteine and the Brain in Midadult Life. *Arch Neurol*. 2004;61(9):1369. doi:10.1001/archneur.61.9.1369

51. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. *Am J Hypertens*. 2009;22(3):257-262. doi:10.1038/ajh.2008.346

52. Bridges LR, Andoh J, Lawrence AJ, et al. Blood-brain barrier dysfunction and cerebral small vessel disease (arteriolosclerosis) in brains of older people. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(11):1026-1033. doi:10.1097/NEN.0000000000000124

53. Knottnerus ILH, Winckers K, Ten Cate H, et al. Levels of heparin-releasable TFPI are increased in first-ever lacunar stroke patients. *Neurology*. 2012;78(7):493-498. doi:10.1212/WNL.0b013e318246d6b7

54. Pantoni L, Inzitari D, Pracucci G, et al. Cerebrospinal fluid proteins in patients with leucoaraiosis: Possible abnormalities in blood-brain barrier function. *J Neurol Sci*. 1993;115(2):125-131. doi:10.1016/0022-510X(93)90214-J

55. Stehouwer CDA, Smulders YM. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2106-2111. doi:10.1681/ASN.2005121288

56. Georgakis MK, Chatzopoulou D, Tsivgoulis G, Petridou ET. Albuminuria and Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(3):509-517. doi:10.1111/jgs.15240

57. Uiterwijk R, van Oostenbrugge RJ, Huijts M, De Leeuw PW, Kroon AA, Staals J. Total cerebral small vessel disease MRI score is associated with cognitive decline in executive function in patients with hypertension. *Front Aging Neurosci*. 2016;8(DEC):1-8. doi:10.3389/fnagi.2016.00301

58. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-619. doi:10.1016/S1474-4422(07)70170-9

59. Jason C. Kovacic, MD, PhD1, 2 and Valentin Fuster, MD, PhD1, 2 3. Amyloid positron emission tomography in sporadic cerebral amyloid angiopathy: A systematic critical update. *NeuroImage Clin*. 2017;15(May):247-263. doi:10.1016/j.nicl.2017.05.002

60. Cai Z, Wang C, He W, et al. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1695-1704. doi:10.2147/CIA.S90871

61. Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, et al. Microbleeds in Alzheimer disease are more related to cerebral amyloid angiopathy than cerebrovascular disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):8-14. doi:10.1159/000092958

62. Brundel M, Heringa SM, De Bresser J, et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*. 2012;31(2):259-263. doi:10.3233/JAD-2012-120364

63. Aribisala BS, Valdés Hernández MC, Royle NA, et al. Associations Between Cerebral Small-Vessel Disease.pdf in the ageing brain: The Lothian Birth Cohort 1936. *Eur Radiol*. 2013;23(4):1084-1092. doi:10.1007/s00330-012-2677-x

64. Jamal Rahaman, MD, Norma Steiner, MD, Monica Prasad Hayes, MD, Linus Chuang, MD, David Fishman, MD, and Herbert Gretz III M. Foundations , Promises and Uncertainties of Personalized

Medicine Address Correspondence to : *Medicine (Baltimore)*. Published online 2007:15-21. doi:10.1002/MSJ

65. Kester MI, Goos JDC, Teunissen CE, et al. Associations between cerebral small-vessel disease and Alzheimer disease pathology as measured by cerebrospinal fluid biomarkers. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):855-862. doi:10.1001/jamaneurol.2014.754

66. Tai SY, Chen CH, Chien CY, Yang YH. Cilostazol as an add-on therapy for patients with Alzheimer's disease in Taiwan: A case control study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):1-6. doi:10.1186/s12883-017-0800-y

67. Song IU, Lee JE, Kwon DY, Park JH, Ma H Il. Parkinson's disease might increase the risk of cerebral ischemic lesions. *Int J Med Sci*. 2017;14(4):319-322. doi:10.7150/ijms.18025

68. De Laat KF, Van Norden AGW, Gons RAR, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. *Stroke*. 2012;43(10):2574-2579. doi:10.1161/STROKEAHA.112.657130

69. Abe K. Transcranial Parenchymal Sonographic.pdf. *Neurology*. 2016;86(13):1268-1269. doi:10.1212/WNL.0000000000002554

70. Pavlović AM, Pekmezović T, Jovanović Z, et al. Transcranial parenchymal sonographic findings in patients with cerebral small vessel disease: A preliminary study. *J Ultrasound Med*. 2015;34(10):1853-1859. doi:10.7863/ultra.14.11059

71. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(4):390-397. doi:10.1097/WCO.0b013e328172d661

72. Biesbroek JM, Weaver NA, Biessels GJ. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease. *Clin Sci*. 2017;131(8):715-728. doi:10.1042/CS20160452

73. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors. *Neurology*. 2014;83(7):646-653. doi:10.1212/WNL.0000000000000692

74. Chen A, Akinyemi RO, Hase Y, et al. Frontal White matter hyperintensities, clasmatodendrosis and gliovascular abnormalities in ageing and post-stroke dementia. *Brain*. 2016;139(1):242-258. doi:10.1093/brain/awv328

75. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors. *J Alzheimer's Dis*. 2015;49(2):503-513. doi:10.3233/JAD-150458

76. Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, et al. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and

hypertensive small vessel disease. *Neurology*. 2017;88(23):2162-2168. doi:10.1212/WNL.0000000000004007

77. Pasi M, Poggesi A, Salvadori E, et al. White matter microstructural damage and depressive symptoms in patients with mild cognitive impairment and cerebral small vessel disease: The VMCI-Tuscany Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(6):611-618. doi:10.1002/gps.4368

78. Maxwell H, Hanby M, Parkes LM, Gibson LM, Coutinho C, Emsley HCA. Prevalence and subtypes of radiological cerebrovascular disease in late-onset isolated seizures and epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(5):591-596. doi:10.1016/j.clineuro.2012.07.009

79. Morgello S, Murray J, Van Der Elst S, Byrd D. HCV, but not HIV, is a risk factor for cerebral small vessel disease. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation*. 2014;1(3). doi:10.1212/NXI.0000000000000027

80. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60(4):351-358. doi:10.1097/QAI.0b013e31825c7f24

81. McMurtray A, Nakamoto B, Shikuma C, Valcour V. Small-vessel vascular disease in human immunodeficiency virus infection: The Hawaii aging with HIV cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(2-3):236-241. doi:10.1159/000104484

82. Soontornniyomkij V, Umlauf A, Chung SA, et al. HIV protease inhibitor exposure predicts cerebral small vessel disease. *Aids*. 2014;28(9):1297-1306. doi:10.1097/QAD.0000000000000262

83. Cho KH, Kim CK, Woo SJ, Park KH, Park SJ. Cerebral small vessel disease in branch retinal artery occlusion. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5818-5824. doi:10.1167/iovs.16-20106

84. Shaw PJ. Excitatory amino acid receptors, excitotoxicity and the human nervous system. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1993;6(3):414-422.

85. Quéré I, Paul V, Rouillac C, et al. Spatial and temporal expression of the cystathionine β-synthase gene during early human development. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254(1):127-137. doi:10.1006/bbrc.1998.9079

86. Hermann A, Sitdikova G. Homocysteine: Biochemistry, molecular biology and role in disease. *Biomolecules*. 2021;11(5):10-12. doi:10.3390/biom11050737

87. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14(1):1-10. doi:10.1186/1475-2891-14-6

88. Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: From labs to clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1). doi:10.3390/ijms20010231

89. Currò M, Gugliandolo A, Gangemi C, Risitano R, Ientile R, Caccamo D. Toxic effects of mildly elevated homocysteine concentrations in neuronal-like cells. *Neurochem Res*. 2014;39(8):1485-1495. doi:10.1007/s11064-014-1338-7

90. Stea TH, Mansoor MA, Wandel M, Uglem S, Frølich W. Changes in predictors and status of homocysteine in young male adults after a dietary intervention with vegetables, fruits and bread. *Eur J Nutr*. 2008;47(4):201-209. doi:10.1007/s00394-008-0714-y

91. Moretti R, Ben MD, Gazzin S, Tiribelli C. Homocysteine in Neurology: From Endothelium to Neurodegeneration. *Curr Nutr Food Sci*. 2017;13(3). doi:10.2174/1573401313666170213155338

92. Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett*. 2006;580(13):2994-3005. doi:10.1016/j.febslet.2006.04.088

93. Price BR, Wilcock DM, Weekman EM. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(October). doi:10.3389/fnagi.2018.00350

94. Mills JL, Scott JM, Kirke PN, et al. Homocysteine and neural tube defects. *J Nutr*. 1996;126(3). doi:10.1093/jn/126.suppl_3.756S

95. Kim JP, Koh J young, Choi DW. l-Homocysteate is a potent neurotoxin on cultured cortical neurons. *Brain Res*. 1987;437(1):103-110. doi:10.1016/0006-8993(87)91531-9

96. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(11):5923-5928. doi:10.1073/pnas.94.11.5923

97. Ziemińska E, Stafiej A, Łazarewicz JW. Role of group I metabotropic glutamate receptors and NMDA receptors in homocysteine-evoked acute neurodegeneration of cultured cerebellar granule neurones. *Neurochem Int*. 2003;43(4-5):481-492. doi:10.1016/S0197-0186(03)00038-X

98. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, et al. Association of homocysteine with plasma amyloid β protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology*. 2005;65(9):1402-1408. doi:10.1212/01.wnl.0000183063.99107.5c

99. Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2002;22(5):1752-1762. doi:10.1523/jneurosci.22-05-01752.2002

100. Hodgson N, Trivedi M, Muratore C, Li S, Deth R. Soluble oligomers of amyloid-β cause changes in redox state, DNA methylation, and gene transcription by inhibiting EAAT3 mediated cysteine

uptake. *J Alzheimer's Dis*. 2013;36(1):197-209. doi:10.3233/JAD-130101

101. Selkoe DJ. Presenilin, notch, and the genesis and treatment of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(20):11039-11041. doi:10.1073/pnas.211352598

102. Scarpa S, Fuso A, D'Anselmi F, Cavallaro RA. Presenilin 1 gene silencing by S-adenosylmethionine: A treatment for Alzheimer disease? *FEBS Lett*. 2003;541(1-3):145-148. doi:10.1016/S0014-5793(03)00277-1

103. Sontag E, Hladik C, Montgomery L, et al. Downregulation of protein phosphatase 2A carboxyl methylation and methyltransferase may contribute to Alzheimer disease pathogenesis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(10):1080-1091. doi:10.1093/jnen/63.10.1080

104. Ho PI, Ashline D, Dhitavat S, et al. Folate deprivation induces neurodegeneration: Roles of oxidative stress and increased homocysteine. *Neurobiol Dis*. 2003;14(1):32-42. doi:10.1016/S0969-9961(03)00070-6

105. Pang X, Liu J, Zhao J, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-κB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2014;236(1):73-81. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021

106. Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2016;1862(5):887-900. doi:10.1016/j.bbadis.2015.12.016

107. Zhao P, Yang JF, Liu W, et al. Effects of entacapone on plasma homocysteine in Parkinson's disease patients on levodopa. *Natl Med J China*. 2013;93(7):512-515. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.07.009

108. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015;117(5):287-296. doi:10.1111/bcpt.12424

109. Sharma M, Rai SK, Tiwari M, Chandra R. Effect of hyperhomocysteinemia on cardiovascular risk factors and initiation of atherosclerosis in Wistar rats. *Eur J Pharmacol*. 2007;574(1):49-60. doi:10.1016/j.ejphar.2007.07.022

110. Banerjee R, Zou CG. Redox regulation and reaction mechanism of human cystathionine-β-synthase: A PLP-dependent hemesensor protein. *Arch Biochem Biophys*. 2005;433(1):144-156. doi:10.1016/j.abb.2004.08.037

111. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front Aging Neurosci*. 2013;5(APR):1-19. doi:10.3389/fnagi.2013.00017

112. Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal

system disorders. *J Physiol Pharmacol*. 2014;65(1):15-23.

113. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(24):9265-9269. doi:10.1073/pnas.84.24.9265

114. Hoffman M. Hypothesis: Hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1088-1093. doi:10.1016/j.mehy.2011.09.009

115. Antoniades C, Tousoulis D, Marinou K, et al. Asymmetrical dimethylarginine regulates endothelial function in methionine-induced but not in chronic homocystinemia in humans: Effect of oxidative stress and proinflammatory cytokines. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(4):781-788. doi:10.1093/ajcn/84.4.781

116. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med*. 1991;329(14):977-986. http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401

117. Han L, Wu Q, Wang C, et al. Homocysteine, Ischemic Stroke, and Coronary Heart Disease in Hypertensive Patients: A Population-Based, Prospective Cohort Study. *Stroke*. 2015;46(7):1777-1786. doi:10.1161/STROKEAHA.115.009111

118. Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, Kang DW. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2014;45(3):871-873. doi:10.1161/strokeaha.113.004099

119. Zhou F, Chen B, Chen C, et al. Elevated homocysteine levels contribute to larger hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(4):784-788. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.005

120. Ali Z, Troncoso JC, Fowler DR. Recurrent cerebral venous thrombosis associated with heterozygote methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and sickle cell trait without homocysteinemia: An autopsy case report and review of literature. *Forensic Sci Int*. 2014;242:e52-e55. doi:10.1016/j.forsciint.2014.07.007

121. Whyte EM. Cognitive and Behavioral Correlates of Low Vitamin B12 Levels in Elderly Patients With Progressive Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(3):321-327. doi:10.1176/appi.ajgp.10.3.321

122. M E Meadows 1, R F Kaplan EBB. Cognitive recovery with vitamin B12 therapy.

123. Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment:

The effects of treatment on neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(3):226-233. doi:10.1002/(SICI)1099-1166(200003)15:3<226::AID-GPS98>3.0.CO;2-K

124. Wahlin TBR, Wahlin Å, Winblad B, Bäckman L. The influence of serum vitamin B12 and folate status on cognitive functioning in very old age. *Biol Psychol*. 2001;56(3):247-265. doi:10.1016/s0301-0511(01)00079-5

125. Wang HX, Wahlin Å, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;56(9):1188-1194. doi:10.1212/WNL.56.9.1188

126. Hassing L, Wahlin Å, Winblad B, Bäckman L. Further evidence on the effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: A population-based study of healthy very old adults. *Biol Psychiatry*. 1999;45(11):1472-1480. doi:10.1016/S0006-3223(98)00234-0

127. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment report of theguideline development, dissemination, and implementation. *Neurology*. 2018;90(3):126-135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826

128. Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157-1166. doi:10.3233/JAD-191092

129. Centers for Disease Control. Self-reported increased confusion or memory loss and associated functional difficulties among adults aged ≥ 60 years - 21 States, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(18):347-350.

130. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(25):3326-3344. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.034

131. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(23):2551-2561. doi:10.1001/jama.2014.13806

132. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-281. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794644

133. Coen RF, McCarroll K, Casey M, et al. The Frontal Assessment Battery: Normative Performance in a Large Sample of Older Community-Dwelling Hospital Outpatient or General Practitioner Attenders. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(6):338-343. doi:10.1177/0891988716666381

134. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke ' s Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening.

2006;(December 2005):1078-1085. doi:10.1002/gps

135. Bruno D, Vignaga SS. Addenbrooke's cognitive examination III in the diagnosis of dementia: A critical review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:441-447. doi:10.2147/NDT.S151253

136. O'Caoimh R, Gao Y, McGlade C, et al. Comparison of the quick mild cognitive impairment (Qmci) screen and the SMMSE in screening for mild cognitive impairment. *Age Ageing*. 2012;41(5):624-629. doi:10.1093/ageing/afs059

137. Yavuz BB, Varan HD, O'Caoimh R, et al. Validation of the Turkish Version of the Quick Mild Cognitive Impairment Screen. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017;32(3):145-156. doi:10.1177/1533317517691122

138. Varan HD, Kizilarslanoglu MC, Balci C, et al. Comparison of the Accuracy of Short Cognitive Screens among Adults with Cognitive Complaints in Turkey. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2020;34(4):350-356. doi:10.1097/WAD.0000000000000391

139. Fabricio AT, Aprahamian I, Yassuda MS. Qualitative analysis of the clock drawing test by educational level and cognitive profile. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(4):289-295. doi:10.1590/0004-282X20140004

140. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/31348.pdf

141. Firbank MJ, Narayan SK, Saxby BK, Ford GA, O'Brien JT. Homocysteine is associated with hippocampal and white matter atrophy in older subjects with mild hypertension. *Int Psychogeriatrics*. 2010;22(5):804-811. doi:10.1017/S1041610210000499

142. Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton RA, Barrick TR, Markus HS. Brain atrophy and cerebral small vessel disease a prospective follow-up study. *Stroke*. 2011;42(1):133-138. doi:10.1161/STROKEAHA.110.594267

143. Yu L, Yang L, Li Y, et al. Hyperhomocysteinemia can predict the severity of white matter hyperintensities in elderly lacunar infarction patients. *Int J Neurosci*. 2020;130(3):231-236. doi:10.1080/00207454.2019.1667795

144. Verhoef P. Hyperhomocysteinemia and risk of vascular disease in women. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(3):325-334. doi:10.1055/s-2000-8474

145. Naurath HJ. Hyperhomocysteinemia in advanced age. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(8):695-697. doi:10.1515/CCLM.2001.114

146. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. *J Neurol Sci*. 2004;226(1-2 SPEC.ISS.):25-29. doi:10.1016/j.jns.2004.09.006

147. Wong A, Mok V, Fan YH, Lam WWM, Liang KS, Wong KS. Hyperhomocysteinemia is associated with volumetric white matter change in patients with small vessel disease. *J Neurol*. 2006;253(4):441-447. doi:10.1007/s00415-005-0022-x

148. Williams JH, Pereira EAC, Budge MM, Bradley KM. Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older people. *Age Ageing*. 2002;31(6):440-444. doi:10.1093/ageing/31.6.440

149. Nurk E, Refsum H, Tell GS, et al. Plasma total homocysteine and memory in the elderly: The Hordaland homocysteine study. *Ann Neurol*. 2005;58(6):847-857. doi:10.1002/ana.20645

150. Physiol JD. Lowering blood homocysteine with folic acid-based supplements: meta-analysis of randomised trials. *Indian Heart J*. 2000;52(7 Suppl):894-898.

151. Robinson K. Renal Disease, Homocysteine, and Cardiovascular Complications. *Circulation*. 2004;109(3):294-295. doi:10.1161/01.CIR.0000114133.99074.96

EKLER

EK 1. STANDARDİZE MİNİİ MENTAL TEST ÖRNEĞİ[132]

Ek 1: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
Eğitim (yıl): **Meslek:** **Aktif El:**
T. Puan:

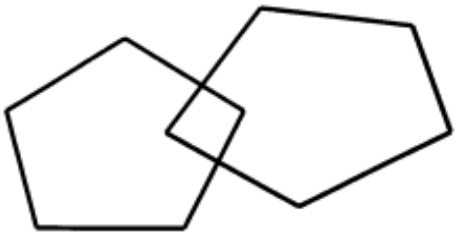
YÖNELİM (Toplam puan 10)
Hangi yıl içindeyiz..... ( )
Hangi mevsimdeyiz ..... ( )
Hangi aydayız ..... ( )
Bu gün ayın kaçı ..... ( )
Hangi gündeyiz ..... ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz ..... ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ..... ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir ..... ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir ..... ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız ..... ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ..... ( )
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)
100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ..... ( )

HATIRLAMA (Toplam puan 3)
Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
(Masa, Bayrak, Elbise)..... ( )

LİSAN (Toplam puan 9)
a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
..... ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar
edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan..... ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi
yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere
bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan..... ( )
d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada)..... ( )
e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)..... ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (arka sayfada) (1 puan) ..... ( )



EK 2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

SAYIN GÖNÜLLÜ,

Katılacağınız çalışma bilimsel bir çalışmadır. Bu çalışmada küçük damar hastalığı saptanan hastalarda homosistein düzeyinin beyin volümü ve kognitif durum ile olan ilişkisinin saptanması amaçlandı.

Sizin de bu çalışmaya katılmanız istenmektedir. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılacak kişilerden herhangi bir ek ücreti alınmayacak ve herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışma sonuçları istenirse tarafınıza bildirilecektir. Araştırmayı terk etmeniz durumunda hiçbir hak kaybına uğramayacak ve herhangi bir cezaya maruz kalmayacaksınız. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Araştırmada küçük damar hastalığı saptanan, hmosistein değeri folik asit kullananlarda 12 umol/l den düşük, folik asit kullanmayanlarda 15 umol/l den düşük olanlar normal kabul edilecek, yüksek olanlar hiperhomosisteinemi kabul edilecektir. Beyin volüm ölçümü yapılacak, kognitif durum değerlendirmesi minimental test ve yürütücü işlevleri değerlendirmek amacı ile ek olarak sözel akıcılık testleri (hayvan ismi-KAS-meyve ismi çifti) kullanılacaktır. Bu çalışmaya katılmanız durumunda izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer sağlık otoriteler tıbbi kayıtlarına doğrudan erişim hakkına sahip olacaklar ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu formu imzalayarak bu erişimlere izin vermiş olacaksınız. Bu çalışmada kimliğinizi ortaya çıkarabilecek kayıtlar gizli tutulup, kamuoyuna açıklanmayacak ve araştırma sonuçlarında dahi kimlik bilgileriniz gizli kalacaktır. Bu çalışmayla ilgili sormak istediğiniz başka sorular varsa ve ya bu çalışmayla ilgili ek bilgiye ihtiyacınız olduğunda **Asistan Dr. Rıdvan YAZGU** ile iletişime geçebilirsiniz.

Bilgilendirilmiş gönüllü onam formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarda belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü bilgiler belirtilmiş olup, zorlama olmaksızın katılıyorum.

EK 3. ETİK KURUL ONAM FORMLARI

GAZİOSMANOPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Küçük damar hastalığında beyin volümünün homosistein düzeyi ve kognitif durum ile ilişkisi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Fatma Münevver GÖKYİĞİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐		
		Yüksek Doz Araştırması	☐		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐