

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ İLE SEREBRAL KÜÇÜK
DAMAR HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Büşra ÖLMEZ

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Canan Togay IŞIKAY**

ANKARA 2019

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ İLE SEREBRAL KÜÇÜK
DAMAR HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Büşra ÖLMEZ

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Canan Togay IŞIKAY**

ANKARA 2019

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Büşra ÖLMEZ	Sınav tarihi: 18. / 12. / 2014
Anabilim/Bilim Dalı : Nöroloji	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Canan TOGAY IŞIKAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Böbrek Fonksiyonu ile Serebral Küçük Damar Hastalığı Arasındaki İlişki	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	ile karar verilmiştir.
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu	

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof.Dr.H.Özden ŞENER
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Canan YÜCESAN
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof.Dr.Canan TOGAY IŞIKAY
Nöroloji Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, yol gösterici olan, kendisiyle çalışmanın büyük keyif olduğu, asistanlık hayatım boyunca desteğini sürekli hissettiğim tez danışmanım Prof. Dr. Canan Togay Işıkkay'a teşekkür ederim.

Her sorunumuzda yardımcı olan Anabilim Dalı başkanlarımız Prof. Dr. Nursel Aydın'a ve Prof. Dr. Hüseyin Özden Şener'e,

Tez yazma sürecim boyunca desteğini hiç esirgemeyen, ihtiyaç duyduğum her anda yardım elini uzatan ve kendim için örnek olarak gördüğüm, ablam, Doç. Dr. Elif Peker'e,

Bilgi ve tecrübelerinin hayatıma ışık tuttuğu hocalarım Prof. Dr. Onur KARAN'a, Prof. Dr. Nezih YÜCEMEN'e, Prof. Dr. Canan YÜCESAN'a, Prof. Dr. Cenk AKBOSTANCI'ya, Doç. Dr. Ayşe Petek BİNGÖL'e, Doç. Dr. Mine SORGUN'a,

Bana verdikleri ilim ve tecrübe destekleri için, değerli uzman nörologlar Uzm. Dr. Zerin Özaydın Aksun ve Uzm. Dr. Seyda Erdoğan'a,

Asistan olarak geçirdiğim tüm süre boyunca birlikte çalıştığım ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Nöroloji Anabilim Dalı'nın çalışan tüm değerli kadrosuna,

Hayatım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Dr. Büşra ÖLMEZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
RESİM VE ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
TABLO DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İNMENİN SINIFLANDIRILMASI	3
2.1.1. Büyük Arter Ateroskleroza	3
2.1.2. Kardiyoembolik İnme.....	3
2.1.3. Küçük Damar Hastalığı	4
2.1.4. Nedeni Bilinmeyen İnme.....	4
2.1.5. İnmenin Diğer Nedenleri.....	4
2.2. KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI	5
2.2.1. Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal İnfarkt.....	6
2.2.2. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri.....	8
2.2.3. Lakünler.....	11
2.2.4. Genişlemiş Perivasküler Boşluklar	12
2.2.5. Serebral Mikrokanamalar	13
2.2.6. Beyin Atrofisi	16
2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	16
2.4. TEDAVİ.....	17
2.5. RENAL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE SEREBRAL KDH.....	18
2.5.1. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve BCH	19
2.5.2. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve Lakünler	20
2.5.3. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve Mikrokanamalar.....	20
2.5.4. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve Genişlemiş Perivasküler Boşluklar	21

3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1. HASTA POPÜLASYONU	22
3.2. RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	22
3.3. TAM KAN SAYIMI VE BİYOKİMYA TETKİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.4. GÖRÜNTÜLEMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	23
3.5. İNME ETYOLOJİSİNE YÖNELİK TETKİKLER.....	28
3.6. ARAŞTIRMADA DEĞERLENDİRİLEN DEĞİŞKENLER.....	28
3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. RİSK FAKTÖRLERİ, İNME ETYOLOJİSİ VE LABORATUAR SONUÇLARI.....	29
4.2. SEREBRAL KDH BELİRTEÇLERİ VE BELİRTEÇLERİN RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ.....	30
4.3. BÖBREK FONKSİYONLARI VE SEREBRAL KDH ARASINDAKİ İLİŞKİ	44
4.4. İNME ETYOLOJİSİ İLE BÖBREK FONKSİYONU VE SEREBRAL KDH ARASINDAKİ İLİŞKİ	47
4.5. ÇOK DEĞİŞKENLİ LOGİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ	49
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR	59
ÖZET	60
ABSTRACT.....	62
KAYNAKLAR	64
EKLER.....	78
Ek-1: Etik Kurul Raporu	78

KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
Aİİ	: Akut iskemik inme
BBB	: Kan beyin bariyeri
BCH	: Beyaz cevher hiperintensitesi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Bilgisayarlı tomografi anjiografi
CAA	: Serebral amiloid anjiopati
CADASIL	: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
cAMP	: Siklik adenzin monofostat
CCS	: Causative Classification System
cGMP	: Siklik guanilat monofosfat
DM	: Diabetes mellitus
DSA	: Digital subtraksiyon anjiografi
DWI	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
GE	: Gradyan EKO
GİA	: Geçici iskemik atak
GPVB BG	: Bazal gangliyon lokalizasyonundaki GPVB'ler
GPVB SS	: Sentrum semiovale lokalizasyonundaki GPVB'ler
GPVB	: Genişlemiş perivasküler boşluklar
Hba1c	: Glikolize hemogloblin
hGFR	: Hesaplanmış glomeruler filtrasyon hızı
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
ISK	: İntraserebral kanama
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDH	: Küçük damar hastalığı

LDL	: Low-density lipoprotein
MCA	: Orta serebral arter
MDRD	: Modification of Diet in Renal Diseases Study
MR	: Magnetik rezonans
MRA	: Magnetik rezonans anjiografi
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
PFO	: Patent foramen ovale
PV	: Periventriküler
SMK	: Serebral mikrokanaama
SWI	: Susceptibility weighted imaging
TOAST	: Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment
USG	: Ultrasonografi

RESİM VE ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1:	Fazekas Skalası'na göre periventriküler ve derin beyaz cevherde grade 1 hiperintensiteye sahip bir MR görüntüsü	25
Resim 2:	Fazekas Skalası'na göre periventriküler ve derin beyaz cevherde grade 2 hiperintensiteye sahip bir MR görüntüsü	25
Resim 3:	Fazekas Skalası'na göre periventriküler ve derin beyaz cevherde grade 3 hiperintensiteye sahip bir MR görüntüsü	26
Resim 4:	FLAIR sekansında lakün görünümü.....	26
Resim 5:	SWI sekansında Mikrohemoraji görünümü	26
Resim 6:	T1 sekansında GPVB görünümü	27
Resim 7:	FLAIR sekansında GPVB görünümü.....	27
Şekil 1.	Evrelere göre serebral KDH Total KDH yükü durumu	46

TABLO DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Risk Faktörleri	29
Tablo 2. Laboratuvar değerleri.....	29
Tablo 3. İndeks inme.....	30
Tablo 4. Küçük damar hastalığı belirteçleri.....	30
Tablo 5. Lakün varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi.....	32
Tablo 6. Lober SMK varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi.....	33
Tablo 7. Herhangi bir lokasyonda SMK varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi	34
Tablo 8. Derin SMK varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi	35
Tablo 9. Periventriküler BCH varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi.....	36
Tablo 10. Derin subkortikal BCH varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi.....	37
Tablo 11. Toplam Fazekas skorunun 0'dan büyük olması ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişki.....	38
Tablo 12. GPVB BG varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişki.....	39
Tablo 13. Lakün sayısı ve diğer belirteçlerin korelasyon analizi.....	40
Tablo 14. PV Fazekas ve derin subkortikal Fazekas derecelerinin diğer belirteçlerle korelasyon analizi	40
Tablo 15. GPVB SS ve GPVB BG ile diğer belirteçlerin korelasyon analizi.....	41
Tablo 16. Lobar, derin ve toplam SMK sayıları ile diğer belirteçlerin korelasyon analizi	41
Tablo 17. Hipertansiyon varlığına göre küçük damar hastalığı belirteçleri ve Total KDH yükü	42
Tablo 18. Diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenen KDH belirteçleri	43
Tablo 19. Hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenen KDH belirteçleri	43

Tablo 20. hGFR ile küçük damar hastalığı belirteçleri ve Total KDH yükü arasındaki ilişki	44
Tablo 21. Evrelere göre küçük damar hastalığı belirteçleri ve Total KDH yükü	45
Tablo 22. Hastalar hGFR'ye göre 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenen KDH belirteçleri	46
Tablo 23. Evreye göre risk faktörleri ve indeks inme	47
Tablo 24. Hastaların geçirdikleri son inme/GİA etyolojisine göre serebral KDH belirteçleri ve total KDH yükü varlığı	48
Tablo 25. Küçük damar hastalığı belirteçleri ve total KDH yükü varlığına etki eden faktörlerin lojistik regresyon ile analizi	49

1. GİRİŞ

İskemik inme, belirli bir vasküler bölge içinde fokal serebral, omurilik veya retina infarktüsüne yol açan vasküler stenoz veya oklüzyon sonucunda ortaya çıkan bir nörolojik disfonksiyon atağıdır.

İskemik inme için en önemli risk faktörleri hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), sigara, kötü beslenme, fiziksel inaktivite, kardiyak disritmi, alkol tüketimi ve obeziteyi içerir. Akut iskemik inme (Aİİ) sonrası hastane mortalitesi vakaların yaklaşık %5'inde görülür ve artan yaş, inme şiddeti, atriyal fibrilasyon (AF) öyküsü, önceki inme, karotis stenozu, DM ve koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü ile ilişkilidir. İnme sonrası komplikasyonlardan kaynaklanan fonksiyonel özürlülük ve morbidite ise hastaların çoğunu etkiler.

İnme sonrası prognozu belirlemek, rekürrens riskini belirlemek ve sekonder inme önleme stratejilerini oluşturmak için Aİİ etiyolojisinin doğru sınıflandırılması önemlidir [1]. İnme birçok potansiyel etyolojinin neden olabileceği karmaşık bir hastalıktır. Tanısal teknolojiye ileriye gidenler, inmeli hastalarda altta yatan potansiyel inme nedenini belirlememize olanak sağlamıştır [2]. Her ne kadar kusursuz olmasa da, akut inme tedavisinde ORG 10172 çalışması (TOAST) sınıflandırma kriterleri en yaygın kabul gören iskemik inme sınıflama sistemi olup, beş alt tip içerir: büyük arter aterosklerozu (% 15 ila % 40), kardiyoembolik (% 15 ila % 30), küçük damar tıkanıklığı veya “laküner” (% 15 ila % 30), kriptojenik (% 40'a kadar) ve “diğer” nedenler (<% 5) [1, 3, 4].

Causative Classification System (CCS) projesi, Aİİ için kanıta dayalı bir etiyolojik sınıflandırma şeması geliştirmekle ilgilenen bir grup hekim tarafından 2003 yılında başlatılmıştır [4].

CCS, TOAST sisteminin başlıca sınırlamalarının üstesinden gelmek için tasarlandı. CCS, yayınlanmış kanıtlara göre ve çoklu tanısal inme değerlendirmesinin sonuçlarını difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin tomografik anjiyografi (BTA) veya manyetik rezonans anjiyografi (MRA), EKO, Holter monitorizasyonu ve klinik özellikleri entegre ederek inmeyi sınıflandırır. Bu sistemde, birden fazla potansiyel neden varsa, hasta en olası mekanizmaya dayanarak

bir alt tipe atanır. TOAST'taki “belirsiz” kategorisi, CCS'te birkaç alt kategoriye ayrıldı: 1. Bilinmeyen, 2. Eksik değerlendirme, 3. Sınıflandırılmamış inme (birden fazla etiyoloji) ve 4. Kriptojenik embolizm (normal görünümlü bir arterde ani bir kesilmenin anjiyografik kanıtı veya daha önce tıkanmış bir arterin tam rekanalizasyonu)

CCS ile alt tip tayini beş veri kaynağına dayanır. Bu kaynaklar klinik değerlendirme, beyin görüntüleme, ekstrakraniyal ve intrakraniyal vasküler araştırma, kalp değerlendirmeleri ve inme nadir nedenleri için çalışmayı içerir [2].

Amaç:

Bu çalışmada, hastaların Kranyal MR görüntülemelerinde izlenen BCH yaygınlığı, SMK yükü, perivasküler boşluk, lakün sayısı ve total serebral KDH yükü ile kısa Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD) formülü ile hGFR değerleri arasındaki ilişki araştırılacaktır. Literatürde böbrek fonksiyonu ile serebral KDH arasındaki ilişkiye dair çalışmalar mevcut olmakla beraber bu çalışmalarda iskemik inme veya TİA geçirmiş olan hastalarda serebral KDH belirteçlerinin tamamını birarada değerlendirmiş olan bir çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda dört serebral KDH belirteci ve total serebral KDH yükü ile böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi iskemik inme ve TİA geçirmiş bir hasta grubunda, daha geniş bir popülasyonda çalışmayı amaçlıyoruz. Daha düşük hGFR değerine sahip hastalarda daha yaygın küçük damar hastalığı izlenmesi beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNMENİN SINIFLANDIRILMASI

2.1.1. Büyük Arter Ateroskleroza

Aterosklerotik plak ekstrakranyal ve intrakranyal arteriyal sistem boyunca herhangi bir noktada gelişebilir. Fakat sıklıkla türbülant akımın olduğu damar dallanma bölgelerinde görülür. En yaygın olarak karotis bifurkasyonu, vertebral arter orijini, vertebrobasiler bileşke ve orta ya da ön serebral arter orijininde ortaya çıkar.

Aterosklerotik plak, iki mekanizmadan biriyle iskemik inmeye neden olur: kritik stenoz bölgesi boyunca hipoperfüzyon oluşturarak; ikinci ve daha yaygın olarak ise trombus oluşumu ve ardından trombus veya plak fragmanlarının distal embolizasyonuna yol açan plak rüptürü ile.

Arterden artere emboli, aterosklerotik plak fragmanları veya plağın üst kısmında oluşan taze trombusun embolisi ile distal bir damarı tıkanmasıyla ortaya çıkar. Lipitten zengin nekrotik çekirdeği ve ince fibröz kapağı olan plaklar, spontan rüptür ve koagülasyon kaskadının aktivasyonu ile trombus oluşumu için yüksek risk taşır.

Klinik olarak, büyük arter ateroskleroza kaynaklı iskeminin kalpten kaynaklanan inmeden (kardiyoembolik inme) ayırt edilmesi zordur. Aynı vasküler alanda tekrarlayan geçici iskemik ataklar veya geçirilmiş infarktler ipsilateral karotid arter ateroskleroza ile ilişkilendirilir [1].

1.1.2. Kardiyoembolik İnme

Kardiyoembolik inme, kalp kaynaklı tromboemboli sonucu ortaya çıkan tüm inmeleri içerir. En sık olarak, kardiyoembolizm, AF'si olan hastalarda kalbin sol atriyal apendiksinde oluşan trombustan meydana gelir. Fakat kardiyoembolizm aynı zamanda, yeni miyokard enfarktüsü veya şiddetli dilate kardiyomiyopatiye bağlı ventriküler duvar trombusundan, romatizmal kapak hastalığından veya prostetik kalp kapağından kaynaklanabilir. Kardiyoembolik inmeler, atriyal miksuma veya marantik endokardit gibi neoplastik nedenlerden veya enfeksiyöz endokardit gibi enfeksiyöz nedenlerden de kaynaklanabilir.

Radyolojik olarak, her iki hemisferde ya da hem anterior hem posterior sirkülasyonda ortaya çıkan dağınık inmeler, sıklıkla kardiyembolik kökenlidir [1].

2.1.3. Küçük Damar Hastalığı

Küçük damar oklüzyonu sonucu oluşan laküner inmeler, klinik olarak beş genel alt tip şeklinde tanımlanır: 1. saf motor hemiparezi, 2. saf duysal sendrom, 3. sensorimotor sendrom, 4. ataksik hemiparezi ve 5. beceriksiz el disartri. Ancak damara ait alana bağlı olarak farklı klinik tablolar da ortaya çıkabilir. Bu inmeler medial serebral arterler (lentikülostriat), posterior serebral arterler veya posterior komunikan arterler (tuberotalamik, paramedian, posterior koroidal, inferolateral) ve baziler arterden (pontin perforatörler) kaynaklanan küçük perforan arterlerin tıkanması ile ortaya çıkar. Bu damarlar segmental arter duvarının dezorganizasyon ve fibrozisine, yani lipohyalinozis olarak bilinen bir sürece ve mikroaterom oluşumuna eğilimlidirler.

HT en büyük risk faktörüdür, ancak diyabet, yaş ve sigara da katkıda bulunabilir [1].

2.1.4. Nedeni Bilinmeyen İnme

Kapsamlı laboratuvar ve radyolojik incelemeden sonra bile inme etyolojisi % 40'a varan oranda kriptojenik veya belirsizdir. Bununla birlikte, bu hastaların önemli bir kısmında, ("kriptojenik" inmeli hastaların %10-20'sinde) uzun süreli kardiyak monitörizasyondan sonra gizli AF bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır. Patent foramen ovale (PFO) ve atriyal septal defekt de genç hastalarda kriptojenik inme ile ilişkilidir [1].

2.1.5. İnmenin Diğer Nedenleri

İnme kategorisinin “diğer” nedenleri, Aİİ'nin %5'inden daha azını oluşturur ve inme ile zamansal bir ilişki veya inme ile bağlantılı spesifik bir hastalık süreci şeklinde tanımlanır.

Hematolojik bozukluklar (örn., hiperkoagulabilite, orak hücreli anemi), enfeksiyöz veya enflamatuvar hastalık, intirinsik arter duvar hastalığı (örn., vaskülopati), damar diseksiyonu, migren ilişkili enfarktüs, genetik bozukluklar veya iyatrojenik nedenlere bağlı inme bu gruba örnek verilebilir [1, 4].

2.2. KÜÇÜK DAMAR HASTALIĞI

Serebral küçük damar hastalığı (KDH) terimi, perforan serebral arterioller, kılcal damarlar ve venüllerdeki patolojilerden kaynaklandığı düşünülen klinik ve görüntüleme bulgularından oluşan bir sendromu ifade eder [5].

Serebral KDH, demansların %45'i ve dünya genelinde tüm inmelerin yaklaşık % 20'si ile ilişkilidir [5, 6].

Serebral KDH, yakın zamanlı küçük subkortikal infarkt, lakünler, beyaz cevher hiperintensitesi (BCH), genişlemiş perivasküler alanlar (GPVB), serebral mikrokranamalar (SMK) ve atrofi dahil olmak üzere beyaz cevher ve subkortikal gri cevherdeki bir dizi görüntüleme değişikliğini tanımlamak için kullanılır [5, 7].

Genellikle, yeni küçük subkortikal infarktlar akut inme semptomlarına neden olurken, diğer serebral KDH lezyonları klinik olarak daha sinsi seyirlidir ve bu nedenle "sessiz" lezyonlar olarak adlandırılır.

Serebral KDH'nin büyük damar aterosklerotik hastalığından farklı olduğu anlaşılmıştır [8]. Her ikisi de yaş, HT, HL, DM ve sigara içme gibi ortak risk faktörlerini paylaşırlar [9]. Sporadik serebral KDH'nin lipohyalinozise, küçük serebral arteriollerin damar duvar kalınlaşmasına, fibrinoid nekroza ve perivasküler doku hasarına neden olan intrinsik endotel hastalığı olduğu görüşü giderek yaygınlaşmaktadır [8]. Endotelyal fonksiyonu görüntülemeye yönelik in vivo teknikler gelişiyor ve bu gelişmeler serebral KDH'nin endotelyal bir hastalık olduğunu ve bu yüzden trombüs ve plak hedefli geleneksel vasküler tedavilerden farklı tedaviler gerektirdiği hipotezini destekliyor [10].

Serebral KDH inme, kognitif bozukluk, parkinsonizm gibi klinik tablolarla ilişkilidir ve önemli morbidite ve mortalite yükü oluşturan yaygın bir nörolojik hastalık grubudur. İskemik inme ve demansın büyük bir kısmı serebral KDH'ye atfedilir. Çoğu

zaman sadece semptomatik duruma geldiğinde, yani ileri aşamada tanınmaktadır. Bununla birlikte asemptomatik sağlıklı popülasyonlardaki önemi iyi tanımlanmamıştır. Sağlıklı popülasyonda tanımlanmasından sonrasında da bu hastalığın yönetimi iyi kurulmamıştır. Bilinen KDH risk faktörleri KDH gelişmesindeki varyansı tam olarak açıklamamaktadır. Klinik sonuçlar çeşitlidir. Bazı kişiler erken evrelerde semptomatikken, bazı bireylerde büyük radyolojik hastalık yükleri olmasına rağmen belirgin semptomları yoktur [11].

Kontrendikasyon yoksa, araştırma ve rutin klinik kullanım için bilgisayarlı tomografi (BT) yerine MRG tercih edilir, daha yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir [5].

2.2.1. Yakın Zamanlı Küçük Subkortikal İnfarkt

Genellikle laküner inme ya da laküner sendrom olarak adlandırılan küçük subkortikal infarktlar tüm iskemik inmelerin yaklaşık %25'ine neden olur. Bazen, yeni bir asemptomatik küçük subkortikal infarkt, görüntüleme ile tesadüfen tespit edilir ve sessiz serebral infarkt olarak adlandırılır. Aksine, henüz bilinmeyen nedenlerden dolayı, hastalarda %30'a varan oranlarda, semptomatik laküner inme sendromları MRG'de izlenemeyebilir, bu da MRG'nin bu tür infarktların saptanmasında tam olarak duyarlı olmadığını göstermektedir [12, 13].

Küçük subkortikal infarktlar, beynin iç kısmına penetre olan küçük arter veya arteriyolün perfüzyon bölgesinde meydana gelir. MRG çalışmaları, yeni gelişimli küçük subkortikal infarktların akut fazda 15 mm'lik bir çapı aşabileceğini ve aksiyel kesitlerde yaklaşık 20 mm'ye kadar çıkabileceğini göstermektedir. MRG ayrıca küçük subkortikal infarktların ve lakünlerin koronal veya sagittal planda ölçüldüğünde 20 mm'den geniş olabileceğini de göstermektedir. Literatürde laküner infarkt, laküner inme gibi terimler kullanılmaktadır ancak yakın zamanlı küçük subkortikal infarkt terimi kullanılması ve laküner kelimesinin kullanılmaması öneriliyor. Çünkü kanıtlar gösteriyor ki tüm küçük subkortikal infarktlar lakünlere dönüşmüyor [7]. Moreau ve ark.'nın çalışmasında FLAIR sekansta kavitasyon oluşturmayan lezyonların talamus veya beyin sapında yer alma olasılığı daha fazla bulunmuştu ve bu hastaların Fazekas skorları daha düşük izlenmişti [14]. Kırkyedi hastadan oluşan prospektif bir çalışmada

laküner infarktların sadece %20'sinin 90 gün sonunda laküner lezyon geliştirdiği gösterilmişti [15].

Yakın zamanlı küçük subkortikal infarkt teriminin, son birkaç hafta içinde bir perforan arteriol bölgesinde meydana gelen bir lezyonla uyumlu görüntüleme özellikleri veya klinik semptomlar ile kanıtlanan lezyonlar için kullanılması öneriliyor. 'Yakın zamanlı' kelimesinin kullanımı, önceki birkaç hafta içinde ortaya çıktıklarını gösteren semptomları veya görüntüleme özellikleri olan lezyonları belirtmelidir; bu kelime 'akut' yerine kullanılır çünkü lezyonun sadece hiperakut aşamasını değil, ilk birkaç haftasını içerir. 'Küçük' kelimesinin kullanımı, aksiyel düzlemde lezyonun maksimum çapının 20 mm'den az olması gerektiğini gösterir, ancak bir damar alanında infarkt gibi görünen bazı lezyonlar, koronal düzlemde biraz daha büyük olabilir [16].

Bazal gangliyon ve internal kapsüldeki 20 mm'den büyük olan ve birkaç penetran arterde eş zamanlı infarkttan kaynaklanan lezyonlar küçük subkortikal infarktlar olarak sınıflandırılmamalı, bunun yerine striato-kapsüler infarktlar olarak tanımlanmalıdır. Bu farklı bir nedene bağlı bir infarkt alt tipidir [17].

Küçük subkortikal infarktların boyutları için laküner infakrtlarda olduğu gibi bir alt sınır belirlenmemiştir, çünkü difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DWI), perivasküler boşluklardan ayrılması kolayca mümkündür [7].

DWI gibi hassas görüntüleme ile bile, klinik olarak kesin inme geçiren hastaların yaklaşık %30'unda MRG'de herhangi bir yeni iskemik lezyon gösterilememektedir [5, 18]. 10 yıl boyunca takip edildiğinde, DWI negatif hastalar, DWI pozitif hastalarla benzer tekrarlayan inme, bağımlılık ve bilişsel bozukluk özellikleri göstermektedir. Bu nedenle, negatif DWI / MRG inme teşhisini dışlayamaz. İnme başlangıcından sonra görüntülemeye erişim, pozitif bulgu şansını artırabilir [5, 19].

Laküner iskemik inme için öne sürülen ana etiyolojiler şu şekildedir: Ana arterlerin (genellikle orta serebral arter (MCA) veya perforan arteriollerin ateromasi, kalpten veya karotid arterlerden emboli ve intrinsik küçük damar hastalığı (lipohiyalinosi veya fibrinoid nekroz). MCA'daki ateromun laküner iskemik inmenin <%20'sine neden olduğu görülmektedir [5].

Laküner iskemik inme için yaygın bir neden olarak embolizme ait kanıtlar sınırlıdır. Kardiyoembolik kaynakların varlığı, laküner inmelerde laküner olmayan iskemik inmelere kıyasla anlamlı olarak daha az izlenmiştir [5, 20, 21].

Bazal gangliyonlardaki laküner iskemik inmeler, sentrum semiovaledekilere kıyasla kısmen daha fazla emboli ile ilişkilidir (sırasıyla % 11'e karşılık % 3), ancak tüm semptomatik laküner iskemik inmelerde bilinen embolik kaynakların oranı çok düşüktür (% 11) [5, 22].

Alttaki mekanizmanın belirsiz olmasına rağmen, intrinsik küçük damar patolojileri laküner iskemik inmenin en sık nedenidir. Fisher, küçük arterlerdeki lipohiyalinozu HT'ye bağladı. Bununla birlikte, 1950'ler ve 1960'larda HT'nin tanı ve tedavisi daha zayıftı ve daha ciddi HT vakaları görülüyordu. Günümüzde ise laküner inme geçiren birçok hastanın normotansif olduğu bilinmektedir. DM, hiperkolesterolemi ve sigara gibi diğer geleneksel risk faktörleri ise laküner inmede diğer iskemik inmeler ile benzer sıklıkta görülmüştür [5, 23].

2.2.2. Beyaz Cevher Hiperintensiteleri

Vasküler kökenli olduğu düşünülen BCH, yaşlı bireylerde çok yaygındır ve tipik serebral KDH bulguları olarak kabul edilir. BCH belirtileri, kognitif bozukluk, demans ve depresyon gibi sinsice gelişir [5-7]. Ancak inme riskini neredeyse üç katına çıkarır, demans riskini ikiye katlar ve ölüm riskini artırır [5, 24].

BCH'ler genellikle pons ve beyin sapı da dahil olmak üzere beyaz maddede simetrik ve bilateral olarak dağılırlar ve ayrıca derin gri cevherde de ortaya çıkarlar. T2 veya FLAIR MRG'de normal beyine göre hiperintens görünürler ve hastalığın gelişim aşaması ve şiddet düzeyine bağlı olarak düzensiz yamalı veya birleşme eğiliminde olabilirler [5]. T1 ağırlıklı sekanslarda ise patolojik değişimin şiddeti ve sekans parametrelerine bağlı olarak izointens veya hipointens (beyin omurilik sıvısı (BOS) kadar hipointens olmasa da) olarak görülebilir [7].

Sınırlı patoloji çalışmaları nedeniyle, BCH'nin altta yatan patolojisi kesin değildir. Bazı araştırmacılar periventriküler (PV) ve derin subkortikal BCH'yi ayrı ayrı değerlendirir. Farklı patogenezlere, risk faktörlerine ve klinik sonuçlara sahip

oldukları düşünülür [7]. Demiyelinizasyon, oligodendrositlerin kaybı ve aksonal hasar sıklıkla bildirilmiştir. Yeni kanıtlar, BCH'lerin farklı hastalık aşamalarını yansıtacak şekilde oldukça heterojen olduğunu göstermektedir [5].

PV BCH'ler ve derin BCH'lerin vasküler risk faktörlerinden farklı şekilde etkilendiği bulunmuştur. Serebrovasküler hastalık öyküsü [25], orta yaşta aort ateroskleroz varlığı [26] ve karotid ateroskleroz varlığı [27] öncelikle PV BCH ile ilişkili bulunmuştur. Karotis aterosklerozu için koruyucu olduğu bildirilen yüksek serum karotenoid seviyesi azalmış PV BCH'lerle ilişkiliydi, fakat derin BCH'lerle ilişkili değildi [28]. İskemik inmelerin alt tipinin BCH tipi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. PV BCH, özellikle posterior boynuzlar çevresinde border zone enfarktları için bir belirleyiciydi, oysa derin BCH, laküner infarktlar için bir belirleyiciydi [29]. Serebral KDH için risk faktörü olduğu bildirilen yüksek plazma homosistein düzeyi, artmış derin BCH ile ilişkiliydi [30], ancak hem normal yaşlı popülasyonda hem de Alzheimer hastalığı olanlarda PV BCH ile ilişkili değildi [31, 32].

Özetle, PV BCH'ler ve derin BCH'ler farklı patojenik mekanizmalara sahip olabilir. PV BCH daha hemodinamik patolojilere sekonder olarak belirlenebilirken, derin BCH serebral KDH'ye daha fazla atfedilebilir [33]. Ventriküler yüzeyden 3 ila 13 mm kadar genişleyen alanda derin PV beyaz cevher lezyonlarının, hemodinamik süreçlerle ilişkili olması daha muhtemeldir [34, 35], çünkü bu alan subependimal arterlerden kaynaklanan ve kollateralleri olmayan ventrikülofugal damarlar tarafından beslenir. Bu dallar koroid arterlerden veya rami striatinin terminal dallarından kaynaklanır [36]. Her ne kadar bu ventrikülofugal damarlar, pial yüzeyden gelen merkeze doğru ilerleyen penetran damarlara doğru ilerleseler de, bu iki damar grubu arasındaki anastomoslar ya nadirdir ya da yoktur [37]. Böylece, bu alan fokal veya sistemik hipoperfüzyona eğilimlidir. Ateroskleroz, kan akışının azalması için temel neden olabilir ve PV BCH ile özellikle ilişkili olan karotis aterosklerozu, serebral hipoperfüzyonun ana nedenlerinden biridir [33].

Bir başka hipotez ise bozulmuş kan beyin bariyerinin (BBB) sıvı, plazma bileşenleri ve hücrelerin sızmasına neden olacağı ve nihayetinde perivasküler inflamasyon, demiyelinizasyon ve gliozise yol açacağı şeklindedir [5].

Derin BCH'ler ve iskemik PV BCH'ler kıyaslandığında, arteriyolar damar duvarı değişiklikleri PV 'cap'lerde veya halelerde yaygın bir bulgu değildir [33]. Bu ince çizgi veya hale benzeri BCH'lerin düzgün kenarları göz önüne alındığında, iskemi veya demiyelinizasyonun bunun sebebi olması muhtemel görünmüyor. Bu durum endotelial astarın bozulmasını ve interstisyel sıvının yeniden emiliminde bozulmayı temsil edebilir [33]. Otopsi MRG çalışmalarında ayrıca BCH içinde ve etrafında bozulmuş BBB'den sıvı sızıntısı olduğunu gösteren ödem bulunmuştur [5, 33, 38]. Postmortem bir çalışmada, periventriküler BCH'de inflamatuvar olmayan, periventriküler venülopati gözlenmiş ve venöz kollajenozun vazojenik ödem ile doku hasarına neden olabileceği ve interstisyel sıvı dolaşımını engelleyebileceği düşünülmüştür [38].

Ependimal hücrelerdeki yapısal değişiklikler, komşu beyin parankimi içine BOS kaçağıyla sonuçlanabilir. Penetran damarları etkileyen ve BBB'yi değiştiren yaşa bağlı değişiklikler, bu aşırı interstisyel sıvının yeniden emilimini engelleyebilir [39]. Bu açıklama, PV 'cap'lerin ilk önce görünmesi gözlemiyle tutarlıdır, zira interstisyel sıvının en çok drene edilmesi gereken alan ventriküllerin uçları olacaktır [40].

Bazı çalışmalar PV BCH'yi derin BCH'den farklılaştırır da [33, 41, 42], görüntüleme çalışmaları PV ve derin BCH'nin muhtemelen sürekli bir patolojinin iki parçası olduğunu göstermektedir [42, 43]. Çin'de 11 inme merkezinden inme geçiren 2699 hastada yapılan çok geniş bir çalışmada, BCH dağılımının istatistiksel haritaları oluşturulmuş; PV ve derin BCH'nin devam eden bir patolojinin farklı evreleri olduğu desteklenmiş ve bazı hastalarda lezyon dağılımının farklı görünümünde olmasının hastalığın erken evresini yansıttığına dair daha fazla kanıt sağlanmıştır [44].

Son evre hastalığı düşündüren şiddetli BCH'de, glianın azalmış yoğunluğu ve vakuolizasyon gözlenmiştir [5, 45]. Bazı raporlar, insan BCH'sindeki perivasküler dokularda proteinlerin varlığını göstermektedir [46] ve KDH'de görülen arteriyolar duvar kalınlaşmasının, plazma proteinlerinin damar duvarlarına hareketinin bir sonucu olduğunu ileri sürer [47]. Proteinler fibrinojen, immünoglobulinler, trombomodulin içerir [48] ve subkortikal gri ve beyaz maddede bulunur ve normal görünen beyaz maddede de görülür ve mikroglia ile ilişkilidir. Mikroglia ve proteinler daha ileri düzeyde doku kaybının olduğu BCH alanlarında daha sık görülmüştür [46].

Her ne kadar bu 'beyaz' lezyonlara şimdiye kadar hepsi benzermiş gibi davranılmış olsa da, farklı derecelerde 'beyazlık' farklı 'oluşum aşamalarını' gösterebilir. Bazı çok beyaz BCH'ler muhtemelen hastalığın son aşamasındadır ve bir kez demiyelinizasyon veya aksonal hasar meydana geldiği için geri döndürülemez. Bazı durumlarda daha az beyaz lezyonlar, esas olan interstisyel sıvı dengesizlikleriye kalıcı doku hasarı meydana gelmeden önce geri çevrilebilirler. Bu gözlemler daha büyük çalışmalarda doğrulanmaya devam etmektedir [5].

Birçok kesitsel çalışmada düşük beyin kan akımı ile daha yüksek BCH yükü arasında ilişkili bulunmasına rağmen, düşük beyin kan akımı ve BCH arasındaki nedensellik belirsizdir [5, 49].

BCH'nin oluşumu çok faktörlü olabilir. Hipoperfüzyon, venöz patolojiler ve BBB bozukluğunun tümü BCH başlangıcında veya ilerlemesinde kritik rol oynayabilir ve birbirleriyle etkileşime girebilir, ancak temel başlangıç faktörünün hangisi olduğu bilinmemektedir [5].

2.2.3. Lakünler

“Lakün” terimi Fisher tarafından, iyileşmiş bir laküner enfarkt olduğunu düşündüğü beyindeki küçük sıvı dolu boşluğu tanımlamak için kullanılmıştır. Bu nedenle, serebral KDH araştırmalarında, beyin MRG veya otopside izlenen BOS dolu boşluklardan bahsedilirken “laküner enfarkt”, “laküner inme” ve “sessiz beyin infarktüsü” gibi terimlerin kullanılması çok yaygındır [50]. Aslında, lakünler her zaman “iskemik” değildir [51]. Daha önce sadece laküner infarktlarından kaynaklandığı düşünülen lakünler, şimdi küçük kanamalar, mikroembolik infarktlar, arteritler ve amiloid anjiyopati gibi farklı nedenlerden kaynaklanabilecek lezyonlar olarak kabul edilmektedir [52].

Lakün, bir perforan arteriol alanında önceki akut küçük derin beyin infarktı veya hemorajisi ile uyumlu olarak, çapı 3 mm ile yaklaşık 15 mm arasında değişen, yuvarlak veya oval, subkortikal, sıvı dolu (BOS ile benzer sinyal özelliği gösteren) kaviter lezyon olarak tanımlanır [7]. GPVB'ler çapı 3 mm'den fazla olduğunda lakünleri taklit edebilir [53]. Birçok çalışmada büyük GPVB'ler lakünler olarak yanlış değerlendirilmiş olabilir [50]. Lakünlerin genellikle, FLAIR görüntülerde, hiperintens

rim ile çevrelenmiş bir hipointens boşluk şeklinde izlenmesi, GPVB'den ayırt edilmesinde yardımcı olabilir. Ancak, bazı durumlarda rim olmayabilir veya geniş BCH alanları içinde GPVB hiperintensite ile çevrili gibi görünebilir, bu yüzden GPVB'yi lakünlerden ayırt etmek için rim üzerinde ısrarcı olmak pratikte yararlı değildir. Bununla birlikte, mümkünse, en azından aynı büyüklükteki lakünleri ve GPVB'yi ayırt etmek önemlidir, çünkü bunlar farklı patolojileri temsil eder [5].

Birçok lakün akut semptomlara neden olmasa da, sayıca fazla olduğunda demans, bilişsel bozukluk, yürüme bozukluğu ve artmış inme riski ile ilişkilidir [54-56]. Genel yaşlı popülasyonda, lakün prevalansı %8 ile % 28 arasındadır [54].

2.2.4. Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

GPVB, serebral mikrodamarları çevreleyen subaraknoid boşlukların uzantısıdır. Beyin parankiminde bir damarın seyrini takip eden sıvı dolu alanlardır [7, 57, 58]. Perivasküler boşluklar için eş anlamlı terimler arasında 'Virchow – Robin boşlukları', 'tip 3 lakün' veya özellikle bazal ganglionlarda baskınsa 'état crible' yer alır.[7] GPVB, penetran arteriollerin seyrini takip ettiğinden, bunların serebral KDH ile ilişkili olabileceğini düşünebiliriz [58].

Perivasküler boşluklar genellikle mikroskopiktir ve BT veya konvansiyonel MRG'lerde saptanamaz. Genişlediğinde ise GPVB yaygın olarak T2 MRG'de hiperintens olarak görülür [58, 59]. Perivasküler boşlukların genişlemesi, BCH ve lakünler gibi serebral KDH'nin diğer morfolojik özellikleriyle ilişkilidir [60-62].

Penetran damarların seyrini takip ettikleri için, damarın seyrine paralel olarak görüntülendiğinde lineer, damarın seyrine dikey olarak görüntülendiğinde ise genellikle 3 mm'den küçük çaplı, yuvarlak veya oval görünürler. Yüksek çözünürlükte, perivasküler bir boşluğun ortasında, bazen bu boşlukları lakünlerden ayırabilecek bir merkezi damar görülebilir [7]. GPVB, bazal ganglia ve sentrum semiovalenin alt kısımlarında en sık görülür, ancak beyin sapında da görülebilir. Her ne kadar 3 mm genişliğindeki çap değeri, GPVB'yi lakünlerden ayırt etmek için sınır değer olarak görülse de [63], zaman zaman GPVB daha büyük olabilir ve hatta kitle etkisi yaratabilir [7].

GPVB, genellikle bir BCH bölgesinden geçmediği sürece, GPVB ve lakünler arasındaki ayrıma yardımcı olabilecek, FLAIR görüntülerde hiperintens rime sahip değildir [5].

GPVB'nin "lezyon" olarak görülmesi gerekliliği hala tartışmalıdır, çünkü klinik önemi açık değildir. Birkaç GPVB normal olabilmesine rağmen, GPVB sayısı ilerleyen yaş ve serebral KDH'nin diğer belirteçleri ile beraber artar [62, 64]. Bazı çalışmalarda, daha fazla GPVB, artmış demans riski veya daha kötü bilişsel işlev veya HT ile ilişkili bulunmuştur [63, 65, 66].

Sentrum semiovale lokalizasyonundaki GPVB'ler (GPVB SS) serebral amiod anjiopati ile ilişkili iken, bazal gangliyon lokalizasyonundaki GPVB'lerin (GPVB BG) HT, yaş ve derin perforan arter ateroskleroza ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [67]. Sağlıklı bir Japon kohortunda, GPVB BG infratentoryal SMK ile ilişkilendirilirken, GPVB SS lobar SMK ile ilişkilendirilmiştir [68].

Genişlemiş GPVB'nin altında yatan mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır. Normal yaşlanma ve multipl skleroz gibi diğer nörolojik hastalıklarda, GPVB enflamatuvar belirteçlerle ilişkilidir [69]. Bozulmuş BBB'nin işareti olabilir [70]. GPVB'lerin interstisyel sıvının drenajında tıkanmayla ilişkili olduğu konusunda bir hipotez de vardır [71]. Ayrıca uyku sırasında oluşan beyin interstisyel metabolik ürünlerin drenajı için anahtar bir kanal olabilir [72]. Günümüzde artık GPVB sadece göz ardı edilmekten ya da yaşlanmanın bir belirteci olarak görülmekten ziyade, bir hastalık belirteci olarak kabul edilmektedir; ancak, veriler hala yetersizdir [58].

2.2.5. Serebral Mikrokanamalar

SMK'ler T2 ağırlıklı gradyan eko (GE) MRG ve susceptibility weighted imaging (SWI)'de küçük yuvarlak ve homojen hipointensite odakları olarak kabul edilmektedir [5]. SMK'ler bazal ganglionlarda veya subkortikal beyaz maddede küçük kan damarlarının yırtılmasından kaynaklanır ve sıklıkla klinik olarak asemptomatiktir. SMK ilk olarak GE MRG'nin klinik kullanımından sonra tanımlandı ve genellikle hipointens görünen ve vasküler akım kayıpları, leptomeningeal hemosideroz veya hemorajik subkortikal mineralizasyondan farklı görünen, <5 mm büyüklüğünde yuvarlak odaklar olarak tanımlandı. Bu lezyonların sınırındaki MR sinyalinin

“blooming effect” şeklinde tanımlanan etkisi nedeniyle gerçek doku lezyonlarına kıyasla GE T2* MRG sekanslarında daha büyük görünür.

Radyolojik-patolojik korelasyonla ilgili çok az çalışmada, MRG'de görülen çoğu SMK'nin altında yatan nedenin perivasküler hemosiderin yüklü makrofajlar olduğu bulundu. Çeşitli lezyonlar veya yapılar tarafından taklit edilebilirler. Eski hematomlar, intakt eritrositler ve çok nadiren vasküler psödokalsifikasyon, mikroanevrizma ve genişlemiş diseke olmuş damarlar [73], enine kesitte görülen normal damarlar, diğer nedenlerden kaynaklanan demir birikintileri, hemorajik metastazlar (örneğin melanom) ve yaygın aksonal hasar (örn., kafa travması sonrası) [74] taklit eden durumlar arasında sayılabilir.

Eski küçük derin spontan intraserebral hemorajiden ayırt edilebilir, çünkü genel olarak intraserebral hemorajiler daha büyüktür, kistik boşluğa sahiptir ve düzensizdir. Ayrıca T1 ağırlıklı ve T2 ağırlıklı veya FLAIR sekanslarında görünür olacaktır [7].

Lipofibrohyalinosis ve amiloid anjiyopati, SMK ile ilişkili en sık vasküler bulgulardır. Bu iki vaskülopatinin SMK dağılımının farklı paternlerine neden olduğu düşünülmektedir. Bazal ganglion, talamus, beyin sapı ve serebellumdaki SMK'ler tipik olarak lipofibrohyalinosisle ilişkili bulunurken, amiloid anjiyopati lobar SMK'lerle daha ilişkilidir [74].

Sağlıklı Japon erişkinlerinde (n = 450; ortalama yaş 52.9 yıl) SMK'lerin genel prevalansı % 3.1 olarak bulundu ve HT ve sigara kullanımı ile koreleydi [75]. Avusturya İnme Önleme çalışmasında, hastaların %6.4'ünde (n = 280; ortalama yaş 60), önceki asemptomatik kanamaya ait küçük alanlar bulunmuştu. SMK'li bireyler daha yaşlıydı, HT tanısı bu bireylerde daha fazlaydı ve özellikle sistolik kan basınçları daha yüksekti. SMK'li kişilerde daha fazla laküner infarkt yükü ve daha geniş BCH'leri vardı. Ek olarak, hipertansif hastalarda, kortikal-subkortikal kavşağa kıyasla bazal ganglionlarda daha sık SMK olduğu gösterilmiştir [76].

SMK'ler iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda yüksek oranda değişken prevalanslarda (% 18 ile % 68 arasında) bildirilmiştir.[77-83] İntraserebral kanamalı (ISK) hastalarda SMK varlığının sağlıklı yaşlılara göre yaklaşık 10 kat daha yaygın olduğu gösterilmiştir [84]. SMK'li bireyler hipertansif olma eğilimindeydiler

ve bu bireylerin daha önce inme geçirme öyküsü, daha fazla laküner infarktları, daha geniş beyaz cevher lezyonları ve daha fazla eski kanama bulguları vardı. SMK dağılımı ile primer ISK'nın yeri arasında korelasyon vardı. Yani, derin ISK'lı bireyler, lobar ISK'lı bireylere kıyasla daha çok bazal gangliyon ve talamusta SMK'ye sahip olma eğilimindeydiler [84].

SMK'ler, yaşlılarda primer lobar ISK'nin çoğunluğunu oluşturan spesifik küçük damar vasklopatilerinde, özellikle serebral amiloid anjiyopatide (CAA) alışılmıştır [85, 86]. GE MRG sekansları ile tespit edilen çok sayıda lobar kanamanın (SMK'ler dahil) varlığının, travma, iskemik inme, tümör, koagülopati, aşırı antikoagülasyon veya benzeri başka kesin bir ISK nedeni olmayan yaşlı hastalarda şiddetli CAA için oldukça spesifik olduğu gösterilmiştir (muhtemel CAA ile ilişkili ISK olarak adlandırılır).[87, 88] Daha önce lobar makrohemorajilerde bildirildiği gibi, CAA'daki SMK'lerin dağılımı posterior kortikal baskınlık gösteriyor gibi görünmektedir [89]. CADASIL tanılı hastaların $\approx$ %25 ila % 69'unda SMK'lerin olduğu bildirilmiştir [90-92]. Hastalığın ana klinik belirtileri auralı migren atakları, duygudurum bozuklukları, tekrarlayan iskemik inmeler ve ilerleyen bilişsel gerilemedir [93]. SMK'lerin sıklığı, CADASIL'de yaşla ilişkilidir ve vasküler risk faktörleriyle ilişkili görünmez [90, 91].

Çoğu SMK asemptomatiktir ve sağlıklı yetişkinlerde bulunabilirler. Ancak çoğunlukla vasküler risk faktörlerinin varlığı veya amiloid birikiminin bir belirtecidir [94]. İnme ile potansiyel ilişkisine ek olarak, SMK'ler ayrıca bilişsel bozukluğa, demansa ve geçici nörolojik defisitlere katkıda bulunurlar [95]. Lobar ISK tanılı yaşlı hastalardan oluşan bir çalışmada, bazal SMK sayısı, takiplerde; bilişsel bozulma, fonksiyonel bağımlılık veya ölüm insidansında artışla ilişkili bulunmuştur [85]. İskemik inme geçirenlerde, SMK tekrarlayan serebrovasküler olaylarla ilişkili olabilir. Akut iskemik inme geçiren 121 hastanın, SMK'si olanlarda takipte daha sık ISK gelişmiştir (% 9.3'e karşılık % 1.3) [96]. ISK veya laküner infarktüs geçirmiş 337 kişinin (%59'u ISK; ortalama yaş 66; ortalama 22.5 ay takip) ileriye dönük bir çalışmasında, 20 hastada tekrarlayan inme görülmüştür. Nüks, nceki ISK ve 5 ya da daha fazla SMK yks ile ilişkili bulunmuştur [97].

ISK öyküsü olmayan aspirin kullanan hastalara kıyasla aspirin kullanan ISK hastalarında SMK'lerin daha sık olduğu belirlenmiştir [98]. Her ne kadar bu, SMK'lerin antiplatelet tedavi alanlarda ISK için bir risk faktörü olabileceğini öne sürse de, yapılan bir çalışmada, SMK'lerin antiplatelet tedavisi alan lobar ve derin ISK geçirmiş hastalarda nüks riskini değiştirmede gösterilmiştir [99].

SMK sıklığı popülasyona göre değişiklik gösterir, prevalansı sağlıklı bireylerde en düşük, iskemik inmede orta, hemorajik inmelerde ise en yüksektir. Artık MRG'de rastlantısal bir bulgu olarak görülmeyen SMK, altta yatan küçük damar patolojisinin bir işaretidir. SMK'li tüm hastalarda ilişkili değiştirilebilir risk faktörlerinin (en önemlisi kontrolsüz HT) kanıtları aranmalıdır [100].

2.2.6. Beyin Atrofisi

Beyin atrofisi, genel veya fokal (sadece belirli lobları veya spesifik beyin bölgelerini - örneğin hipokampusu), simetrik veya asimetrik veya doku seçici olarak (örn., beyaz cevher) etkileyebilir ve birçok hastalıkta ortaya çıkabilir. Atrofinin patolojik değişimleri heterojendir ve mutlaka nöronal kaybın göstergesi değildir. Beyin atrofisi, olağan yaşlanma süreciyle ortaya çıkar, ancak boyutu bireyler arasında değişir [7].

Vasküler hastalık ve demans bağlamında, atrofinin nöropatolojik substratları arasında nöronal kayıp, kortikal incelme, subkortikal vasküler patolojiler, beyaz cevher yoğunluğunda azalma ve büzülme, arterioloskleroz, venöz kollajenoz ve sekonder nörodejeneratif değişiklikler yer alır [38, 101].

Serebral KDH bağlamında beyin atrofisini travma veya infarkt gibi spesifik bir makroskopik fokal hasar ile ilişkili olmayan, görüntülemeye daha düşük beyin hacmi olarak tanımlarız [7].

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Artan yaş, serebral KDH belirteçleri ile önemli ölçüde ilişkilidir. HT, hiperkolesterolemi, sigara ve DM gibi modifiye edilebilir risk faktörlerinin de, özellikle HT olmak üzere, serebral KDH patogeneğinde önemli risk faktörleri olduğu

düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu risk faktörleri ve serebral KDH arasındaki ilişki karmaşıktır. Serebral KDH'nin tipik vasküler değişikliği olan lipohyalinozisin, uzun süreli HT'den kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu teori, BCH hastalarında HT'nin daha yaygın olduğunu ve daha yüksek kan basıncının daha şiddetli BCH ile ilişkili olduğunu gösteren klinik kanıtlarla desteklenmektedir [102].

Yapılan bir çalışmada, vasküler risk faktörleri ve büyük arter hastalığının, BCH'deki varyansın sadece %2'sini açıkladığı, varyansın %98'inin ise açıklanamayacağını ve BCH'lerin çoğunlukla ateromla ilişkili olmadığını gösteren kanıtlar sunulmuştur [103]. Bu bulgu, şu ana kadar risk faktörü modifikasyonlarının neden BCH progresyonunu önleme konusunda çok sınırlı etkilere sahip olduğuna dair bir ipucu verebilir [5].

Serebral KDH için diğer önemli risk faktörleri egzersiz eksikliği, zayıf beslenme ve sigara gibi yüksek riskli yaşam tarzlarını içerir. Yüksek tuz alımı, yüksek kan basıncına yol açarak ve aynı zamanda endotelyum üzerinde doğrudan etki göstererek daha şiddetli BCH ile ilişkilidir [104].

2.4. TEDAVİ

KDH'nin yavaş gelişmesi ve kronik doğası, önlenmesi veya tedavisi için herhangi bir müdahalenin uzun süreli olması gerektiğini düşündürmektedir. Klinik hedefler arasında ilk veya tekrarlayan inmenin azaltılması ve bilişsel bozulmanın, dengesizlik ve yürüme bozuklukları veya nöropsikolojik semptomlar gibi fiziksel ve zihinsel engellerin önlenmesi yer almaktadır [10].

Geleneksel risk faktörlerinin yönetimi, bu tedavilerin çoğunun uzun vadeli sonuçlar üzerinde henüz ideal etki göstermemesine rağmen, serebral KDH'nin tedavisi veya önlenmesi için hala temel yaklaşımdır [5]. Antihipertansif tedavi çelişkili sonuçlar göstermektedir. Bazı gözlemsel çalışmalarında BCH progresyonunu azaltmış [10], ancak randomize kontrollü çalışmalarda ya çok az etki göstermiş veya hiç etki göstermemiştir [10, 105, 106].

Pravastatin gibi çoğu lipid düşürücü tedavi BCH'yi önlemede nötr sonuçlara sahiptir [107]. Hong Kong'da yapılan 2 yıllık bir takip çalışmasının post hoc analizi

ise, statinlerin, bazalde ciddi düzeyde BCH'si olan hastalarda BCH progresyonunu geciktirebileceğini göstermiştir [108]. Statinler, antiinflamatuvar ve proendotelyal aktiviteleri de içeren başka terapötik etkilere de sahip olabilir [10].

Randomize çalışmaların sistematik bir derlemesi, herhangi bir tekli antiplatelet tedavinin, laküner inmenin sekonder önlenmesinde yararlı olduğunu ortaya çıkarmıştır [109]. Ancak SPS3 çalışması, uzun süreli ikili antiplatelet tedavinin, yakın zamanda laküner inme geçiren hastalarda inme nüksü riskini azaltmadan kanama riskini ikiye katladığını göstermiştir. Ayrıca, SPS3 çalışmasında kan basıncı düşürülmesi ile tekrarlayan laküner inmede anlamlı bir azalma gösterilememiştir [110].

Gelecekte serebral KDH'nin önlenmesi ve tedavisi, BBB, beyin damar endoteli ve mikrovasküler fonksiyonu hedef almalıdır. Nitrik oksit / siklik guanilat monofosfat (cGMP) sistemi ve prostasiklin / siklik adenosin monofosfat (cAMP) sistemi gibi potansiyel endotelyal hedefler vardır. Bu nedenle, cAMP veya cGMP'yi indükleyebilecek veya parçalanmalarını azaltabilecek müdahaleler umut verici görünmektedir [10].

Hastalığın erken evresindeki bazı patolojik değişiklikler geri döndürülebilir, ancak damar ve dokulardaki hasar biriktikçe giderek kötüleşecek ve geri dönüşü olmayacaktır. Geleneksel risk faktörlerinin modifikasyonu ve sağlıklı bir yaşam tarzı, şu anda ve süresiz olarak daha spesifik tedaviler elde edilinceye kadar serebral KDH için en önemli profilaktik ve terapötik yaklaşımlardır [5].

2.5. RENAL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE SEREBRAL KDH

Kronik böbrek hastalığı (KBH), 60 mL / dak / 1.73 m²'nin altında azalmış hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (hGFR) veya artmış glomerüler permeabilitenin bir göstergesi olarak albüminüri ile tanımlanır.

KBH'nin ilerideki dönemde diyaliz için yüksek riskli bir durum olarak orijinal anlamının ötesinde, inme de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar için belirlenmiş bir risk faktörü olduğu için günümüzde önemli ve hızla büyüyen bir küresel sağlık yükü olduğu kabul edilmektedir. KBH'nin inme üzerindeki etkisi, bölgeler ve ırklar arasında farklılık gösterir ve Asya'da daha yüksektir [111].

Jukstamedullar nefronların glomerüler afferent arteriolleri ve serebral küçük damarlar ortak anatomik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir [112]. Böbrek ve beyin, iki organın mikro damarlarının vasoregülasyonu anatomik ve fonksiyonel olarak benzer olduğundan, vasküler hasara karşı benzer duyarlılıkları paylaşırlar [111]. Böbrek yetmezliği her ikisi de küçük arter hastalıklarının özellikleri olan glomerüler endotel disfonksiyonu ve lipohyalinosis ile karakterizedir [113]. Bu nedenle, serebral KDH ve KBH arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmektedir. Hem jukstamedüller nefronların glomeruler afferent arteriolleri hem de serebral perforan arterler, doğrudan büyük yüksek basınçlı arterlerden kaynaklanan küçük, kısa damarlardır. Arterler buna göre yüksek bir basınca maruz kalmaktadır ve kısa bir mesafede büyük bir basınç gradyanı sağlamak için güçlü bir vasküler tonusu korumak zorundadırlar. Ito ve ark, bu tür damarları “gergin (strain) damarlar” olarak adlandırdılar ve diğer gergin damarlar olarak koroner mikrodolaşım ve retinal arterleri sıraladılar. Hipertansif damar hasarı ilk ve ciddi şekilde bu tür damarlarda ortaya çıkar [112].

Böylelikle, böbrek fonksiyonu ile BCH, lakün ve SMK’ler gibi serebral küçük damar hastalıkları ile ilişkili sessiz MRG değişiklikleri arasında ilişki olabileceği rahatlıkla söylenebilir. İnme geçirmemiş bireylerde KBH ve BCH arasında bağımsız ilişki gösteren önceki çalışmalar da bu hipotezi desteklemektedir [114-116].

İnme hastalarında KBH yaygındır. İnme, diyaliz hastalarında diyalize ihtiyaç duymayan genel popülasyon veya KBH hastalarına göre daha sık görülür. İnme riskindeki artışa ek olarak, KBH, iskemik ve hemorajik inmenin başlangıç nörolojik şiddetini ve kronik sonuçlarını da etkiler [111].

1.5.1. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve BCH

BCH yükü inme riskinin artması ve inme sonrası olumsuz sonuçlarla ilişkilidir, böbrek fonksiyon bozukluğu da benzer ilişki göstermektedir [117-119]. Ayrıca, periventriküler alanda ve derin beyaz cevherde BCH'nin farklı patolojik özelliklere sahip olduğu düşünülse de [120], lezyonları sırasıyla iki ayrı lokasyonda değerlendiren çalışmalar nadirdir.

Aİİ / GİA hastalarından oluşan büyük bir çalışmada, hGFR ile ölçülen renal fonksiyonun, periventriküler alanlarda BCH ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu

ilişki yaş, HT ve diğer vasküler risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur. Ancak subkortikal derin beyaz cevherde BCH ve hGFR arasında ilişki bulunamamıştır [113].

1.5.2. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve Lakünler

Hem kohort hem de hastane temelli çalışmalarda, KBH ile özellikle laküner infarktlar olmak üzere sessiz beyin enfarktüsü arasında ilişki bildirilmiştir. Rotterdam Tarama Çalışmasında, azalmış bir hGFR, yaş ve cinsiyet ayarlamalarından sonra daha yüksek sessiz beyin infarktı prevalansı ile ilişkili olma eğiliminde bulunmuştur [115].

Altıyüzyirmibeş ileri yaştaki Japon katılımcıdan oluşan, toplum temelli, kesitsel bir çalışmada, KBH çok değişkenli ayarlama sonrasında bağımsız olarak laküner infarktüs ile ilişkili bulunmuştur. KBH diyabetik veya evre 2 HT'si olan denekler hariç tutulduğunda da bağımsız bir risk faktörü olarak kalmıştır [116].

Japonya'dan hastane tabanlı bir çalışmada, MRG'de kreatinin klerensi $> 40 \text{ mL / dak / } 1.73 \text{ m}^2$ olan hastaların % 25'inde ve kreatinin klerensi $< 40 \text{ mL / dak / } 1.73 \text{ m}^2$ olan hastaların %85'inde sessiz laküner infarktüs tespit edilmiştir [121]. Bir diğer çalışmada, 324 predializ KBH hastasının 108'inde (% 31.8) sessiz beyin infarktı tespit edilmiştir. KBH evresi ilerlerken, sessiz beyin infarktüsü daha yaygın olarak tanımlanmıştır ($P < 0.0001$). Azalmış hGFR, sessiz beyin infarktı ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir [122].

1.5.3. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve Mikrokanamalar

Beşyüzaltmışsekiz hipertansif hastanın dahil edildiği, kesitsel, hastane bazlı bir çalışmada; inme veya GİA'sı olmayan hastalarda, hGFR ve idrar albümin/kreatin oranının derin ve infratentoriyal SMK'lerin prevalansı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu, ancak saf lobar SMK'ler ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Sistatin C ise hem derin hem de infratentoriyal ve lobar konumlarda bağımsız olarak SMK'ler ile ilişkili bulunmuştur [123]. Yüzelliiki hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada; mikrokanamaların HT, lökareyozis varlığı, ileri yaş ve düşük hGFR'nin varlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır [124]. Başka bir çalışmada 162 diyalize girmeyen evre 1 ila 5 KBH hastasının 35'inde (% 25.6) SMK tanımlanmıştır. Bu kohortta, hGFR

cinsiyet, yaş ve diyastolik kan basıncından bağımsız olarak SMK'lerin varlığı ile ters olarak ilişkili bulunmuştur [125].

1.5.4. Renal Fonksiyon Bozukluğu ve Genişlemiş Perivasküler Boşluklar

Dokuzyüzyetmişbeş hastadan oluşan bir çalışmada, asemptomatik hipertansif hastaların önemli bir oranında (neredeyse % 30'unda) en az bir serebral KDH belirteci olduğu gösterildi ve orta ila yoğun GPVB varlığı, bunlardan en sık olanıydı. Bu çalışmada ayrıca, üriner albümin/kreatin oranı artan sayıda farklı serebral KDH belirteci varlığı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmişken, hGFR ile bu ilişkinin olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada BCH ve GPVB BG'nin mikroalbüminüri ile ilişkisi en güçlü belirteçler olduğu gösterilmiştir [126].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTA POPÜLASYONU

Çalışmaya Nisan 2017 – Nisan 2019 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İnme Ünitesi'nde yatmış iskemik SVO veya GİA tanısı ile takip edilmiş olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Difüzyon ve FLAIR kesit içeren kranyal MR görüntüleri olmayan, yer kaplayıcı intrakranyal lezyonları (tümör gibi) bulunan ve MR görüntülerinde yoğun artefakt bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Antihipertansif tedavi alanlar ya da HT öyküsü olanlar veya medikal kayıtlarda en az iki ölçümde sistolik kan basıncı 140 ya da diastolik kan basıncı 90'ın üstü olanların HT olarak kabul edilmesi planlandı.

İnsülin ya da oral antidiyabetik ilaç kullananlar ya da önceden DM tanısı olanlar, HbA1c (glikolize hemoglobin) değeri 6.5 ve üzeri olanlar veya hastanedeki yatışı esnasında Endokrinoloji bölümüne konsülte edilerek antidiyabetik tedavi başlanmış olanlar, herhangi bir zamanda ölçülen kan glikoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olanlar veya açlık kan glikoz düzeyi ≥ 126 mg/dl olanların DM olarak kabul edilmesi planlandı.

Serum total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL (low-density lipoprotein) ≥ 130 mg/dl ya da Trigliserid ≥ 150 mg/dl veya antihiperlipidemik tedavi alanların hiperlipidemi (HL) olarak kabul edilmesi planlandı.

AF öyküsü olanlar, AF tedavisi görenler ya da takibi esnasında EKG/Holter EKG ile AF saptanmış olanların AF olarak kabul edilmesi planlandı.

Koroner arter hastalığı; myokard enfarktüsü, by-pass ya da anjioplasti öyküsü varlığı şeklinde tanımlandı.

3.3. TAM KAN SAYIMI VE BİYOKİMYA TETKİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların hastanedeki yatışları esnasında yapılan ilk biyokimya tetkikleri değerlendirildi.

Serum kreatinin düzeyi kullanılarak kısa MDRD formülü ile hGFR hesaplandı.

Kısa MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases Study) formülü şu şekildedir:

$$hGFR = 186 * \text{Serum Kreat}^{-1.154} * \text{Yaş}^{-0.203} * \text{Cinsiyet (kadın ise } *0.742) * \text{İrk (siyah ise } *1.212)$$

hGFR'ye göre hastaların böbrek fonksiyonları 1. Evre 1: ≥ 90 ml/dk/1.73 m², 2. Evre 2: 60-89, 3. Evre 3: 30-59, 4. Evre 4: 15-29, Evre 5: <15 olarak derecelendirildi.

Hastaların LDL, HbA1c, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayıları kaydedildi.

3.4. GÖRÜNTÜLEMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İncelemeler 1.5 Tesla (Siemens Aera, Erlangen, Almanya) ve 3 Tesla (Siemens Verio, Erlangen, Almanya) cihazlarında gerçekleştirilmiştir. Aksiyel planda FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery), SWI, DWI görüntüler alınmıştır. ADC haritası (apparent diffusion coefficient) cihaz tarafından otomatik olarak oluşturulmuştur. Çekim parametreleri şu şekildedir;

3 Tesla için; FLAIR parametreleri: 20 kesit, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 240 mm, voksel boyutu: 1x0.9x5 mm, IPAT:2, TR: 9000, TE: 94, NEX: 1, süre: 164 sn, matrix: 256x256. Diffüzyon parametreleri: 20 kesit, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 240 mm, voksel boyutu: 1.5x1.3x5 mm, IPAT:2, TR: 6000, TE: 95, NEX: 1, süre: 44 sn, matrix: 192x192. SWI parametreleri: Slab: 1, 44 kesit, kesit kalınlığı: 3 mm, FOV: 280 mm, voksel boyutu: 1x0.9x3 mm, IPAT:2, TR: 27, TE: 20, NEX: 1, süre: 155 sn, matrix: 320x192.

1.5 Tesla için; FLAIR parametreleri: 22 kesit, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 240 mm, voksel boyutu: 0.8x0.8x5 mm, IPAT:2, TR: 9000, TE: 86, NEX: 1, süre: 164 sn,

matrix: 221x320. Diffüzyon parametreleri: 20 kesit, kesit kalınlığı: 5 mm, FOV: 240 mm, vokselle boyutu: 1.5x1.5x5 mm, IPAT:2, TR: 4200, TE: 89, NEX: 2, süre: 73 sn, matrix: 162x156. SWI parametreleri: Slab: 1, 44 kesit, kesit kalınlığı: 3 mm, FOV: 240 mm, vokselle boyutu: 0.9x0.9x3 mm, IPAT:2, TR: 27, TE: 20, NEX: 1, süre: 155 sn, matrix: 320x193.

Hastaların tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri ile Kranyal MR görüntülemeleri arasındaki ortalama süre 48-72 saattir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, hastanedeki yatışları veya acil servise başvuruları esnasında yapılan Kranyal MR görüntülemeleri serebral KDH açısından değerlendirildi. Kranyal MR görüntülemelerinin değerlendirilmesi nöroloji doktoru ve bir nöroradyolog tarafından, bir dijital görüntüleme sistemi (PACS) üzerinden konsensusla yapıldı.

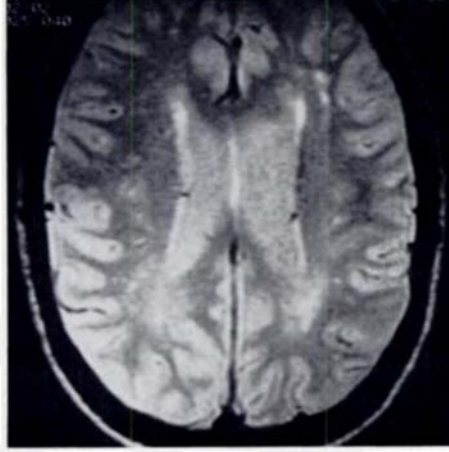
Görüntülemelerde dört serebral KDH belirtici aşağıda tanımlanacak olan skalalar ile değerlendirildi. Bu belirteçler lakünler, BCH, SMK'ler, GPVB'lerdir.

Kranyal MRG'de FLAIR kesitlerde beyaz cevher lezyonları ve lakünler değerlendirildi. Beyaz cevher lezyonlarının şiddeti Fazekas Skalası kullanılarak belirlendi. Bu skalaya göre, periventriküler beyaz cevher lezyonları ve derin beyaz cevher lezyonları sırasıyla 0-3 puan üzerinden değerlendirilerek, 0-6 puan üzerinden total skor hesaplandı. Fazekas skalasına göre, periventriküler beyaz cevher lezyonları şekil ve yayılımları değerlendirilerek; 0: yok, 1: şapka veya ince çizgilenme, 2: düzgün sınırlı hale, 3: derin beyaz cevhere doğru uzanan düzensiz periventriküler sinyal şeklinde derecelendirildi. Derin beyaz cevher lezyonlarının derecelendirilmesi ise, 0: yok, 1: noktasal odak, 2: birleşme-içiçe geçme başlangıcı, 3: geniş birleşmiş alanlar şeklinde yapıldı (Resim 1-2-3) [40].

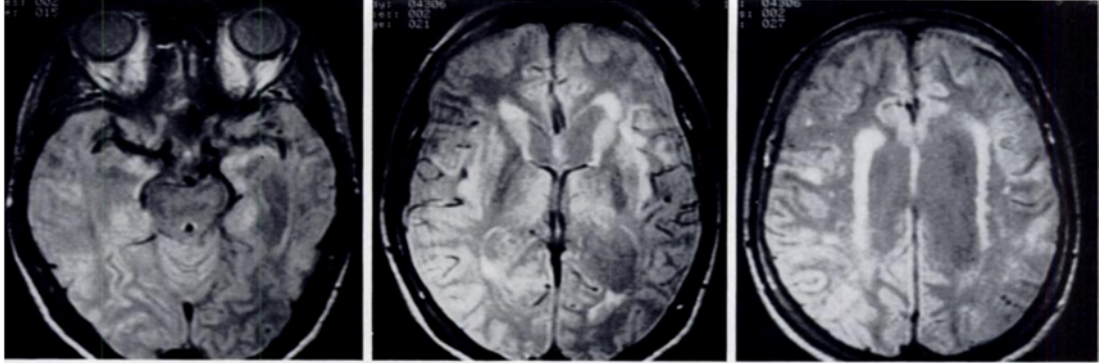
SMK'ler hipointens, homojeni yuvarlak fokal <5 mm büyüklüğünde lezyonlar olarak tanımlandı ve SWI sekansı olan hatalarda değerlendirildi. Hastaların lobar ve derin yerleşimli SMK sayıları ve total SMK sayıları kaydedildi.

Lakünler, FLAIR veya varsa T2 ağırlıklı sekanslarda subkortikal veya beyin sapı yerleşimli, ≥ 3 mm ve ≤ 15 mm boyutlarında, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile aynı intensitedeki fokal lezyonlar olarak değerlendirildi ve her hasta için sayıları belirlendi.

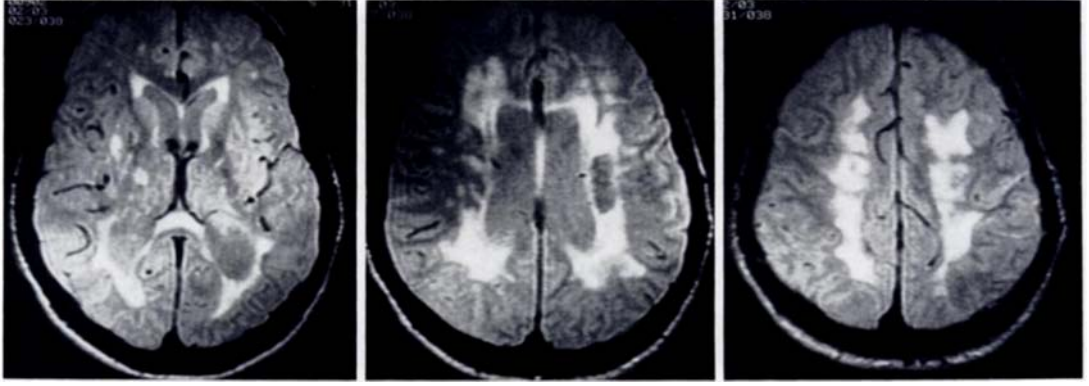
MRG'ler FLAIR veya varsa T2 ağırlıklı sekanslarda bazal gangliyonlar ve sentrum semiovalede multipl BOS intensitesinde haleler şeklinde izlenen GPVB varlığı açısından değerlendirildi. GPVB sayısına göre derece 1 GPVB: <10, derece 2 GPVB sayısı: 10-25 ve derece 3 GPVB sayısı: >25 olacak şekilde sentrum semiovale ve bazal gangliyon lokasyonlarında ay ayrı derecelendirildi.



Resim 1: Fazekas Skalası'na göre periventriküler ve derin beyaz cevherde grade 1 hiperintensiteye sahip bir MR görüntüsü [40]



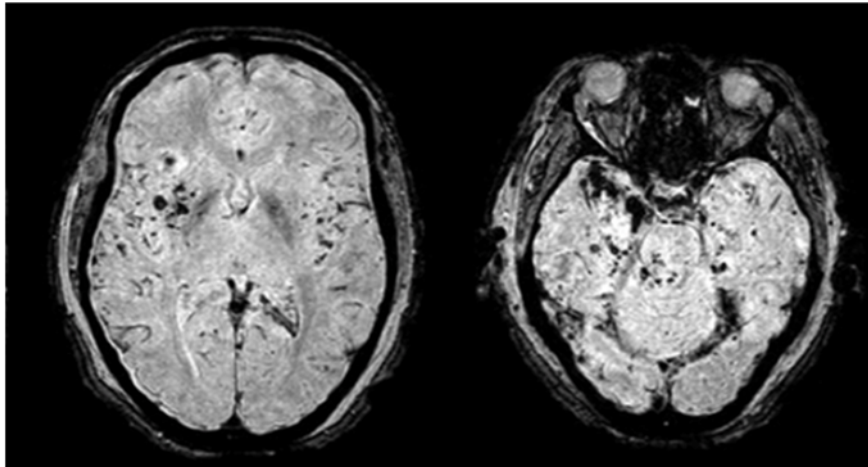
Resim 2: Fazekas Skalası'na göre periventriküler ve derin beyaz cevherde grade 2 hiperintensiteye sahip bir MR görüntüsü [40]



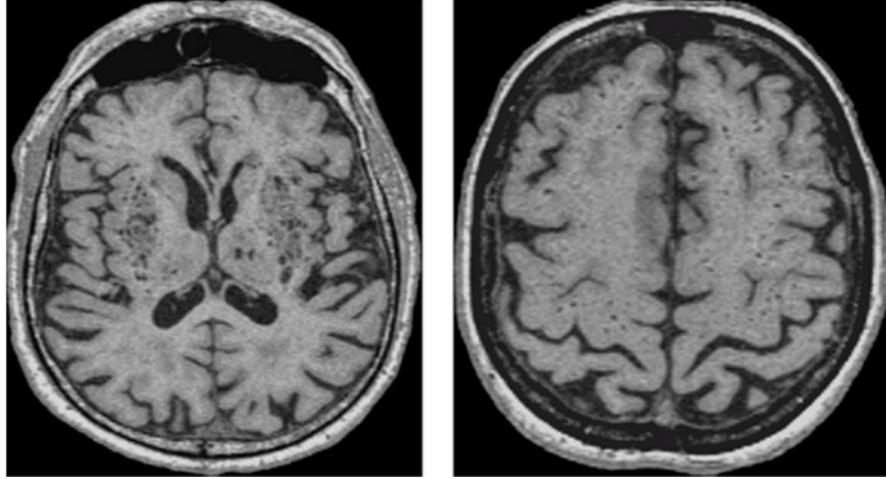
Resim 3: Fazekas Skalası'na göre periventriküler ve derin beyaz cevherde grade 3 hiperintensiteye sahip bir MR görüntüsü [40]



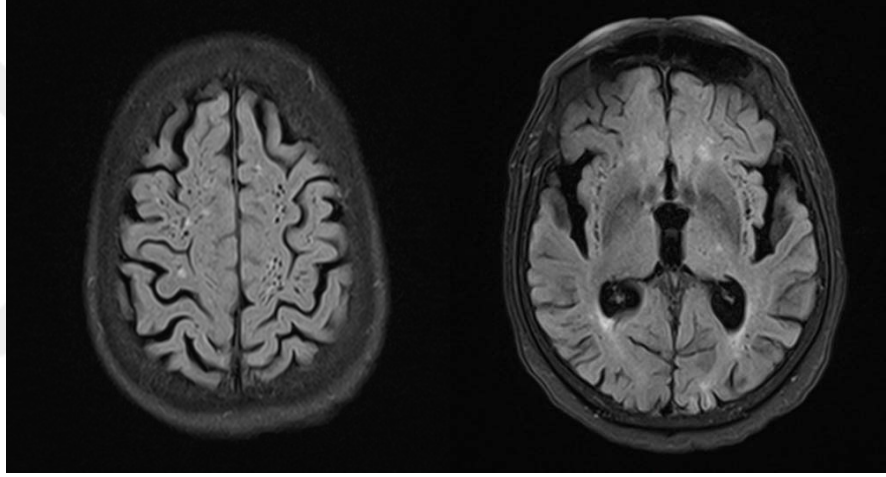
Resim 4: FLAIR sekansında lakün görünümü [41]



Resim 5: SWI sekansında Mikrohemoraji görünümü [127]



Resim 6: T1 sekansında GPVB görünümü [128]



Resim 7: FLAIR sekansında GPVB görünümü

Tanımlanan dört CKDH belirteci yukarda tanımlanan şekilde ayrı ayrı derecelendirildikten sonra total CKDH yükünü yansıtan skorlama 0-4 arasında (herhangi birinin varlığı 1 puan) yapıldı:

1. Bazal gangliyonlarda orta-yaygın GPVB (10-25 veya >25)
2. ≥ 1 asemptomatik lakün
3. Periventriküler BCH Fazekas skor 3 ya da derin BCH Fazekas skoru 2 ya da 3
4. ≥ 1 derin serebral SMK [129]

3.5. İNME ETYOLOJİSİNE YÖNELİK TETKİKLER

EKG, transtorasik EKO, transözofagial EKO, Holter EKG, MRA, Doppler ultrasonografi (USG), BTA, dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), bubble test sonuçları kaydedildi. İnme etyolojisi TOAST'a göre sınıflandırıldı. Buna göre her hasta için büyük arter ateroskleroza, kardiyoembolizm, küçük damar hastalığı, diğer nedenler ve nedeni belirlenmeyenler olmak üzere inme etyolojisi belirlendi.

3.6. ARAŞTIRMADA DEĞERLENDİRİLEN DEĞİŞKENLER

Bağımlı değişken

hGFR: Sürekli nicel değişken

Bağımsız değişkenler

Kategorik değişkenler

Cinsiyet, inme ilişkili risk faktörleri (HT, DM, HL, KAH, geçirilmiş SVO, AF, KAH), inme etyolojisi, periventriküler ve derin Fazekas skorları, GPVB sentrum semiovale ve bazal gangliyon evreleri, total küçük damar hastalığı yükü

Nicel değişkenler

Sürekli Nicel Değişkenler:

Yaş, toplam lakün sayısı, lobar, derin ve toplam hemoraji sayıları

3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Verilerin istatistik değerlendirmeleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 versiyonu istatistik paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkene ait veriler ortalama, standart sapma, median, minimum ile maksimum ve kategorik değişkenlere ait veriler frekans ile yüzde olarak belirtildi. Korelasyonlar için Spearman test, regresyon analizi için çok değişkenli lojistik regresyon, grupların karşılaştırıldığı analizlerde sürekli değişkenler için Mann-Whitney U test ve kategorik değişkenler için Ki-kare test ile Fisher exact test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. RİSK FAKTÖRLERİ, İNME ETYOLOJİSİ VE LABORATUAR SONUÇLARI

Çalışmaya %41.9'u (n:149) kadın ve %58.1'i (n:207) erkek olmak üzere toplam 356 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 18 ile 93 yaş arasında değişmekte olup ortalaması 66.54 ± 14.45 idi.

Hastaların %76.4'ünde HT, %69.4'ünde HL, %48.2'sinde DM, %24.7'sinde KAH, %19.7'sinde geçirilmiş SVO ve %16.3'ünde AF mevcuttu (Tablo 1).

Tablo 1. Risk Faktörleri

	n	%
Hipertansiyon	272	76.4
Diyabetes mellitus	171	48.2*
Hiperlipidemi	247	69.4
Atrial fibrilasyon	58	16.3
Geçirilmiş SVO	70	19.7
Koroner arter hastalığı	88	24.7

*Bir hastada DM verisi boş olduğu için, buradaki oran verisi olan 355 hastaya göre verildi

Hastaların GFR ve diğer laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Laboratuvar değerleri

	ort	ss	median	min	max
GFR	85.04	30.91	82.86	3.86	183.56
Kreatinin	1.06	1.03	0.87	0.36	14.49
HbA1c	6.99	1.87	6.40	4.20	17.40
Hb	13.39	2.01	13.40	7.30	19.20
Hct	41.17	5.57	41.60	22.20	62.70
Trombosit	253.92	79.81	249.00	77.00	682.00
LDL	120.71	41.77	115.00	42.00	324.00

İnme nedenleri hastaların %27.8'inde büyük damar hastalığı, %27.5'inde kardiyoembolizm, %25.8'inde nedeni bilinmeyen, %10.4'ünde küçük damar hastalığı ve %3.9'unda diğer (nadir) nedenler şeklindeydi. Hastaların %4.5'inde eksik tetkik sebebiyle neden belirlenemedi (Tablo 3).

Tablo 3. İndeks inme

	n	%
Büyük damar hastalığı	99	27.8
Küçük damar hastalığı	37	10.4
Kardiyoembolizm	98	27.5
Diğer (nadir) nedenler	14	3.9
Nedeni bilinmeyen	92	25.8
Eksik tetkik	16	4.5

4.2. SEREBRAL KDH BELİRTEÇLERİ VE BELİRTEÇLERİN RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ

Küçük damar hastalığı belirteçleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların %32.6'sında (n:116) lakün (toplam lakün >0 olanlar) vardı. MRG'de SWI sekansı bulunan ve SMK açısından değerlendirilebilen 141 hastada, SMK bulunan hastaların oranı %39 (tüm hastalarda %15.4) (n:55) idi. Total serebral KDH yükü yine 141 hastada değerlendirilebildi.

Tablo 4. Küçük damar hastalığı belirteçleri

	ort (median)	%
Toplam lakün sayısı	1.18 (0.00)	2.92
Lobar SMK	1.43 (0.00)	3.81
Derin SMK	1.72 (0.00)	4.60
Toplam SMK	3.14 (0.00)	7.69
	n	%
Toplam lakün sayısı >0	116	32.6
SMK >0	55	39.0*
Lobar SMK >0	44	31.2
Derin SMK >0	40	28.4

Tablo 4. (Devam)

	ort (median)	ss
PV Fazekas skoru		
0	59	16.6
1	120	33.7
2	84	23.6
3	93	26.1
Derin Fazekas skoru		
0	29	8.2
1	187	52.7
2	77	21.7
3	62	17.5
Toplam Fazekas		
0	20	5.6
1	44	12.4
2	99	27.9
3	62	17.5
4	45	12.7
5	26	7.3
6	59	16.6
GPVB sentrum semiovale		
0	174	48.9
1	162	45.5
2	14	3.9
3	6	1.7
GPVB bazal gangliyon		
0	12	3.4
1	288	81.1
2	42	11.8
3	13	3.7
Total KDH yükü		
0	56	39.7
1	36	25.5
2	22	15.6
3	21	14.9
4	6	4.3

*SWI sekansı olan 141 hastada alınan sonuçlardır

Serebral KDH belirteçlerinin birbirleriyle ilişkisine bakıldığında lakün varlığı; lobar SMK varlığı, derin SMK varlığı, derin subkortikal ve periventriküler BCH varlığı, SS düzeyinde GPVB varlığı ve total KDH yükünün 0'dan büyük olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkili bulundu ($p<0.001$). Lakün varlığı ile BG GPVB arasında ilişki bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Lakün varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi

	Toplam lakün sayısı 0		Toplam lakün sayısı ≥ 1		p
	n	%	n	%	
Lobar SMK sayısı					
0	73	79.3	24	49.0	<0.001
≥ 1	19	20.7	25	51.0	
Toplam SMK sayısı					
0	68	73.9	18	36.7	<0.001
≥ 1	24	26.1	31	63.3	
Derin SMK sayısı					
0	77	84.6	23	46.9	<0.001
≥ 1	14	15.4	26	53.1	
PV Fazekas					
0	57	23.8	2	1.7	<0.001
1-2-3	183	76.3	114	98.3	
Derin Fazekas					
0	28	11.7	1	0.9	<0.001
1-2-3	211	88.3	115	99.1	
Toplam Fazekas					
0	20	8.4	0	0.0	0.001
1-2-3-4-5-6	219	91.6	116	100.0	
GPVB SS					
0	134	55.8	40	34.5	<0.001
1-2-3	106	44.2	76	65.5	
GPVB BG					
0	11	4.6	1	0.9	0.113
1-2-3	228	95.4	115	99.1	
GPVB					
yok	9	3.8	0	0.0	0.034
var	230	96.2	116	100.0	
Total KDH yükü					
0	55	59.8	1	2.0	<0.001
1-2-3-4	37	40.2	48	98.0	

Lobar SMK varlığı ile diğer belirteçlerin ilişkisine bakıldığında lobar SMK varlığı; lobar SMK varlığı ile lakün varlığı ($p<0.001$), derin SMK varlığı ($p<0.001$), derin subkortikal BCH varlığı ($p:0.012$), toplam Fazekas skoru >0 olması ($p:0.005$) ve total KDH yükü ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Lobar SMK ile PV Fazekas ve GPVB arasında ilişki bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Lobar SMK varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi

	Lobar SMK 0		Lobar SMK ≥ 1		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	73	75.3	19	43.2	<0.001
≥ 1	24	24.7	25	56.8	
Toplam SMK sayısı					
0	86	88.7	0	0.0	<0.001
≥ 1	11	11.3	44	100.0	
Derin SMK sayısı					
0	85	88.5	15	34.1	<0.001
≥ 1	11	11.5	29	65.9	
PV Fazekas					
0	22	22.7	5	11.4	0.114
1-2-3	75	77.3	39	88.6	
Derin Fazekas					
0	17	17.5	1	2.3	0.012
1-2-3	80	82.5	43	97.7	
Toplam Fazekas					
0	14	14.4	0	0.0	0.005
1-2-3-4-5-6	83	85.6	44	100.0	
GPVB SS					
0	50	51.5	16	36.4	0.094
1-2-3	47	48.5	28	63.6	
GPVB BG					
0	5	5.2	2	4.5	>0.999
1-2-3	92	94.8	42	95.5	
GPVB					
yok	4	4.1	1	2.3	>0.999
var	93	95.9	43	97.7	
Total KDH yükü					
0	48	49.5	8	18.2	<0.001
1-2-3-4	49	50.5	36	81.8	

Herhangi bir lokasyonda SMK varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; SMK varlığı ile lakün varlığı ($p<0.001$), periventriküler ($p:0.047$) ve derin subkortikal ($p:0.009$) BCH varlığı ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Ancak SMK varlığı ile herhangi bir lokasyonda GPVB varlığı arasında ilişki saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Herhangi bir lokasyonda SMK varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi

	Toplam SMK sayısı 0		Toplam SMK sayısı ≥ 1		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	68	79.1	24	43.6	<0.001
≥ 1	18	20.9	31	56.4	
Lobar SMK					
0	86	100.0	11	20.0	<0.001
≥ 1	0	0.0	44	80.0	
Derin SMK					
0	85	100.0	15	27.3	<0.001
≥ 1	0	0.0	40	72.7	
PV Fazekas					
0	21	24.4	6	10.9	0.047
1-2-3	65	75.6	49	89.1	
Derin Fazekas					
0	16	18.6	2	3.6	0.009
1-2-3	70	81.4	53	96.4	
Toplam Fazekas					
0	13	15.1	1	1.8	0.010
1-2-3-4-5-6	73	84.9	54	98.2	
GPVB SS					
0	45	52.3	21	38.2	0.101
1-2-3	41	47.7	34	61.8	
GPVB BG					
0	5	5.8	2	3.6	0.705
1-2-3	81	94.2	53	96.4	
GPVB					
yok	4	4.7	1	1.8	0.648
var	82	95.3	54	98.2	
Total KDH yükü					
0	48	55.8	8	14.5	<0.001
1-2-3-4	38	44.2	47	85.5	

Derin SMK varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; derin SMK varlığı ile lakün varlığı ($p<0.001$), lobar SMK varlığı ($p<0.001$), periventriküler BCH varlığı ($p:0.025$) ve total KDH yükünün 0'dan büyük olması ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Derin SMK ile derin subkortikal BCH ve GPVB arasında ilişki bulunmadı (Tablo 8)

Tablo 8. Derin SMK varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi

	Derin SMK sayısı 0		Derin SMK sayısı ≥ 1		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	77	77.0	14	35.0	<0.001
≥ 1	23	23.0	26	65.0	
Lobar SMK sayısı					
0	85	85.0	11	27.5	<0.001
≥ 1	15	15.0	29	72.5	
Toplam SMK sayısı					
0	85	85.0	0	0.0	<0.001
≥ 1	15	15.0	40	100.0	
PV Fazekas					
0	24	24.0	3	7.5	0.025
1-2-3	76	76.0	37	92.5	
Derin Fazekas					
0	16	16.0	2	5.0	0.079
1-2-3	84	84.0	38	95.0	
Toplam Fazekas					
0	13	13.0	1	2.5	0.068
1-2-3-4-5-6	87	87.0	39	97.5	
GPVB SS					
0	50	50.0	15	37.5	0.180
1-2-3	50	50.0	25	62.5	
GPVB BG					
0	6	6.0	1	2.5	0.673
1-2-3	94	94.0	39	97.5	
GPVB					
yok	5	5.0	0	0.0	0.321
var	95	95.0	40	100.0	
Total KDH yükü					
0	52	52.0	3	7.5	<0.001
1-2-3-4	48	48.0	37	92.5	

Periventriküler BCH varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; periventriküler BCH varlığı ile lakün varlığı ($p<0.001$), derin SMK varlığı ($p:0.025$), toplam SMK sayısının 0'dan büyük olması ($p:0.047$), derin subkortikal BCH varlığı ($p<0.001$), GPVB SS ($p<0.001$) ve GPVB BG varlığı ($p:0.033$) ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. Periventriküler BCH varlığı lobar SMK ile ilişkili bulunmadı (Tablo 9)

Tablo 9. Periventriküler BCH varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi

	PV Fazekas 0		PV Fazekas 1-2-3		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	57	96.6	183	61.6	<0.001
≥1	2	3.4	114	38.4	
Lobar SMK sayısı					
0	22	81.5	75	65.8	0.114
≥1	5	18.5	39	34.2	
Toplam SMK sayısı					
0	21	77.8	65	57.0	0.047
≥1	6	22.2	49	43.0	
Derin SMK sayısı					
0	24	88.9	76	67.3	0.025
≥1	3	11.1	37	32.7	
Derin Fazekas					
0	20	33.9	9	3.0	<0.001
1-2-3	39	66.1	287	97.0	
Toplam Fazekas					
0	20	33.9	0	0.0	<0.001
1-2-3-4-5-6	39	66.1	296	100.0	
GPVB SS					
0	46	78.0	128	43.1	<0.001
1-2-3	13	22.0	169	56.9	
GPVB BG					
0	5	8.5	7	2.4	0.033
1-2-3	54	91.5	289	97.6	
GPVB					
yok	5	8.5	4	1.4	0.008
var	54	91.5	292	98.6	
Total KDH yükü					
0	20	74.1	36	31.6	<0.001
1-2-3-4	7	25.9	78	68.4	

Derin subkortikal BCH varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; derin subkortikal BCH varlığı ile lakün varlığı ($p<0.001$), lobar SMK varlığı ($p=0.012$), toplam SMK sayısının 0'dan büyük olması ($p=0.009$), periventriküler BCH varlığı ($p<0.001$), GPVB SS varlığı ($p<0.001$) ve total yükün 0'dan büyük olması ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Derin subkortikal BCH varlığı ile derin SMK ve BG GPVB arasında ilişki bulunmadı (Tablo 10)

Tablo 10. Derin subkortikal BCH varlığının diğer KDH belirteçleri ile ilişkisi

	Derin Fazekas 0		Derin Fazekas 1-2-3		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	28	96.6	211	64.7	<0.001
≥1	1	3.4	115	35.3	
Lobar SMK sayısı					
0	17	94.4	80	65.0	0.012
≥1	1	5.6	43	35.0	
Toplam SMK sayısı					
0	16	88.9	70	56.9	0.009
≥1	2	11.1	53	43.1	
Derin SMK sayısı					
0	16	88.9	84	68.9	0.079
≥1	2	11.1	38	31.1	
PV Fazekas					
0	20	69.0	39	12.0	<0.001
1-2-3	9	31.0	287	88.0	
Toplam Fazekas					
0	20	69.0	0	0.0	<0.001
1-2-3-4-5-6	9	31.0	326	100.0	
GPVB SS					
0	28	96.6	146	44.8	<0.001
1-2-3	1	3.4	180	55.2	
GPVB BG					
0	3	10.3	9	2.8	0.066
1-2-3	26	89.7	316	97.2	
GPVB					
yok	3	10.3	6	1.8	0.030
var	26	89.7	319	98.2	
Total KDH yükü					
0	14	77.8	42	34.1	<0.001
1-2-3-4	4	22.2	81	65.9	

Toplam Fazekas skorunun 0'dan büyük olması ile diğer serebral KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; toplam Fazekas skorunun 0'dan büyük olması ile lakün varlığı ($p=0.001$), lobar SMK varlığı ($p=0.005$), GPVB SS varlığı ($p<0.001$), GPVB BG varlığı ($p=0.025$) ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması ($p=0.011$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Derin SMK varlığı ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.068$) (Tablo 11).

Tablo 11. Toplam Fazekas skorunun 0'dan büyük olması ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişki

	Toplam Fazekas 0		Toplam Fazekas 1-2-3-4-5-6		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	20	100.0	219	65.4	0.001
≥ 1	0	0.0	116	34.6	
Lobar SMK sayısı					
0	14	100.0	83	65.4	0.005
≥ 1	0	0.0	44	34.6	
Toplam SMK sayısı					
0	13	92.9	73	57.5	0.010
≥ 1	1	7.1	54	42.5	
Derin SMK sayısı					
0	13	92.9	87	69.0	0.068
≥ 1	1	7.1	39	31.0	
PV Fazekas					
0	20	100.0	39	11.6	<0.001
1-2-3	0	0.0	296	88.4	
Derin Fazekas					
0	20	100.0	9	2.7	<0.001
1-2-3	0	0.0	326	97.3	
GPVB SS					
0	20	100.0	154	46.0	<0.001
1-2-3	0	0.0	181	54.0	
GPVB BG					
0	3	15.0	9	2.7	0.025
1-2-3	17	85.0	325	97.3	
GPVB					
yok	3	15.0	6	1.8	0.010
var	17	85.0	328	98.2	
Total KDH yükü					
0	10	71.4	46	36.2	0.011
1-2-3-4	4	28.6	81	63.8	

GPVB BG varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; GPVB BG varlığı ile periventriküler BCH varlığı ($p=0.033$), toplam Fazekas skorunun 0'dan büyük olması ($p=0.025$) ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması ($p=0.042$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Lakün varlığı, SMK varlığı, derin subkortikal BCH varlığı ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. GPVB BG varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişki

	GPVB BG 0		GPVB BG 1-2-3		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	11	91.7	228	66.5	0.113
≥1	1	8.3	115	33.5	
Lobar SMK sayısı					
0	5	71.4	92	68.7	>0.999
≥1	2	28.6	42	31.3	
Toplam SMK sayısı					
0	5	71.4	81	60.4	0.705
≥1	2	28.6	53	39.6	
Derin SMK sayısı					
0	6	85.7	94	70.7	0.673
≥1	1	14.3	39	29.3	
PV Fazekas					
0	5	41.7	54	15.7	0.033
1-2-3	7	58.3	289	84.3	
Derin Fazekas					
0	3	25.0	26	7.6	0.066
1-2-3	9	75.0	316	92.4	
Toplam Fazekas					
0	3	25.0	17	5.0	0.025
1-2-3-4-5-6	9	75.0	325	95.0	
GPVB SS					
0	9	75.0	165	48.1	0.067
1-2-3	3	25.0	178	51.9	
GPVB					
yok	9	75.0	0	0.0	< 0.001
var	3	25.0	343	100.0	
Total KDH yükü					
0	0	0.0	56	41.8	0.042
1-2-3-4	7	100.0	78	58.2	

Serebral KDH belirtecinin sayısı veya derecelerinin birbirleriyle korelasyonuna bakıldığında GPVB SS ile derin SMK ve GPVB BG ile lobar SMK dışında, tüm belirteçler birbirleriyle pozitif yönde koreleydi (Tablo 13, Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16).

Tablo 13. Lakün sayısı ve diğer belirteçlerin korelasyon analizi

	r	p
Lakün sayısı -PV Fazekas skoru	0.408	<0.001
Lakün sayısı -Derin Fazekas skoru	0.373	<0.001
Lakün sayısı -Toplam fazekas skoru	0.166	0.002
Lakün sayısı -GPVB SS	0.162	0.002
Lakün sayısı -GPVB BG	0.177	0.001
Lakün sayısı -Lobar SMK	0.345	<0.001
Lakün sayısı -Toplam SMK	0.421	<0.001
Lakün sayısı -Derin SMK	0.418	<0.001
Lakün sayısı -Total KDH yükü	0.637	<0.001

Tablo 14. PV Fazekas ve derin subkortikal Fazekas derecelerinin diğer belirteçlerle korelasyon analizi

	r	p
PV Fazekas skoru -Derin Fazekas skoru	0.719	<0.001
PV Fazekas skoru -GPVB SS	0.187	<0.001
PV Fazekas skoru -GPVB BG	0.265	<0.001
PV Fazekas skoru -Lobar SMK	0.402	<0.001
PV Fazekas skoru -Toplam SMK	0.461	<0.001
PV Fazekas skoru -Derin SMK	0.413	<0.001
PV Fazekas skoru -Total KDH yükü	0.634	<0.001
Derin Fazekas skoru -GPVB SS	0.285	<0.001
Derin Fazekas skoru -GPVB BG	0.253	<0.001
Derin Fazekas skoru -Lobar SMK	0.415	<0.001
Derin Fazekas skoru -Toplam SMK	0.464	<0.001
Derin Fazekas skoru -Derin SMK	0.439	<0.001
Derin Fazekas skoru -Total KDH yükü	0.725	<0.001

Tablo 15. GPVB SS ve GPVB BG ile diğer belirteçlerin korelasyon analizi

	r	p
GPVB SS -GPVB BG	0.312	<0.001
GPVB SS -Lobar SMK	0.212	0.011
GPVB SS -Toplam SMK	0.192	0.022
GPVB SS -Derin SMK	0.147	0.082
GPVB SS -Total KDH yükü	0.259	0.002
GPVB BG -Lobar SMK	0.160	0.057
GPVB BG -Toplam SMK	0.205	0.015
GPVB BG -Derin SMK	0.231	0.006
GPVB BG -Total KDH yükü	0.416	<0.001

Tablo 16. Lobar, derin ve toplam SMK sayıları ile diğer belirteçlerin korelasyon analizi

	r	p
Lobar SMK -Derin SMK	0.631	<0.001
Lobar SMK -Total KDH yükü	0.489	<0.001
Toplam SMK -Total KDH yükü	0.616	<0.001
Derin SMK -Total KDH yükü	0.652	<0.001
Derin SMK - GPVB BG	0.231	0.006
Derin SMK - GPVB SS	0.147	0.082
Derin SMK - Derin Fazekas skoru	0.439	<0.001
Derin SMK - PV Fazekas skoru	0.413	<0.001
Derin SMK - Lakün sayısı	0.418	<0.001

HT olanlarda HT olmayanlara göre toplam lakün sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla, PV Fazekas, derin subkortikal Fazekas ve toplam Fazekas skoru >0 olanlar ve total serebral KDH yükü >0 ve GPVB BG derecesi 2 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazlaydı. Diğer belirteçler açısından HT olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hipertansiyon varlığına göre küçük damar hastalığı belirteçleri ve Total KDH yükü

	HT yok		HT var		p
	ort (median)	ss	ort (median)	ss	
Toplam lakün sayısı	0.39 (0.00)	1.38	1.43 (0.00)	3.22	<0.001
	n	%	n	%	
PV Fazekas					<0.001
0	28	33.3	31	11.4	
1	32	38.1	88	32.4	
2	16	19.0	68	25.0	
3	8	9.5	85	31.3	
Derin Fazekas					<0.001
0	15	17.9	14	5.2	
1	49	58.3	138	50.9	
2	13	15.5	64	23.6	
3	7	8.3	55	20.3	
Toplam Fazekas					<0.001
0	12	14.3	8	3.0	
1	18	21.4	26	9.6	
2	28	33.3	71	26.2	
3	9	10.7	53	19.6	
4	9	10.7	36	13.3	
5	1	1.2	25	9.2	
6	7	8.3	52	19.2	
GPVB BG					0.023
0	4	4.8	8	2.9	
1	74	89.2	214	78.7	
2	3	3.6	39	14.3	
3	2	2.4	11	4.0	
Total KDH yükü					0.001
0	22	56.4	34	33.3	
1	12	30.8	24	23.5	
2	0	0.0	22	21.6	
3	2	5.1	19	18.6	
4	3	7.7	3	2.9	

DM olanlarda DM olmayanlara göre toplam lakün sayısı ve toplam SMK sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla ve toplam fazekas skoru 0 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. DM olanlar ile DM olmayanlar arasında diğer belirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenen KDH belirteçleri

	DM yok		DM var		p
	ort (median)	ss	ort (median)	ss	
Toplam lakün sayısı	0.87 (0.00)	2.07	1.52 (0.00)	3.61	0.046
Toplam SMK	3.01 (0.00)	7.33	3.28 (0.00)	8.10	0.037
	n	%	n	%	
Toplam Fazekas					
0	16	8.7	4	2.4	0.008
1	21	11.4	23	13.5	
2	62	33.7	37	21.8	
3	24	13.0	37	21.8	
4	22	12.0	23	13.5	
5	14	7.6	12	7.1	
6	25	13.6	34	20.0	

HL olanlarda HL olmayanlara göre toplam lakün sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı. HL olanlar ile HL olmayanlar arasında diğer belirteçler bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenen KDH belirteçleri

	HL yok		HL var		p
	ort (median)	ss	ort (median)	ss	
Toplam lakün sayısı	0.97 (0.00)	3.20	1.28 (0.00)	2.79	0.029

4.3. BÖBREK FONKSİYONLARI VE SEREBRAL KDH ARASINDAKİ İLİŞKİ

hGFR ile toplam lakün sayısı, PV Fazekas skoru, derin subkortikal Fazekas skoru, toplam Fazekas skoru, GPVB SS derecesi, toplam GPVB derecesi, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı, toplam SMK sayısı ve total serebral KDH yükü arasında negatif yönde zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. hGFR ile küçük damar hastalığı belirteçleri ve Total KDH yükü arasındaki ilişki

	r	p
hGFR-Toplam lakün sayısı	-0.203	<0.001
hGFR-PV Fazekas	-0.276	<0.001
hGFR-Derin subkortikal Fazekas	-0.237	<0.001
hGFR-Toplam Fazekas skoru	-0.284	<0.001
hGFR-GPVB SS	-0.123	0.020
hGFR-GPVB BG	-0.104	0.051
hGFR-Toplam GPVB	-0.159	0.003
hGFR-Lobar SMK	-0.315	<0.001
hGFR-Derin SMK	-0.231	0.006
hGFR-Toplam SMK	-0.278	0.001
hGFR-Total KDH yükü	-0.375	<0.001

Hastaları hGFR değerlerine göre Evre 1: ≥ 60 ml/dk/1.73 m², Evre 2: <60 ml/dk/1.73 m² şeklinde sınıflandırdığımızda hastaların %78.9'u (n:281) Evre 1 ve %21.1'i (n:75) Evre 2 olarak saptandı.

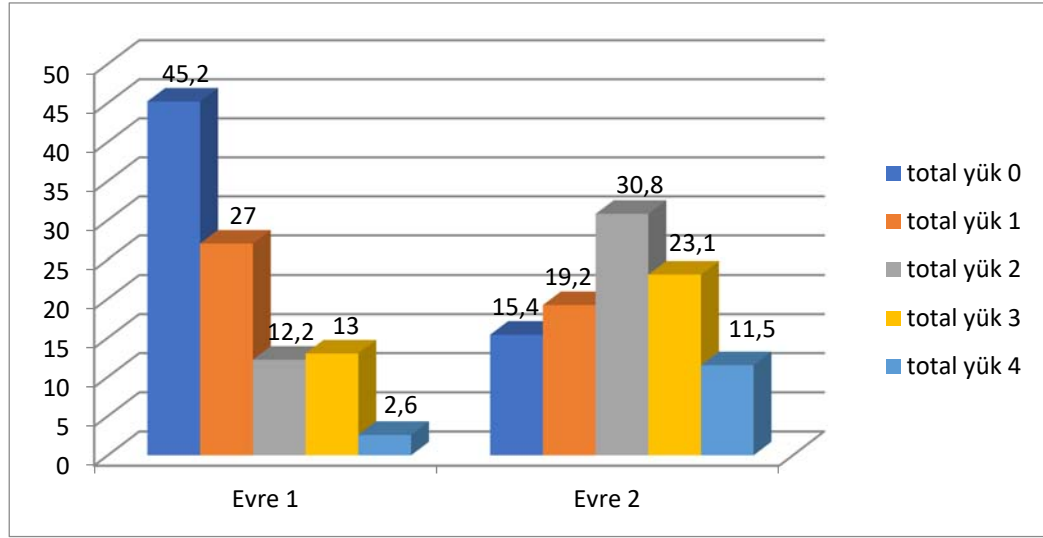
Evre 2 hastalarda Evre 1 hastalara göre toplam lakün sayısı, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı ve toplam SMK sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla, derin subkortikal Fazekas skoru 3 ile toplam fazekas skoru 6 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve PV Fazekas skoru 1 ile total KDH yükü 0 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. Evre

1 ve Evre 2 arasında GPVB SS derecesi ve GPVB BG derecesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 21).

Tablo 21. Evrelere göre küçük damar hastalığı belirteçleri ve Total KDH yükü

	Evre 1		Evre 2		p
	ort (median)	ss	ort (median)	ss	
toplam lakün sayısı	1.03 (0.00)	2.75	1.76 (0.00)	3.45	0.024
Lobar SMK	1.09 (0.00)	2.92	2.96 (1.00)	6.27	0.006
Toplam SMK	2.36 (0.00)	5.69	6.62 (1.00)	12.97	0.007
Derin SMK	1.28 (0.00)	3.72	3.65 (0.50)	7.10	0.006
	n	%	n	%	
Periventriküler Fazekas					<0.001
0	54	19.2	5	6.7	
1	105	37.4	15	20.0	
2	58	20.6	26	34.7	
3	64	22.8	29	38.7	
Derin Fazekas					0.005
0	24	8.6	5	6.7	
1	157	56.1	30	40.0	
2	60	21.4	17	22.7	
3	39	13.9	23	30.7	
Toplam fazekas					0.007
0	18	6.4	2	2.7	
1	40	14.3	4	5.3	
2	85	30.4	14	18.7	
3	48	17.1	14	18.7	
4	32	11.4	13	17.3	
5	19	6.8	7	9.3	
6	38	13.6	21	28.0	
GPVB SS					0.204
0	144	51.2	30	40.0	
1	121	43.1	41	54.7	
2	12	4.3	2	2.7	
3	4	1.4	2	2.7	
GPVB BG					0.326
0	11	3.9	1	1.3	
1	229	81.8	59	78.7	
2	29	10.4	13	17.3	
3	11	3.9	2	2.7	
Total KDH yükü					0.003
0	52	45.2	4	15.4	
1	31	27.0	5	19.2	
2	14	12.2	8	30.8	
3	15	13.0	6	23.1	
4	3	2.6	3	11.5	

(Kısaltmalar: GPVB: genişlemiş perivasküler boşluk, SS: sentrum semiovale, BG: bazal gangliyon, KDH: küçük damar hastalığı)



Şekil 1. Evrelere göre serebral KDH Total KDH yükü durumu

Evre 2 olanlarda Evre 1 olanlara göre KDH belirteçlerinden toplam lakün sayısı >0, toplam SMK sayısı >0, derin SMK sayısı >0, PV Fazekas skoru >0 ve total serebral KDH yükü >0 olanlar istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı. Evre 1 ile Evre 2 arasında diğer belirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Hastalar hGFR'ye göre 2 gruba ayrıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenen KDH belirteçleri

	Evre 1		Evre 2		p
	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı					
0	197	70.1	43	57.3	0.036
≥1	84	29.9	32	42.7	
Toplam SMK					
0	76	66.1	10	38.5	0.009
≥1	39	33.9	16	61.5	
Derin SMK					
0	87	76.3	13	50.0	0.007
≥1	27	23.7	13	50.0	
PV Fazekas					
0	54	19.2	5	6.7	0.009
1-2-3	227	80.8	70	93.3	
Total serebral KDH yükü					
0	52	45.2	4	15.4	0.005
1-2-3-4	63	54.8	22	84.6	

4.4. İNME ETYOLOJİSİ İLE BÖBREK FONKSİYONU VE SEREBRAL KDH ARASINDAKİ İLİŞKİ

Evre 2’de Evre 1’e göre HT, DM ve KAH istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda saptandı. Evre 2’de Evre 1’e göre büyük damar hastalığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük oranda, küçük damar hastalığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda bulundu. Evreye göre HL, AF ve geçirilmiş SVO bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Evreye göre risk faktörleri ve indeks inme

	Evre 1		Evre 2		p
	n	%	n	%	
Hipertansiyon	206	73.3	66	88.0	0.008
Diyabetes mellitus	124	44.3	47	62.7	0.005
Hiperlipidemi	198	70.5	49	65.3	0.392
Atrial fibrilasyon	44	15.7	14	18.7	0.531
Geçirilmiş SVO	53	18.9	17	22.7	0.461
Koroner arter hastalığı	62	22.1	26	34.7	0.025
Büyük damar hastalığı	86	30.6	13	17.3	0.020
Küçük damar hastalığı	24	8.5	13	17.3	
Kardiyoembolizm	75	26.7	23	30.7	
Diğer (nadir) nedenler	14	5.0	0	0.0	
Nedeni bilinmeyen	71	25.3	21	28.0	
Eksik tetkik	11	3.9	5	6.7	

Küçük damar hastalığı olanlarda ve kardiyoembolik etyolojiye sahip olanlarda diğer etyolojik nedenlere göre PV Fazekas skoru >0 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. İnme etyolojisi nadir nedenler olarak belirlenen hastalarda derin subkortikal Fazekas skoru 0 olanların oranı diğer tüm etyolojilere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Kardiyoembolizm olanlarda nadir nedenlere bağlı inme geçirenlere kıyasla toplam Fazekas skoru >0 olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. İnme nedenleri arasında lakün varlığı, SMK varlığı, GPVB SS, GPVB BG ve toplam GPVB

varlığı ve total KDH yükü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların geçirdikleri son inme/GİA etyolojisine göre serebral KDH belirteçleri ve total KDH yükü varlığı

	büyük damar hastalığı		küçük damar hastalığı		kardiyo embolizm		diğer (nadir) nedenler		nedeni bilinmeyen		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Toplam lakün sayısı											
0	62	62.6	23	62.2	68	69.4	11	78.6	66	71.7	0.517
≥1	37	37.4	14	37.8	30	30.6	3	21.4	26	28.3	
Toplam SMK											
0	22	73.3	10	66.7	20	54.1	6	85.7	26	56.5	0.284
≥1	8	26.7	5	33.3	17	45.9	1	14.3	20	43.5	
PV Fazekas											
0	21	21.2	2	5.4	7	7.1	6	42.9	19	20.7	0.001
1-2-3	78	78.8	35	94.6	91	92.9	8	57.1	73	79.3	
Derin Fazekas											
0	9	9.2	1	2.7	6	6.1	5	35.7	7	7.6	0.003
1-2-3	89	90.8	36	97.3	92	93.9	9	64.3	85	92.4	
Toplam Fazekas											
0	6	6.1	1	2.7	2	2.0	3	21.4	7	7.6	0.035
1-2-3-4-5-6	92	93.9	36	97.3	96	98.0	11	78.6	85	92.4	
GPVB SS											
0	52	52.5	17	45.9	50	51.0	8	57.1	38	41.3	0.507
1-2-3	47	47.5	20	54.1	48	49.0	6	42.9	54	58.7	
GPVB BG											
0	3	3.0	1	2.7	4	4.1	2	14.3	2	2.2	0.277
1-2-3	96	97.0	36	97.3	94	95.9	12	85.7	89	97.8	
GPVB yok var											
yok	3	3.0	0	0.0	3	3.1	2	14.3	1	1.1	0.126
var	96	97.0	37	100.0	95	96.9	12	85.7	90	98.9	
Total KDH yükü											
0	16	53.3	4	26.7	15	40.5	3	42.9	16	34.8	0.422
1-2-3-4	14	46.7	11	73.3	22	59.5	4	57.1	30	65.2	

4.5. ÇOK DEĞİŞKENLİ LOGİSTİK REGRESYON ANALİZLERİ

Yaş, cinsiyet ve hGFR ile birlikte tek değişkenli analizlerde serebral KDH belirteçleri açısından anlamlı bulunan tüm risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirmesi sonucunda hGFR'nin artmasının diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başına toplam lakün >0 olma riskini anlamlı olarak azalttığı, HT, HL ve geçirilmiş SVO varlığının diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başlarına toplam lakün sayısının >0 olma riskini anlamlı olarak arttırdığı, yaş ve HT varlığının diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başlarına PV Fazekas skorunun >0 olma riskini anlamlı olarak arttırdığı, sadece yaşın diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başına derin subkortikal Fazekas skorunun >0 olma riskini anlamlı olarak arttırdığı, sadece yaşın diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başına toplam Fazekas skoru >0 olma riskini anlamlı olarak arttırdığı, yaş ve AF yokluğunun diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başlarına GPVB SS derecesinin >0 olma riskini anlamlı olarak arttırdığı, sadece hGFR'nin artmasının diğer değişkenlerden bağımsız olarak tek başına total KDH yükü >0 olma riskini anlamlı olarak azalttığı saptandı. SMK, GPVB bazal gangliyon ve GPVB varlığı üzerine hiçbir değişkenin tek başına anlamlı etkisinin olmadığı belirlendi (Tablo 25).

Tablo 25. Küçük damar hastalığı belirteçleri ve total KDH yükü varlığına etki eden faktörlerin lojistik regresyon ile analizi

	OR (%95 GA)	p
Toplam lakün >0		
Yaş	0.998 (0.977-1.019)	0.841
Cinsiyet kadın ↑ erkek	1 1.636 (0.982-2.726)	0.059
GFR	0.989 (0.981-0.998)	0.016
HT yok ↑ var	1 2.861 (1.403-5.833)	0.004
DM yok ↑ var	1 1.120 (0.688-1.822)	0.649
HL yok ↑ var	1 1.737 (1.010-2.988)	0.046

Tablo 25. (Devam)

	OR (%95 GA)	p
Geçirilmiş SVO yok ↑ var	1 1.826 (1.030-3.236)	0.039
KAH yok ↑ var	1 1.588 (0.933-2.704)	0.089
SMK		
Yaş	1.022 (0.992-1.053)	0.157
Cinsiyet erkek ↑ kadın	1 1.035 (0.482-2.224)	0.930
GFR	0.988 (0.974-1.002)	0.080
DM yok ↑ var	1 1.820 (0.869-3.812)	0.112
KAH yok ↑ var	1 1.900 (0.826-4.367)	0.131
Derin SMK		
Yaş	1.004 (0.973-1.035)	0.813
Cinsiyet erkek ↑ kadın	1 1.174 (0.529-2.607)	0.693
GFR	0.984 (0.969-0.999)	0.035
DM yok ↑ var	1 1.795 (0.820-3.929)	0.143
PV Fazekas >0		
Yaş	1.055 (1.030-1.081)	<0.001
Cinsiyet erkek ↑ kadın	1 1.126 (0.597-2.124)	0.740
GFR	1.000 (0.989-1.011)	0.978
HT yok ↑ var	1 2.075 (1.047-4.112)	0.037
Derin Fazekas >0		
Yaş	1.044 (1.014-1.076)	0.005
Cinsiyet kadın ↑ erkek	1 1.862 (0.831-4.171)	0.131
GFR	0.998 (0.984-1.013)	0.783
HT yok ↑ var	1 1.945 (0.765-4.945)	0.162
Toplam Fazekas >0		

Tablo 25. (Devam)

	OR (%95 GA)	p
Yaş	1.062 (1.022-1.104)	0.002
Cinsiyet kadın ↑ erkek	1 2.081 (0.764-5.668)	0.152
GFR	1.000 (0.982-1.018)	0.992
HT yok ↑ var	1 1.718 (0.526-5.613)	0.370
DM yok ↑ var	1 1.645 (0.464-5.829)	0.441
GPVB SS >0		
Yaş	1.024 (1.007-1.041)	0.007
Cinsiyet erkek ↑ kadın	1 1.257 (0.807-1.957)	0.311
GFR	0.995 (0.988-1.003)	0.233
AF var ↑ yok	1 2.664 (1.446-4.905)	0.002
GPVB BG>0		
Yaş	1.025 (0.981-1.071)	0.268
Cinsiyet erkek ↑ kadın	1 1.392 (0.403-4.805)	0.601
GFR	0.989 (0.968-1.010)	0.299
HT yok ↑ var	1 0.934 (0.223-3.909)	0.926
GPVB >0		
Yaş	1.023 (0.978-1.071)	0.317
Cinsiyet erkek ↑ kadın	1 1.436 (0.346-5.952)	0.618
GFR	0.984 (0.961-1.008)	0.189
Total yük >0		
Yaş	1.025 (0.996-1.055)	0.092
Cinsiyet kadın ↑ erkek	1 1.111 (0.522-2.362)	0.785
GFR	0.983 (0.969-0.997)	0.019
HT yok ↑ var	1 1.421 (0.605-3.337)	0.420

↑ Referans değer.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde iskemik inme veya TİA tanısıyla takip edilmiş olan 356 hastada, kreatinine dayalı olarak hesaplanan hGFR ile serebral KDH'nin dört belirtecinin yaygınlığı/şiddeti ve total serebral KDH yükü arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir.

KBH, azalmış hGFR ($<60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) ya da artmış glomerüler geçirgenlik göstergesi olan albuminürinin varlığı şeklinde tanımlanır [130]. Kardiyovasküler hastalıklar için, inme dahil, önemli bir risk faktörüdür ve KBH'nin inme üzerine etkisi bölgeler ve ırklar arasında değişkendir. Asyalılarda bu etki daha yüksektir [131].

Jukstamedüller nefronların glomeruler afferent arteriyolları ve serebral küçük damarlar ortak anatomik ve fonksiyonel özelliklere sahiptir. Bu yüzden vasküler hasara karşı benzer hassasiyete sahiptirler. Bu arterler küçük, kısa arterlerdir ve geniş, yüksek basınçlı arterlerden doğarlar. Bu nedenle yüksek basınca maruz kalırlar ve kısa mesafede geniş bir basınç gradiyenti sağlamak için güçlü bir vasküler tonusu devam ettirmelidirler. Ito ve ark. bu tür damarlara 'gergin damarlar' ismini vermiştir [112]. Diğer örnekleri retinal arterler ve koroner arterlerdir. Hipertansif vasküler hasar özellikle bu damarlarda ilk olarak ortaya çıkar ve daha şiddetlidir [111, 112].

Böbrek fonksiyonu ile KDH belirteçleri arasındaki ilişki daha önce çok sayıda çalışmada ortaya konmuş ancak tutarsız bulgular göstermişlerdir. Bu tutarsızlıklar; etnik köken, bölge, nüfus özelliklerindeki farklılıklar ve farklı kronik hastalık gruplarında çalışılmış olması ile ilişkilendirilebilir. Bunun yanında, böbrek fonksiyonu belirteci olarak serum sistatin C, kreatinine dayalı hGFR, albuminüri varlığı, idrar albümin/kreatinin oranı gibi farklı değişkenler kullanılmıştır. Bu değişkenler arasında yaş ve vücut kompozisyonundan en az etkilenen ve en spesifik olduğu düşünülen belirteç serum sistatin C düzeyidir. Ancak son dönemde sistatin C'nin yaş ve kas kütlesinden tahmin edilenden daha fazla etkilendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [132].

Literatürde farklı klinik ve demografik özellikler taşıyan popülasyonlarda böbrek fonksiyonu ve serebral KDH arasındaki ilişki gösterilmiştir ancak inme

hastalarında bu ilişkiye yönelik yapılan çalışmalar sınırlıdır ve özellikle BCH şiddeti ile ilişkisi üzerine çalışmalar mevcuttur [133, 134]. Biz çalışmamızda önceki literatürden farklı olarak iskemik inme ve TİA hastalarını inme etyolojilerine ve hGFR düzeylerine göre sınırlamadan çalışmaya dahil ettik ve dört serebral KDH belirteci ve total serebral küçük damar hastalığı yükü ile böbrek fonksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırdık.

KDH belirteçlerinin birbirleriyle olan ilişkisine baktığımızda lakün varlığı ile lobar SMK varlığı, derin SMK varlığı, periventriküler ve derin BCH varlığı, GPVB SS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Derin SMK varlığı ile lakün varlığı ve periventriküler BCH varlığı arasında ilişki saptandı ancak özellikle ortak patolojiye sahip oldukları düşünülen derin SMK ve derin subkortikal BCH arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda SMK'ye sahip olan hasta sayımız 55 olup, hasta sayısının daha fazla olması durumunda ilişki saptanabilirdi. Derin SMK sayısı ve derin subkortikal Fazekas derecesi arasındaki korelasyon analizine bakıldığında ise pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Periventriküler BCH varlığının temelinde karotis aterosklerozu, serebral hipoperfüzyonun bulunduğu bilinmektedir. [33] Çalışmamızda ise periventriküler BCH ile lobar SMK varlığı dışında diğer tüm KDH belirteçlerinin varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Bu ilişki periventriküler BCH varlığının patogenezinde hipoperfüzyon dışında diğer KDH belirteçleri ile ortak, olası ek süreçlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Derin subkortikal BCH varlığı ile diğer serebral KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, GPVB BG dışında diğer tüm belirteçlerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ortak patogeneze sahip olduğu düşünülen bu iki belirteç arasında ilişki saptanmamış olmasının hastaların %81.1'nin GPVB BG derecesi 1 olarak yığılma göstermesi ve GPVB BG derecesi 0 olanların oranının %3,4 olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

GPVB SS varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye baktığımızda, lakün varlığı, periventriküler ve derin subkortikal BCH varlığı ile ilişkili göründü. Ortak patogeneze sahip olduğu düşünülen lobar SMK varlığıyla ise anlamlı bir ilişki

izlenmedi. Ancak lobar SMK ve GPVB SS derecesi arasındaki korelasyon analizlerinde pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. GPVB BG varlığı ile diğer KDH belirteçleri arasındaki ilişkiye bakıldığında ise sadece periventriküler BCH varlığı ile ilişkili bulundu.

KDH belirteçlerinin birbirleriyle ilişkisine baktığımızda GPVB SS ile derin SMK ve GPVB BG ile lobar SMK korele değildi. Diğer tüm belirteçlerin birbirleriyle pozitif yönde korele olduğunu gördük. GPVB SS'ler CAA ile ilişkilendirilirken, GPVB BG derin perforan arter ateroskleroza ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir [67]. Derin SMK ise küçük damar patolojileri ile ilişkilendirilirken, lobar SMK varlığı CAA lehinedir [76, 85, 86]. Sonuç olarak bulgularımız bu bilgiler ile uyumlu olarak izlenmektedir.

Böbrek fonksiyonu belirteci olan hGFR ile total serebral KDH yükü, Fazekas skoru, derin subkortikal Fazekas skoru, GPVB SS derecesi, toplam lakün sayısı, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı ve toplam SMK sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Ancak GPVB BG derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

SMK varlığı ve özellikle derin ve infratentoryal SMK sayısı ile düşük hGFR arasındaki ilişki önceki literatürde bildirilmişti [123, 125]. Primer ISK'si olan 197 hastadan oluşan bir çalışmada ise düşük hGFR, siyah ırkta SMK varlığı ve sayısı ile ilişkilirken; beyaz ırkta bu ilişki gözlenmemişti [135]. İnme ve TİA geçirmiş olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise proteinüri ile SMK varlığı arasındaki ilişki bildirilmişti [136].

Laküner infarkt ve artmış BCH yükü ile böbrek fonksiyonlarının ilişkisi literatürde daha önce inme öyküsü olmayan popülasyonlardan oluşan bir çok çalışmada bildirilmişti [114-116, 122, 137, 138]. Japonya'da yaşlı popülasyonda yapılan, 625 hastadan oluşan toplum kökenli bir çalışmada böbrek fonksiyonu ile lakün ve BCH ilişkisi araştırılmış ve bulgularımızla uyumlu olacak şekilde düşük hGFR değerleri artmış laküner infarkt ve yüksek derecede BCH ile ilişkili bulunmuştu [116]. Ikram ve ark. 484 hastadan oluşan popülasyona dayalı çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük hGFR değerleri daha büyük BCH hacimleri ile

ilişkiliydi [115]. Çalışmamıza benzer şekilde inme/TİA öyküsü olan 1632 hastadan oluşan bir çalışmada da BCH derecesi arttıkça hGFR’de azalma olduğu gösterilmişti [113].

Böbrek fonksiyonu ile GPVB arasındaki ilişkiyi göstermiş olan çalışma sayısı daha az olarak karşımıza çıkıyor. Çalışmamızda hGFR ile GPVB SS derecesi arasında korelasyon saptanırken GPVB BG derecesi arasında korelasyon saptanmadı. Xiao ve ark. çalışmasında 413 laküner inmesi olan hastada düşük hGFR ve yüksek proteinüri düzeyi ile SS ve BG’deki artmış GPVB sayısı arasında ilişki saptanmıştı [129].

Örneklemdaki hastalar hGFR değerlerine göre grup 1: ≥ 60 ml/dk/1.73 m² ve grup 2: < 60 ml/dk/1.73 m² (orta- ileri KBY) şeklinde 2 gruba ayrıldığında düşük hGFR değerine sahip olan grupta diğer gruba kıyasla toplam lakün sayısı, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı, toplam SMK sayısı, PV Fazekas skoru, derin subkortikal Fazekas skoru, toplam Fazekas skoru ve total KDH yükü daha yüksekti. GPVB varlığı ve şiddeti açısından ise iki grup arasında bir ilişki saptanmadı.

Hipertansif intraserebral kanama geçirmiş olan 142 hastada böbrek fonksiyonu ile çalışmamıza benzer şekilde dört serebral KDH belirteci arasındaki ilişki araştırılmış ve KBH evresi ile derin subkortikal BCH derecesi, total SMK sayısı, lobar ve derin SMK sayısı arasında bağımsız ilişki saptanmıştı [139]. GPVB SS’ler CAA ile ilişkili iken, GPVB BG derin perforan arter aterosklerozu ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Buna dayanarak bozulmuş böbrek fonksiyonu ile artmış GPVB BG derecesi arasında ilişki olmasını öngörmüştük. Çalışmamızdaki hastaların GPVB BG derecelerinin dağılımına baktığımızda hastaların %81.1’nin GPVB BG derecesi 1 olarak saptandı. Dağılımın homojen olmaması, bu beklenmedik sonuçla ve hGFR ile de istatistiksel olarak anlamlı korelasyonun saptanmamasıyla ilişkilendirilebilir. GPVB derecelendirmesi için başka bir derecelendirme sisteminin kullanılmasının sonucu etkileyebileceğini düşünüyoruz.

Beklendiği üzere düşük hGFR’ye sahip grupta HT, DM ve KAH sıklığı daha fazlaydı. İnme etyolojilerine baktığımızda ise düşük hGFR’ye sahip grupta küçük damar hastalığına sahip hasta sayısı daha fazlaydı. Böbrek ve beyin benzer anatomik ve fizyolojik özellikleri göz önüne alındığında bu beklediğimiz bir sonuçtu.

Hipertansif olan grupta toplam lakün sayısı, tüm lokasyonlarda BCH derecesi, GPVB BG derecesi ve total serebral KDH yükü daha fazla iken SMK ile ilişki saptanmadı. HT ile özellikle derin yapılardaki SMK arasındaki ilişki bilinmektedir. Bu yönüyle sonuçlarımız literatür ile uyumsuzdu. SMK açısından değerlendirebildiğimiz hasta sayımızın az olması bu sonuca neden olmuş olabilir.

Dişabetik olan grupta lakün sayısı, toplam Fazekas skoru ve toplam SMK sayısı daha fazlaydı. Ancak lojistik regresyon analizinde bu iliŐkiler kaybolmaktadır. Maastricht  alışması kohortundan alınan normal glikoz metabolizmasına sahip, prediyabetik ve dişabetik toplam 2228 bireyden oluşan çalışmada, prediyabet ve tip 2 DM laküner infarkt varlığı ve artmış BCH yükü ilişkili bulunurken SMK varlığı ile ilişki saptanmamıŐtı [140]. Caunca ve ark. ve Poels ve ark.'nın çalışmalarında da DM ile SMK arasında ilişki saptanmamıŐtı [141, 142] çalışmamızda da yapılan lojistik regresyon analizinde DM'nin SMK için bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterildi. DM literatürden farklı olarak lakün ve BCH için de risk faktörü olarak bulunmadı. DM'nin lakün varlığı ve diğer serebral KDH belirteçleri açısından bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıŐ olması beklemediğimiz bir sonuçtur. Retrospektif olarak yürüttüğümüz çalışmamızda, verilerdeki yanlış kayıtlamaların bu sonuçla ilişkisi olabilir. Ancak literatürde 1632 inme veya T A ge irmıŐ hastadan oluşan bir çalışmada da DM, BCH yaygınlığı ile ilişkili bulunmamıŐtı [113].

Yaş, cinsiyet ve hGFR ile birlikte tek değişkenli analizlerde serebral KDH açısından anlamlı bulunan tüm risk faktörlerinin çok değişkenli lojistik regresyon analizinde; KBY varlığı serebral KDH belirteçleri ve total serebral KDH yükü için bağımsız bir risk faktörü değildi. hGFR'nin düŐmesi ise diğer değişkenlerden bağımsız olarak lakün varlığı, derin SMK varlığı ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması için bir risk faktörüydü. Böbrek fonksiyonu ile total serebral KDH yükü arasındaki ilişki için önceki literatüre baktığımızda benzer sonuçlar laküner inmeli hasta gruplarında yapılan iki çalışmada da gösterilmişti [129, 143]. ISK'si olan 108 hastadan oluşan grupta da düşük hGFR değerleri yüksek total serebral KDH yükü ile ilişkili bulunmuştu [144].  nceki literatürden farklı olarak çalışmamızda, tüm iskemik inme etyolojilerine sahip olan hastaların bir arada olduğu, daha heterojen bir hasta grubunda da bu ilişki gösterilmiştir.

Lojistik regresyon analizinde hGFR, HT, HL, geçirilmiş SVO öyküsü lakün varlığı için bağımsız risk faktörleriydi. Lakün varlığı için bildirilmiş bağımsız risk faktörleri arasında HT, DM, HL, alkol, karotis darlığı sayılabilir [145].

Aynı zamanda özellikle son dönemde serebral KDH etyolojisi için klasik vasküler risk faktörlerinin dışında etkenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir [10]. Yaş, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak PV ve derin subkortikal Fazekas skorunun ve GPVB SS derecesinin 0'dan büyük olma riskini anlamlı olarak artırıyordu. Yaş ile BCH yaygınlığı [24, 113, 122, 146-148] ve GPVB sayısı [62, 129, 149] arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda yaş ve GPVB BG derecesi arasında bağımsız bir ilişki çıkmamış olması, daha önce de belirttiğimiz gibi, GPVB BG derecelendirmesinde, derece 1'deki yığılma ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda yaş ile SMK arasında da bağımsız bir ilişki gösterilmedi. SWI sekansı bulunan ve dolayısıyla SMK varlığı açısından değerlendirebildiğimiz hasta sayımızın az olması nedeniyle bu sonuçla karşılaşmış olabiliriz.

Örneklemdaki hastaların mevcut inmelerinin etyolojilerinin dağılımı değerlendirildiğinde genel iskemik inme popülasyonundakine benzer oranlarda bir dağılım mevcuttu [150]. Etyolojide küçük damar hastalığı saptananlar ve diğer etyolojiler şeklinde iki gruba ayrıldığında hiçbir serebral KDH belirteci açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Ağırlıklı olarak ileri yaşta ve çoklu risk faktörüne sahip hastalardan oluşan hasta grubumuzda, küçük damar hastalığının diğer etyolojiler ile sıklıkla bir arada bulunduğu ve bu nedenle iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı düşünülmüştür.

KBH hem iskemik hem hemorajik inme için bilinen bir risk faktörüdür. İnme riskindeki artışa ek olarak KBH inme başlangıcındaki nörolojik tablonun ağırlığı ve inmenin kronik sonuçlarını da etkiler. Çalışmamızda ve önceki literatürde de farklı popülasyonlarda renal fonksiyon ve serebral KDH arasındaki bağımsız ilişki gösterilmiştir. Serebral KDH'nin demans, inme, parkinsonizm gibi çeşitli klinik sonuçlarını göz önünde bulundurduğumuzda önemli bir morbidite ve mortalite yükü oluşturmaktadır. Bir uç organdaki patoloji, başka bir uç organda aynı anda var olan ya

da gelecekte karşılaşılabilecek hasar hakkında bilgi sağlayabilir. Serebrorenal etkileşim ile ilgili derin bir anlayış kazanmak, KBH hastalarında serebrovasküler hastalık ve kognitif yetmezlik yükünü minimize etmek için çok önemlidir.

Çalışmamız literatürden farklı olarak iskemik inme ve TİA hastalarında, dört serebral KDH belirteci ve total serebral KDH yükünü değerlendirerek geniş bir yelpazede KDH ile böbrek fonksiyonu ilişkisini ele almıştır. Populasyonumuzda düşük hGFR ile artmış total serebral KDH yükü arasındaki bağımsız ilişkiyi göstererek literatüre katkıda bulunmuştur. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri böbrek fonksiyonu olarak sadece kreatinine dayalı hGFR'nin kullanılmış olmasıdır. Kreatinin yaş ve kas kütlesi gibi değişkenlerden etkilendiği bilinmektedir. Bir kez ölçülen değerler ele alınmıştır, bu nedenle kreatin değerlerindeki bireysel dalgalanmalar göz önünde bulundurulmamıştır. Ayrıca hastalarımızın önceki KBH öyküleri, KBH süreleri ile ilgili verimiz yoktur. Toplam hasta sayımız yüksek olsa da SWI sekansı bulunan hastalarımızın sayısı görece azdır.

6. SONUÇLAR

1. hGFR ile total serebral KDH yükü, PV Fazekas skoru, derin subkortikal Fazekas skoru, GPVB SS derecesi, toplam lakün sayısı, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı ve toplam SMK sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır.
2. hGFR değeri < 60 ml/dk/1.73 m² olan grupta ≥ 60 ml/dk/1.73 m² olan gruba kıyasla toplam lakün sayısı, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı, toplam SMK sayısı, PV Fazekas skoru, derin Fazekas skoru, toplam Fazekas skoru ve total serebral KDH yükü daha yüksektir.
3. Hipertansif olan grupta hipertansif olmayanlara kıyasla toplam lakün sayısı, PV Fazekas skoru, derin subkortikal Fazekas skoru, toplam Fazekas skoru, GPVB BG derecesi ve total serebral KDH yükü istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır.
4. Diyabetik olan grupta diyabetik olmayanlara kıyasla toplam lakün sayısı, toplam SMK sayısı, toplam Fazekas skoru daha fazladır.
5. Hiperlipidemik olan grupta hiperlipidemik olmayanlara kıyasla toplam lakün sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır.
6. hGFR diğer değişkenlerden bağımsız olarak, lakün varlığı, derin SMK varlığı ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması için bir risk faktörüdür.
7. Yaş diğer değişkenlerden bağımsız olarak; PV BCH varlığı, derin subkortikal BCH varlığı skoru, toplam Fazekas skoru >0 olması, GPVB SS varlığı için bir risk faktörüdür.
8. HT varlığı diğer değişkenlerden bağımsız olarak; lakün varlığı ve PV BCH varlığı için bir risk faktörüdür.
9. Çalışmamız iskemik inme ve TİA hastalarında böbrek fonksiyonu ile serebral KDH'nin MRG belirteçleri arasındaki ilişkiyi dört farklı belirteç üzerinden değerlendirmesi nedeniyle değerlidir.

ÖZET

Böbrek Fonksiyon Testleri ile Serebral Küçük Damar Hastalığı Arasındaki İlişki

Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH), azalmış hesaplanmış glomeruler filtrasyon hızı (hGFR) ya da artmış glomerüler geçirgenlik göstergesi olan albuminürinin varlığı şeklinde tanımlanır. Kardiyovasküler hastalıklar için, inme dahil, önemli bir risk faktörüdür. Serebral küçük damar hastalığı (KDH) terimi, perforan serebral arterioller, kılcak damarlar ve venüllerdeki patolojilerden kaynaklandığı düşünülen klinik ve görüntüleme bulgularından oluşan bir sendromu ifade eder. Renal ve serebral küçük damarların ortak anatomik ve fizyolojik özelliklere sahip olması nedeniyle iki son organ patolojileri arasında ilişki olması beklenmektedir.

Bu çalışmada hastaların kranyal magnetik rezonans (MR) görüntülemelerinde izlenen beyaz cevher hiperintensitesi (BCH) yaygınlığı, serebral mikrokanaama (SMK) yükü, genişlemiş perivasküler boşluk (GPVB) derecesi, lakün sayısı olmak üzere dört serebral KDH belirteci ve total serebral KDH yükü ile kısa Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD) formülü ile hGFR değerleri arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda etik kurul onayı sonrası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğinde, Nisan 2017-Nisan 2019 yılları arasında iskemik inme veya geçici iskemik atak (GİA) tanısıyla takip edilmiş olan 356 hastada, kreatinine dayalı olarak hesaplanan hGFR ile serebral KDH'nin dört belirtecinin yaygınlığı/şiddeti ve total serebral KDH yükü arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların hGFR değerleri kısa MDRD formülü ile hesaplandı. Kranyal MR görüntülemelerinin değerlendirilmesi nöroloji doktoru ve bir nöroradyolog tarafından konsensusla yapıldı. Tüm hastalar için lakün sayıları, bazal gangliyon (BG) ve sentrum semiovale (SS) düzeylerindeki GPVB dereceleri, derin subkortikal ve periventriküler Fazekas skorlamaları belirlendi. Susceptibility weighted imaging (SWI) sekansına sahip 141 hastada bunlara ek olarak lobar ve derin SMK sayıları belirlendi ve total serebral KDH yükü hesaplandı.

Bulgular: Hastaların %41.9'u (n:149) kadın ve %58.1'i (n:207) erkek olmak üzere toplam 356 hasta dahil edildi. Hastaların yaşları 18 ile 93 yaş arasında

değişmekte olup ortalaması 66.54 ± 14.45 idi. Hastaların %76.4'ünde hipertansiyon (HT), %69.4'ünde hiperlipidemi (HL), %48.2'sinde diyabetes mellitus (DM), %24.7'sinde koroner arter hastalığı (KAH), %19.7'sinde geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ve %16.3'ünde atriyal fibrilasyon (AF) mevcuttu. Hastaların %32.6'sında (n:116) lakün vardı. MRG'de SWI sekansı bulunan ve SMK açısından değerlendirilebilen 141 hastada, SMK bulunan hastaların oranı %39 (n:55) idi. hGFR ile total serebral KDH yükü, periventriküler (PV) Fazekas skoru, derin subkortikal Fazekas skoru, GPVB SS derecesi, toplam lakün sayısı, lobar SMK sayısı, derin SMK sayısı ve toplam SMK sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Hastalar hGFR'lerine göre iki gruba ayrıldıklarında hGFR değeri daha düşük olan grupta ($< 60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$) toplam lakün sayısı, lobar SMK, derin SMK, toplam SMK sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulundu. Yapılan çok değişkenli logistik regresyon analizlerinde ise hGFR diğer değişkenlerden bağımsız olarak, lakün varlığı, derin SMK varlığı ve total serebral KDH yükünün 0'dan büyük olması için bir risk faktörü olarak bulundu. Yaş diğer değişkenlerden bağımsız olarak; PV BCH varlığı, derin subkortikal BCH varlığı skoru, toplam Fazekas skoru >0 olması, GPVB SS varlığı için bir risk faktörüydü.

Sonuçlar: Böbrek fonksiyon bozukluğu ile serebral KDH arasındaki ilişki daha önce farklı etnik kökene sahip ve farklı komorbideteye sahip hasta gruplarında gösterilmişti. Ancak çalışmamızın literatürden farkı dört serebral KDH belirtecinin tamamına ve total serebral KDH yüküne, iskemik inme ya da GİA tanısı ile takip edilmekte olan hasta popülasyonunda bakılmıştır. Bulgularımız hGFR ile GPVB BG dışındaki diğer tüm belirteçler arasında negatif korelasyon olduğunu ortaya koydu. Çok değişkenli logistik regresyon analizlerinde ise hGFR, lakün varlığı, derin SMK varlığı ve total serebral KDH yükü için bağımsız bir risk faktörü olarak izlendi. Serebral KDH'nın demans, inme, parkinsonizm gibi özürleyici tablolarla ilişkisi bilinmekte olup çalışmamızda da gösterilen bu serebrorenal etkileşim KBH hastalarında serebral KDH varlığını öngörmeyi ve KBH'nin erken dönemde tedavisi ile hastaların serebral KDH yükünde azalma sağlanabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Serebral küçük damar hastalığı, böbrek fonksiyonu, hesaplanmış glomeruler filtrasyon hızı, laküner infarkt, genişlemiş perivasküler boşluk, mikrokanaama, beyaz cevher hiperintensitesi

ABSTRACT

The relationship between renal function tests and cerebral small vessel disease

Objective: Chronic kidney disease (CKD) is defined as decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) or presence of albuminuria which indicates increased glomerular permeability. CKD is an important risk factor for cardiovascular diseases, including stroke. The term cerebral small vessel disease (SVD) refers to a syndrome consisting of clinical and imaging findings believed to be caused by pathologies involving the perforant cerebral arterioles, capillaries, and venules. Since renal and cerebral small vessels have mutual anatomical and physiological characteristics, association between both end organ pathologies is expected.

This study aimed to investigate the relationship between four cerebral SVD indicators in cranial magnetic resonance imaging (MRI) including rate of white matter hyperintensity (WMH), burden of cerebral microbleeds (CMB), degree of enlarged perivascular space (EPVS), and number of lacunas and total cerebral SVD burden and eGFR using short Modification of Diet in Renal Diseases Study (MDRD) formula.

Material and Methods: After obtaining ethics approval, this study was conducted on 356 patients who were followed up with the diagnosis of ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA) at the Ankara University Faculty of Medicine Department of Neurology between April 2017-2019, in which the association between creatinine-based eGFR rate/severity of four indicators of cerebral SVD and total cerebral SVD burden was retrospectively evaluated. The eGFR values of patients was calculated using the MDRD short formula. Assessment of cranial MRIs was made by consensus of a neurologist and neuroradiologist. Number of lacunas, EPVS levels of basal ganglion (BG) and centrum semiovale (CS), and deep subcortical and periventricular Fazekas scores were determined for all patients. Lobar and deep CMBs were additionally identified in 141 patients with available susceptibility weighted imaging (SWI) sequence and total cerebral SVD burden was calculated.

Results: A total of 356 patients in which 41.9% were female (n:149) and 58.1% were male (n:207) were included in the study. Mean patient age was 66.54 ± 14.45 years (range: 18-93). In total, 76.4% of the patients had hypertension (HT), 69.4%

hyperlipidemia (HL), 48.2% diabetes mellitus (DM), 24.7% coronary artery disease (CAD), 19.7% history of cerebrovascular accident (CVA), and 16.3% atrial fibrillation (AF). Lacunas were found in 32.6% (n:116) of the patients. CMBs were found in 55 (39%) of the 141 patients with available SWI sequence. There was a statistically significant correlation between eGFR and periventricular (PV) Fazekas score, deep subcortical Fazekas score, EPVS SS grade, total number of lacunas, lobar CMBs, and total CMBs. When patients were assigned to two groups according to eGFR values, the group with lower eGFR ($<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) had significantly higher prevalence of total number of lacunas, lobar CMBs, deep CMBs, and total CMBs. Multivariate regression analyses showed eGFR was an independent risk factor for presence of lacunas, deep CMBs, and total cerebral SVD burden greater than 0. Age was an independent risk factor for PV WMH presence, deep subcortical WMH score, total Fazekas score >0 , and EPVS SS presence.

Conclusion: Association between impaired renal functions and cerebral SVD has been previously shown in patient groups of varying ethnicities and comorbidities. However, our study is distinctive from the literature in that all four different cerebral SVD indicators and total cerebral SVD burdens were examined in a patient population diagnosed with ischemic stroke or TIA. There was a negative correlation between eGFR and all other parameters except for EPVS BG. Multivariate logistic analyses revealed that eGFR was an independent risk factor for presence of lacunas, deep CMBs, and total cerebral SVD burden. As cerebral SVD is known to be associated with debilitating entities such as dementia, stroke, and Parkinsonism, this cerebrorenal interaction demonstrated by our study may predict the presence of cerebral SVD in CKD patients and suggests that early treatment of CKD may lead to a reduction in cerebral SVD burden.

Keywords: Cerebral small vessel disease, Renal function, Estimated glomerular filtration rate, Lacunar infarct, Enlarged perivascular space, Microbleed, White matter hyperintensity

KAYNAKLAR

1. Louis, E.D., S.A. Mayer, and L.P. Rowland, *Merritt's neurology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Chen, P.H., et al., *Classifying ischemic stroke, from TOAST to CISS*. CNS neuroscience & therapeutics, 2012. **18**(6): p. 452-456.
3. Adams Jr, H.P., et al., *Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. Stroke, 1993. **24**(1): p. 35-41.
4. Ay, H., et al., *A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System*. Stroke, 2007. **38**(11): p. 2979-2984.
5. Shi, Y. and J.M. Wardlaw, *Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease*. Stroke and vascular neurology, 2016. **1**(3): p. 83-92.
6. Pantoni, L., *Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges*. The Lancet Neurology, 2010. **9**(7): p. 689-701.
7. Wardlaw, J.M., et al., *Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration*. The Lancet Neurology, 2013. **12**(8): p. 822-838.
8. Wardlaw, J.M., C. Smith, and M. Dichgans, *Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging*. Lancet Neurol, 2013. **12**(5): p. 483-97.
9. Khan, U., et al., *Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(7): p. 702-6.
10. Bath, P.M. and J.M. Wardlaw, *Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions*. Int J Stroke, 2015. **10**(4): p. 469-78.

11. Blair, G.W., et al., *Advanced Neuroimaging of Cerebral Small Vessel Disease*. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2017. **19**(7): p. 56.
12. Kang, D.-W., et al., *New ischemic lesions coexisting with acute intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2012. **79**(9): p. 848-855.
13. Chowdhury, D., J. Wardlaw, and M. Dennis, *Are multiple acute small subcortical infarctions caused by embolic mechanisms?* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2004. **75**(10): p. 1416-1420.
14. Moreau, F., et al., *Cavitation after acute symptomatic lacunar stroke depends on time, location, and MRI sequence*. Stroke, 2012. **43**(7): p. 1837-1842.
15. Potter, G.M., et al., *Counting cavitating lacunes underestimates the burden of lacunar infarction*. Stroke, 2010. **41**(2): p. 267-72.
16. Koch, S., M.S. McClendon, and R. Bhatia, *Imaging evolution of acute lacunar infarction: leukoariosis or lacune?* Neurology, 2011. **77**(11): p. 1091-1095.
17. Donnan, G.A., et al., *The stroke syndrome of striatocapsular infarction*. Brain, 1991. **114**(1): p. 51-70.
18. Makin, S.D., et al., *Clinically confirmed stroke with negative diffusion-weighted imaging magnetic resonance imaging: longitudinal study of clinical outcomes, stroke recurrence, and systematic review*. Stroke, 2015. **46**(11): p. 3142-3148.
19. Doubal, F.N., M.S. Dennis, and J.M. Wardlaw, *Characteristics of patients with minor ischaemic strokes and negative MRI: a cross-sectional study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(5): p. 540-542.
20. Jackson, C.A., et al., *Differing risk factor profiles of ischemic stroke subtypes: evidence for a distinct lacunar arteriopathy?* Stroke, 2010. **41**(4): p. 624-629.
21. Lodder, J., et al., *Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction?* Stroke, 1990. **21**(3): p. 375-381.
22. Del Bene, A., et al., *Variation in risk factors for recent small subcortical infarcts with infarct size, shape, and location*. Stroke, 2013. **44**(11): p. 3000-3006.

23. Jackson, C. and C. Sudlow, *Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts*. Stroke, 2005. **36**(4): p. 891-901.
24. Debette, S. and H. Markus, *The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2010. **341**: p. c3666.
25. Lazarus, R., R. Prettyman, and G. Cherryman, *White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders*. Int J Geriatr Psychiatry, 2005. **20**(3): p. 274-9.
26. de Leeuw, F.E., et al., *Aortic atherosclerosis at middle age predicts cerebral white matter lesions in the elderly*. Stroke, 2000. **31**(2): p. 425-9.
27. de Leeuw, F.E., et al., *Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study*. J Neurol, 2000. **247**(4): p. 291-6.
28. den Heijer, T., et al., *Serum carotenoids and cerebral white matter lesions: the Rotterdam scan study*. J Am Geriatr Soc, 2001. **49**(5): p. 642-6.
29. Mantyla, R., et al., *Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke*. Stroke, 1999. **30**(10): p. 2053-8.
30. Fassbender, K., et al., *Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy*. Lancet, 1999. **353**(9164): p. 1586-7.
31. Sachdev, P., et al., *Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men*. Arch Neurol, 2004. **61**(9): p. 1369-76.
32. Hogervorst, E., et al., *Plasma homocysteine levels, cerebrovascular risk factors, and cerebral white matter changes (leukoaraiosis) in patients with Alzheimer disease*. Arch Neurol, 2002. **59**(5): p. 787-93.
33. Kim, K.W., J.R. MacFall, and M.E. Payne, *Classification of white matter lesions on magnetic resonance imaging in elderly persons*. Biol Psychiatry, 2008. **64**(4): p. 273-80.

34. Mayer, P.L. and E.L. Kier, *The controversy of the periventricular white matter circulation: a review of the anatomic literature*. AJNR Am J Neuroradiol, 1991. **12**(2): p. 223-8.
35. Roman, G.C., *Senile dementia of the Binswanger type. A vascular form of dementia in the elderly*. Jama, 1987. **258**(13): p. 1782-8.
36. Rowbotham, G.F. and E. Little, *A NEW CONCEPT OF THE CIRCULATION AND THE CIRCULATIONS OF THE BRAIN. THE DISCOVERY OF SURFACE ARTERIOVENOUS SHUNTS*. Br J Surg, 1965. **52**: p. 539-42.
37. De Reuck, J., *The human periventricular arterial blood supply and the anatomy of cerebral infarctions*. Eur Neurol, 1971. **5**(6): p. 321-34.
38. Black, S., F. Gao, and J. Bilbao, *Understanding white matter disease: imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment*. Stroke, 2009. **40**(3_suppl_1): p. S48-S52.
39. Pantoni, L. and J.H. Garcia, *Pathogenesis of leukoaraiosis: a review*. Stroke, 1997. **28**(3): p. 652-9.
40. Fazekas, F., et al., *MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging*. AJR Am J Roentgenol, 1987. **149**(2): p. 351-6.
41. Gouw, A.A., et al., *Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011. **82**(2): p. 126-35.
42. Valdes Hernandez, M.C., et al., *Morphologic, distributional, volumetric, and intensity characterization of periventricular hyperintensities*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(1): p. 55-62.
43. Fazekas, F., *Incidental periventricular white matter hyperintensities revisited: what detailed morphologic image analyses can tell us*. AJNR Am J Neuroradiol, 2014. **35**(1): p. 63-4.
44. Ryu, W.S., et al., *Grading and interpretation of white matter hyperintensities using statistical maps*. Stroke, 2014. **45**(12): p. 3567-75.

45. Munoz, D.G., et al., *Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging*. Archives of neurology, 1993. **50**(5): p. 492-497.
46. Tomimoto, H., et al., *Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white-matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients*. Stroke, 1996. **27**(11): p. 2069-74.
47. Munoz, D.G., *Small Vessel Disease: Neuropathology*. International Psychogeriatrics, 2003. **15**(S1): p. 67-69.
48. Giwa, M.O., et al., *Neuropathologic evidence of endothelial changes in cerebral small vessel disease*. Neurology, 2012. **78**(3): p. 167-74.
49. Shi, Y., et al., *Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2016. **36**(10): p. 1653-1667.
50. Potter, G.M., F.J. Marlborough, and J.M. Wardlaw, *Wide variation in definition, detection, and description of lacunar lesions on imaging*. Stroke, 2011. **42**(2): p. 359-366.
51. Franke, C., J. Van Swieten, and J. Van Gijn, *Residual lesions on computed tomography after intracerebral hemorrhage*. Stroke, 1991. **22**(12): p. 1530-1533.
52. Ghaznawi, R., et al., *The association between lacunes and white matter hyperintensity features on MRI: The SMART-MR study*. J Cereb Blood Flow Metab, 2018: p. 271678x18800463.
53. Hernández, M.d.C.V., et al., *Towards the automatic computational assessment of enlarged perivascular spaces on brain magnetic resonance images: a systematic review*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2013. **38**(4): p. 774-785.
54. Vermeer, S.E., W.T. Longstreth Jr, and P.J. Koudstaal, *Silent brain infarcts: a systematic review*. The Lancet Neurology, 2007. **6**(7): p. 611-619.

55. Snowdon, D.A., et al., *Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study*. Jama, 1997. **277**(10): p. 813-817.
56. Vermeer, S.E., et al., *Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(13): p. 1215-1222.
57. Braffman, B.H., et al., *Brain MR: pathologic correlation with gross and histopathology. 1. Lacunar infarction and Virchow-Robin spaces*. American Journal of Roentgenology, 1988. **151**(3): p. 551-558.
58. Potter, G.M., et al., *Enlarged perivascular spaces and cerebral small vessel disease*. International journal of stroke, 2015. **10**(3): p. 376-381.
59. Potter, G.M., et al., *Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability*. Cerebrovascular diseases, 2015. **39**(3-4): p. 224-231.
60. Doubal, F.N., et al., *Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease*. Stroke, 2010. **41**(3): p. 450-4.
61. Kwee, R.M. and T.C. Kwee, *Virchow-Robin spaces at MR imaging*. Radiographics, 2007. **27**(4): p. 1071-86.
62. Zhu, Y.C., et al., *Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study*. Stroke, 2010. **41**(11): p. 2483-90.
63. Hernandez Mdel, C., et al., *Towards the automatic computational assessment of enlarged perivascular spaces on brain magnetic resonance images: a systematic review*. J Magn Reson Imaging, 2013. **38**(4): p. 774-85.
64. Heier, L.A., et al., *Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation*. AJNR Am J Neuroradiol, 1989. **10**(5): p. 929-36.
65. Zhu, Y.C., et al., *High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia*. J Alzheimers Dis, 2010. **22**(2): p. 663-72.

66. MacLulich, A.M., et al., *Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(11): p. 1519-23.
67. Martinez-Ramirez, S., et al., *Topography of dilated perivascular spaces in subjects from a memory clinic cohort*. Neurology, 2013. **80**(17): p. 1551-1556.
68. Yakushiji, Y., et al., *Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: the Kashima scan study*. Neurology, 2014. **83**(23): p. 2116-23.
69. Wuerfel, J., et al., *Perivascular spaces--MRI marker of inflammatory activity in the brain?* Brain, 2008. **131**(Pt 9): p. 2332-40.
70. Wardlaw, J.M., et al., *Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction*. Ann Neurol, 2009. **65**(2): p. 194-202.
71. Weller, R.O., et al., *Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease*. Acta Neuropathol, 2009. **117**(1): p. 1-14.
72. Xie, L., et al., *Sleep drives metabolite clearance from the adult brain*. Science, 2013. **342**(6156): p. 373-7.
73. Shoamanesh, A., C.S. Kwok, and O. Benavente, *Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging*. Cerebrovasc Dis, 2011. **32**(6): p. 528-34.
74. Greenberg, S.M., et al., *Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation*. Lancet Neurol, 2009. **8**(2): p. 165-74.
75. Tsushima, Y., et al., *MR detection of microhemorrhages in neurologically healthy adults*. Neuroradiology, 2002. **44**(1): p. 31-36.
76. Roob, G., et al., *MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population*. Neurology, 1999. **52**(5): p. 991-991.
77. Kato, H., et al., *Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis*. Stroke, 2002. **33**(6): p. 1536-1540.

78. Kinoshita, T., et al., *Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI*. Stroke, 2000. **31**(7): p. 1646-1650.
79. Kwa, V.I., et al., *Silent intracerebral microhemorrhages in patients with ischemic stroke*. Annals of neurology, 1998. **44**(3): p. 372-377.
80. Fan, Y.H., et al., *Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts*. Journal of neurology, 2004. **251**(5): p. 537-541.
81. Lee, S.-H., et al., *Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2845-2849.
82. Tsushima, Y., J. Aoki, and K. Endo, *Brain microhemorrhages detected on T2*-weighted gradient-echo MR images*. American journal of neuroradiology, 2003. **24**(1): p. 88-96.
83. Lee, S.-H., et al., *Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients*. Neurology, 2004. **63**(1): p. 16-21.
84. Roob, G., et al., *Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2000. **31**(11): p. 2665-2669.
85. Greenberg, S.M., et al., *Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage*. Stroke, 2004. **35**(6): p. 1415-1420.
86. Greenberg, S.M., S.P. Finklestein, and P.W. Schaefer, *Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI*. Neurology, 1996. **46**(6): p. 1751-1754.
87. Greenberg, S.M., et al., *MRI detection of new hemorrhages: potential marker of progression in cerebral amyloid angiopathy*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1135-1135.
88. Knudsen, K.A., et al., *Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria*. Neurology, 2001. **56**(4): p. 537-539.

89. Rosand, J., et al., *Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy*. Annals of neurology, 2005. **58**(3): p. 459-462.
90. Oberstein, S.L., et al., *Cerebral microbleeds in CADASIL*. Neurology, 2001. **57**(6): p. 1066-1070.
91. Dichgans, M., et al., *Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study*. Stroke, 2002. **33**(1): p. 67-71.
92. van den Boom, R., et al., *Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: MR imaging findings at different ages—3rd–6th decades*. Radiology, 2003. **229**(3): p. 683-690.
93. Chabriat, H. and M. Bousser, «*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*»(CADASIL). Adv Neurol, 2003. **92**: p. 147-50.
94. Cordonnier, C., R. Al-Shahi Salman, and J. Wardlaw, *Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting*. Brain, 2007. **130**(Pt 8): p. 1988-2003.
95. Martinez-Ramirez, S., S.M. Greenberg, and A. Viswanathan, *Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment*. Alzheimers Res Ther, 2014. **6**(3): p. 33.
96. Fan, Y.H., et al., *Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke*. Stroke, 2003. **34**(10): p. 2459-2462.
97. Imaizumi, T., et al., *Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study*. Journal of neurosurgery, 2004. **101**(6): p. 915-920.
98. Wong, K., et al., *Aspirin-associated intracerebral hemorrhage: clinical and radiologic features*. Neurology, 2000. **54**(12): p. 2298-2301.
99. Viswanathan, A., et al., *Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage*. Neurology, 2006. **66**(2): p. 206-209.

100. Viswanathan, A. and H. Chabriat, *Cerebral microhemorrhage*. Stroke, 2006. **37**(2): p. 550-555.
101. Jagust, W.J., et al., *Neuropathological basis of magnetic resonance images in aging and dementia*. Ann Neurol, 2008. **63**(1): p. 72-80.
102. van Dijk, E.J., et al., *The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study*. Hypertension, 2004. **44**(5): p. 625-30.
103. Wardlaw, J.M., et al., *Vascular risk factors, large-artery atheroma, and brain white matter hyperintensities*. Neurology, 2014. **82**(15): p. 1331-8.
104. Ihara, M. and Y. Yamamoto, *Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease*. Stroke, 2016. **47**(2): p. 554-60.
105. Dufouil, C., et al., *Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy*. Circulation, 2005. **112**(11): p. 1644-50.
106. Weber, R., et al., *Telmisartan on top of antihypertensive treatment does not prevent progression of cerebral white matter lesions in the prevention regimen for effectively avoiding second strokes (PROFESS) MRI substudy*. Stroke, 2012. **43**(9): p. 2336-42.
107. ten Dam, V.H., et al., *Effect of pravastatin on cerebral infarcts and white matter lesions*. Neurology, 2005. **64**(10): p. 1807-9.
108. Mok, V.C., et al., *Effects of statins on the progression of cerebral white matter lesion: Post hoc analysis of the ROCAS (Regression of Cerebral Artery Stenosis) study*. J Neurol, 2009. **256**(5): p. 750-7.
109. Kwok, C.S., et al., *Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials*. Stroke, 2015. **46**(4): p. 1014-23.
110. Benavente, O.R., et al., *Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial*. Lancet, 2013. **382**(9891): p. 507-15.

111. Toyoda, K., *Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease*. J Stroke, 2015. **17**(1): p. 31-7.
112. Ito, S., et al., *Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk*. Hypertens Res, 2009. **32**(2): p. 115-21.
113. Zong, L., et al., *Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA*. BMC Neurol, 2016. **16**(1): p. 193.
114. Khatri, M., et al., *Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS)*. Stroke, 2007. **38**(12): p. 3121-6.
115. Ikram, M.A., et al., *Kidney function is related to cerebral small vessel disease*. Stroke, 2008. **39**(1): p. 55-61.
116. Wada, M., et al., *Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly*. J Neurol Sci, 2008. **272**(1-2): p. 36-42.
117. Kim, B.J. and S.H. Lee, *Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome*. J Stroke, 2015. **17**(2): p. 101-10.
118. Rowat, A., C. Graham, and M. Dennis, *Renal dysfunction in stroke patients: a hospital-based cohort study and systematic review*. Int J Stroke, 2014. **9**(5): p. 633-9.
119. Yeh, S.J., et al., *Low estimated glomerular filtration rate is associated with poor outcomes in patients who suffered a large artery atherosclerosis stroke*. Atherosclerosis, 2015. **239**(2): p. 328-34.
120. Fazekas, F., et al., *Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities*. Neurology, 1993. **43**(9): p. 1683-9.
121. Kobayashi, S., et al., *Asymptomatic cerebral lacunae in patients with chronic kidney disease*. Am J Kidney Dis, 2004. **44**(1): p. 35-41.

122. Shima, H., et al., *Decreased kidney function is a significant factor associated with silent cerebral infarction and periventricular hyperintensities*. *Kidney Blood Press Res*, 2011. **34**(6): p. 430-8.
123. Zhang, J.B., et al., *Associations between biomarkers of renal function with cerebral microbleeds in hypertensive patients*. *Am J Hypertens*, 2015. **28**(6): p. 739-45.
124. Cho, A.H., et al., *Impaired kidney function and cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke*. *Neurology*, 2009. **73**(20): p. 1645-8.
125. Shima, H., et al., *Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. **25**(5): p. 1554-9.
126. Vilar-Bergua, A., et al., *Microalbuminuria and the Combination of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease*. *Cerebrovasc Dis*, 2016. **42**(1-2): p. 66-72.
127. Ieva, A.D., et al., *Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in neurosurgery: current applications and future perspectives*. 2015. **123**(6): p. 1463.
128. Duperron, M.G., et al., *Burden of Dilated Perivascular Spaces, an Emerging Marker of Cerebral Small Vessel Disease, Is Highly Heritable*. *Stroke*, 2018. **49**(2): p. 282-287.
129. Xiao, L., et al., *Chronic Kidney Disease in Patients With Lacunar Stroke: Association With Enlarged Perivascular Spaces and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease*. *Stroke*, 2015. **46**(8): p. 2081-6.
130. *Chapter 1: Definition and classification of CKD*. *Kidney International Supplements*, 2013. **3**(1): p. 19-62.
131. Lee, M., et al., *Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis*. *Bmj*, 2010. **341**: p. c4249.
132. Macdonald, J., et al., *GFR estimation using cystatin C is not independent of body composition*. *Am J Kidney Dis*, 2006. **48**(5): p. 712-9.

133. Zong, L., et al., *Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA*. BMC Neurology, 2016. **16**.
134. Rost, N.S., et al., *Determinants of white matter hyperintensity volume in patients with acute ischemic stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010. **19**(3): p. 230-235.
135. Ovbiagele, B., et al., *Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage*. Stroke, 2013. **44**(9): p. 2409-13.
136. Ovbiagele, B., et al., *Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack*. Archives of neurology, 2010. **67**(1): p. 45-50.
137. Takahashi, W., et al., *Relationship between chronic kidney disease and white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012. **21**(1): p. 18-23.
138. Umemura, T., et al., *Association of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease with cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes*. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2013. **3**(1): p. 212-22.
139. Tsai, Y.-H., et al., *Association of Chronic Kidney Disease With Small Vessel Disease in Patients With Hypertensive Intracerebral Hemorrhage*. Frontiers in Neurology, 2018. **9**(284).
140. van Agtmaal, M.J.M., et al., *Prediabetes Is Associated With Structural Brain Abnormalities: The Maastricht Study*. Diabetes Care, 2018. **41**(12): p. 2535-2543.
141. Caunca, M.R., et al., *Cerebral microbleeds, vascular risk factors, and magnetic resonance imaging markers: the Northern Manhattan Study*. Journal of the American Heart Association, 2016. **5**(9): p. e003477.
142. Poels, M.M., et al., *Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study*. Stroke, 2011. **42**(3): p. 656-661.

143. Yang, S., et al., *Association Between Serum Cystatin C Level and Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Acute Lacunar Stroke*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017. **26**(1): p. 186-191.
144. Xu, M., et al., *Kidney Dysfunction is Associated with a High Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Primary Intracerebral Hemorrhage*. Curr Neurovasc Res, 2018. **15**(1): p. 39-46.
145. Li, Y., et al., *Risk Factors for Silent Lacunar Infarction in Patients with Transient Ischemic Attack*. Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2016. **22**: p. 447-453.
146. Garde, E., et al., *Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study*. Lancet, 2000. **356**(9230): p. 628-34.
147. Ylikoski, A., et al., *White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutive subjects aged 55 to 85 years living at home*. Stroke, 1995. **26**(7): p. 1171-7.
148. Launer, L.J., *Epidemiology of white matter lesions*. Top Magn Reson Imaging, 2004. **15**(6): p. 365-7.
149. Zhu, Y.C., et al., *Frequency and location of dilated Virchow-Robin spaces in elderly people: a population-based 3D MR imaging study*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(4): p. 709-13.
150. Lim, L., *Merritt's Neurology, Thirteenth Edition*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2016. **75**(8): p. 812-812.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU						
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Böbrek fonksiyonu ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki ilişki				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Version Numarası	Dil		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNCÜLLÜKLER FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	STÜDİYON	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLÖK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	ILAN	☐				
	YÜKÜMLÜLÜK	☐				
	SÖZÜŞÜM	☐				
KARAR BELGELERİ	Karar No:12.895-17	Tarih: 24 Temmuz 2017				
	Yukarıdaki bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereği, amaç, fayda ve verileri ile ilgili bilimsel, etik ve bilimsel sakınca bulunmadığı değerlendirilmiştir. Etik kurul üyesi olan sisteminin sağ olduğunu ve karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURUL ÜNİVERSİTESİ		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulama Kuralları				
BAŞKANIN İMZA YERİ ADI SOY ADI		Prof. Dr. Mehmet MELLİ				
Ünvanı Adı Soyadı	Ünvanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım	İmza
Prof. Dr. Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			M. Mellî
Prof. Dr. İrfan SÖKÜK	Gastroenteroloji	A. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			İrfan Sökük
Prof. Dr. Serap ÖZTÜRK	Tobin Birekimi	A. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Serap Öztürk
Prof. Dr. Selim DEMİRER	Genel Cerrahi	A. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Selim Demirer
Prof. Dr. Nure SENGÜL	Neiroloji	A. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Nure Sengül
Prof. Dr. İsmail ULHAN	Radiyasyon ve Fiziksel	A. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			İsmail Ulhan
Prof. Dr. Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Serap Sivri
Prof. Dr. Zeynep SENOĞLU	Onkoloji	A. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Zeynep Senoğlu
Prof. Dr. Fatma ÇAKIR	Diş Sağlığı	H. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Fatma Çakır
Doç. Dr. Dilek ÖZTÜRK	Biyokimya	A. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Dilek Öztürk
Doç. Dr. Selim Koca TOĞRAK	Hamatoloji	A. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Selim Koca Toğrak
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KUTLU	Tobin Genetik	A. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Mehmet Kutlu
Yrd. Doç. Dr. Ali Doğan DEKİSLİ	Pediyatri	A. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Ali Doğan Dekişli
Yrd. Doç. Dr. Önder H. GÜL	Tıp Tarih ve Etik	H. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			Önder H. Gül
İlhan BİRSİTAS	Matematik	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒ İ ☐ H ☒ E ☐ H ☐			İlhan Birsitas
* Toplantıya Katılanlar						
Etik Kurul Başkanının		Funda BAYKAL KILIÇ				
Unvanı Adı Soyadı: Prof. Dr. Mehmet MELLİ		A. T. F. Kurul Başkanı				
İmza:		Başkan Yardımcısı				
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Böbrek fonksiyonu ile serebral küçük damar hastalığı arasındaki ilişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 195 82 37
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BÜÇÜĞÜ

KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI ADI SOYADI	Prof.Dr.Canan TOGAY ISIKAY			
KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI ADI SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI ADI SOYADI (E-BİTAK ve diğer kurumlardan destek alırlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİVE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Görüşmel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diger ise belirtiniz:	Vaka Serisi			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı Adı Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Melli

Funda BAYKAL KILIÇ
ALTEK Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfayı imza almaktadır.