NÖRO PSİKİYATRİ ARŞİVİ
ARCHIVES OF NEUROPSYCHIATRY

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 1

Arch Neuropsychiatry 2026;63:1–8
https://doi.org/10.29399/npa.28825

Beyin Küçük Damar Hastalığında Endotel Disfonksiyon Belirteçleri

Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease

Uygur TANRIVERDİ[1], Çiğdem BAYRAM GÜREL[2], Gülsel AYAZ[3], Turgut ULUTİN[2], Serdar ARSLAN[4] Osman KIZILKILIÇ[4], Sedat GEZ[1], Ayşegül GÜNDÜZ[1], Birsen İNCE[1]

[1]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye
[3]Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tekirdag, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Istanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Endotel disfonksiyonu (ED), serebral küçük damar hastalığının (KDH) gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Periferik kandan elde edilebilen endotel fonksiyonuna ilişkin biyobelirteçlerin analizi, araştırmacılar için değerli bilgiler sunmaktadır. Ancak, ED biyobelirteçleri ile serebral KDH arasındaki bağlantı tartışmalıdır.

Bu çalışma ile birincil amacımız, hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), asimetrik dimetilarginin (ADMA), interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) moleküllerinin kullanılarak serebral KDH ile ED biyobelirteçleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Ayrıca, ED biyobelirteçleri ile serebral KDH'na ait nörogörüntüleme bulguları arasındaki ilişki de incelenmiştir.

Yöntem: Serebral KDH'na sahip hastalar semptomlarına göre gruplandırılmıştır. Hasta grupları arasında serum ED biyobelirteçleri karşılaştırılmıştır. CRP hariç tüm biyobelirteçler, enzyme-linked immünosorbent assay yöntemi kullanılarak çalışıldı. Ayrıca, serebral KDH nörogörüntüleme bulguları ile ED biyobelirteçleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmaya 68 hasta dâhil edilmiştir. Minör inme veya bilişsel bozukluk yaşayan hastaların PAI-1 seviyeleri asemptomatik hastalardan daha düşüktü ve bu bulgu bilişsel bozukluğu olan hastalarda daha belirgindir. Bazal gangliyon yerleşimli genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB), serum ADMA seviyeleri ile zayıf bir pozitif korelasyon göstermiştir.

Sonuç: PAI-1'in serebral KDH'da bilişsel bozukluğun gelişimine karşı olası bir nöroprotektif etkisi vardır. Endotel disfonksiyonu biyobelirteçleri, lezyonların şiddetine ve lokalizasyonuna göre farklılık gösterir. ADMA, sentrum semiovale yerleşimli GPVB ile ilişkili olmayıp bazal gangliyon yerleşimli GPVB ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. Bu, vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak santral semiovale ve bazal gangliyon yerleşimli GPVB'ın farklı patolojik süreçlerin ürünü olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: ADMA; CRP; endotel disfonksiyonu; ICAM-1; IL-6; PAI-1; serebral küçük damar hastalığı

ABSTRACT

Introduction: Endothelial dysfunction (ED) plays a significant role in the development of cerebral small vessel disease (SVD). Analyzing biomarkers related to endothelial function, obtainable from peripheral blood, offers valuable insights for researchers. However, the link between biomarkers of ED and cerebral SVD remains controversial.

Our primary aim was to investigate the relationship between the biomarkers of ED by analyzing intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), asymmetric dimethylarginine (ADMA), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and specific clinical findings of cerebral small vessel disease (SVD), such as the presence of minor stroke or cognitive impairment. We also performed a correlation analysis between ED biomarkers and neuroimaging markers of cerebral SVD.

Methods: Patients with cerebral SVD were grouped according to their symptoms. We compared the serum biomarkers of ED between patient groups. All biomarkers except CRP were studied using enzyme-linked immunosorbent assay. We also performed a correlation analysis between cerebral SVD biomarkers in neuroimaging and ED biomarkers.

Results: We included 68 patients in this study. Patients with minor stroke or cognitive deficits had lower levels of PAI-1 than asymptomatic patients, and this finding was more evident in patients with cognitive deficits. Enlarged perivascular spaces (EPVSs) in the basal ganglia score positively but slightly correlated with serum ADMA levels.

Conclusion: PAI-1 has a possible neuroprotective effect against the development of cognitive impairment in cerebral SVD. Biomarkers of ED differ according to the severity, and localization of the lesions. There was a specific relationship between ADMA and EPVSs in basal ganglia, –not EPVSs in the centrum semiovale– irrespective of vascular risk factors suggesting EPVSs in the centrum semiovale and basal ganglia may be the product of different pathological processes.

Keywords: ADMA; cerebral small vessel disease; CRP; endothelial dysfunction; ICAM-1; IL-6; PAI-1

Cite this article as: Tanrıverdi U, Bayram Gürel Ç, Ayaz G, Ulutin T, Arslan S, Kızılkılıç O et al. Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. Arch Neuropsychiatry 2026;**63**:1–8. doi: 10.29399/npa.28825

Yazışma Adresi: Uygur Tanrıverdi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye • **E-posta:** uygur.tanriverdi@istanbul.edu.tr
Geliş Tarihi: 16.05.2024, **Kabul Tarihi:** 15.09.2024, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 23.02.2025
©Telif Hakkı 2024 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir

Öne Çıkan Noktalar

- **Azalmış PAI-1 aktivitesi bilişsel bozukluk ile ilişkilidir**
- **Sentrum semiovale ve bazal gangliyon düzeyinde endotel disfonksiyonu değişkenlik gösterir**
- **Bazal gangliyon düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşluklar serum ADMA ile ilişkilidir**

GİRİŞ

Beyin küçük damar hastalığı (KDH) iskemik ve hemorajik inmenin, vasküler bilişsel bozukluğun ve fonksiyonel engelliliğin önemli bir nedenidir (1). Radyolojik açıdan, tipik olarak beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), lakünler, serebral mikrokanamalar, genişlemiş perivasküler boşluklar (GPVB) ve atrofi ile karakterizedir (2). Hastalığın patogenezi iyi belirlenememiştir, ancak bozulmuş kan-beyin bariyeri (KBB) ve endotel disfonksiyonu (ED) önde gelen nedenlerdir (1). ED'nin araştırılmasının, beyin KDH'na ilişkin anlayışımızı geliştirmek için çok önemli olduğu savunulmaktadır (3).

Endotel fonksiyonlarıyla doğrudan bağlantılı olan ve endotelin kendisini etkileyen moleküllerin incelenmesi araştırmacılara değerli bilgiler sunabilir (3). Ne yazık ki, bu biyobelirteçler ile beyin KDH arasındaki ilişki henüz tam olarak ortaya konmamıştır (3,4). İlk olarak, endotel fonksiyonlarının karmaşıklığı ve biyobelirteçler arasındaki etkileşimler bunların kullanımını sınırlamaktadır. Diğer bir argüman ise, beyin KDH'nin çeşitli radyolojik bulgularının ED veya sistemik enflamasyon biyobelirteçleriyle kısmen ilişkili olması veya hiç ilişkili olmaması ve farklı patolojik arka plana sahip olabilmeleridir. Yukarıdakilere ek olarak, bu tutarsızlık çalışmalara dâhil edilen bireylerin değişken özelliklerine ve kullanılan spesifik biyobelirteçlerin seçim yanlılığına bağlanabilir. ED'nin serebral KDH'nin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu hâlâ devam eden bir tartışmadır (4). Dikkat çekici bir şekilde sadece az sayıda çalışma endotel fonksiyonları ve sistemik enflamasyonu gösteren biyobelirteçleri eş zamanlı olarak araştırmıştır. Bu yaklaşım, endotel fonksiyonlarının tüm spektrumunu ve beyin KDH'deki etkilerini yakalamada kritik öneme sahiptir (3,4). Ayrıca birçok çalışmaya dâhil edilme kriterleri genellikle büyük arter hastalıklarının veya kardiyoemboliye neden olacak durumların bu biyobelirteçler üzerindeki etkisini göz ardı ederek başka bir karmaşıklık katmanı ortaya çıkarmıştır.

Çalışmamız, son 30 yıldaki literatürde sık karşılaşılan endotel fonksiyonunun temel yönleriyle doğrudan bağlantılı bir dizi biyobelirteç üzerine odaklanmakta ve bu bulgularımızı literatürle karşılaştırmayı kolaylaştırmaktadır (3–6). ICAM-1, vasküler endotel hücreleri tarafından ifade edilir ve trombositlerin ve lökositlerin yapışmasına aracılık eder ve KBB disfonksiyonunda rol oynar. Beyin KDH hastaları ile yapılan kesitsel çalışmalarda ICAM-1 yüksek bulunmuş ve beyaz cevher hiperintensiteleri ve/veya lakünlerin varlığı ve/veya şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (7–11). Takip çalışmalarında ise, ICAM-1 beyin KDH'nin ilerlemesi veya varlığı ile ilişkilendirilmiştir (12–15). Ancak ICAM-1 ile GPVB arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (16). ICAM-1 ve GPVB arasındaki bu ilişki eksikliği, ICAM-1'in beyin KDH'nin diğer radyolojik özelliklerinde önemli bir değere sahip olduğu göz önüne alındığında dikkate değerdir. Öte yandan hem bilişsel bozukluğu olan hastalarda hem de beyin KDH'nin neden olduğu inmeli hastalarda paylaşılan ortak mekanizmalara rağmen, çalışmalara bilişsel bozukluğu olan hastalar dâhil edildiğinde ICAM-1 hem kesitsel hem de uzunlamasına çalışmalarda faydasını kaybetmektedir (17,18).

IL-6 ve CRP sistemik enflamasyonun iyi bilinen belirteçleridir ve endotele özgü değildir (5). IL-6 ve BCH arasındaki ilişki literatürde tutarsız bir şekilde rapor edilmiştir. Sağlıklı katılımcılarla yapılan toplum temelli çalışmalarda, IL-6'nın BCH ile hem ilişkisiz (19–23) hem de ilişkili (24) olduğu bulunmuştur. Bir takip çalışmasında, hem IL-6 hem de CRP serebral KDH'nin ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (17). Genişlemiş perivasküler boşluklar ile CRP'nin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (21,25). Ancak, bazı çalışmalarda ne CRP ne de IL-6'nın GPVB ile bir ilişkisi gösterilememiştir (8,16,21).

PAI-1, endotelin endojen fibrinolitik aktivitesinde önemli bir rol oynar. Yüksek PAI-1 seviyeleri, aktive endotel hücreleri ve artmış trombotik aktivite ile ilişkilendirilmiştir (26). Knotterus ve ark., azalmış PAI-1 aktivitesinin yaygın BCH ile ilişkili olduğunu bulmuştur (27). Başka bir çalışmada PAI-1 ile beyin KDH arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (28). Bunun aksine bazı çalışmalarda artmış PAI-1 düzeyleri beyin KDH ile ilişkili bulunmuştur (29,30).

Endotel hücreleri tarafından üretilen nitrik oksit (NO), vasküler tonusu azaltarak vazodilatasyona yol açar ve trombosit aktivasyonunu engeller. Ayrıca hücre proliferasyonunu da düzenler. NO, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından L-arginin'den üretilir. ADMA, NOS'un rekabetçi bir endojen inhibitörüdür ve periferik kandaki yüksek seviyeler artmış trombotik aktivite, bozulmuş endotel fonksiyonu ve yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (31). Serebral KDH bağlamında, ADMA umut verici bir biyobelirteçtir (32).

Bu çalışmada KDH'si olan hastaların bir kısmının semptomatik olurken bazılarının asemptomatik kalmasının nedenlerini endotel disfonksiyonu biyobelirteçlerini analiz ederek araştırmayı amaçlıyoruz. Özellikle, bilişsel bozukluk ve inme gibi hastalığın klinik özelliklerinin biyobelirteç profillerine karşılıklarını belirlemeyi amaçlıyoruz. Bu sayede hastaların klinik özelliklerine göre umut vaat edebilecek potansiyel tedavi seçeneklerini şekillendirmeyi umuyoruz. Ayrıca, küçük damar hastalığının radyolojik belirteçlerinin şiddeti ile bu biyobelirteçler arasındaki korelasyonu göstererek, bu karmaşık patofizyoloji içinde endotel ile radyolojik bir belirteç arasında spesifik bir ilişkiyi göstermeyi amaçladık. Bu amaçla, i) vasküler enflamasyonu göstermek için hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), ii) sistemik enflamasyonu göstermek için interlökin 6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP), iii) hemostazı göstermek için plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) ve iv) vasküler tonusun düzenlenmesini göstermek için asimetrik dimetilarjinin (ADMA) biyobelirteçlerini seçtik.

YÖNTEM

Bu çalışma hastane tabanlı, kesitsel bir çalışmadır. Nisan 2018 ve Haziran 2019 tarihleri arasında merkezimizin polikliniklerine rutin takip ziyareti için başvuran tüm uygun hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri 40 yaşından büyük olmak ve STRIVE kriterlerine göre manyetik rezonans görüntülemede (MRG) beyin KDH'ye sahip olmaktı (33). Dışlama kriterleri aşağıdaki gibiydi: engelleyici semptomatik iskemik inme (NIHSS ≥5); akut veya subakut inme (<3 ay); büyük arter tutulumunu düşündüren bir MRG özelliği; malignite öyküsü; atriyal fibrilasyon (AF); doppler ultrason, bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CTA) veya manyetik rezonans anjiyografide (MRA) %50'yi aşan büyük arter stenozu kanıtı; olası Alzheimer hastalığına bağlı bilişsel bozukluk; KDH'nin diğer nedenlerine (genetik, enflamatuvar, toksik) sahip olmak.

Hastalar klinik özelliklerine göre üç ayrı gruba ayrılmıştır. İlk olarak, minör iskemik inme (NIHSS <5) veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü olanlar minör inme grubu olarak belirlenmiştir. Daha sonra, kalan hastalar arasında 2011 AHA/ASA kriterlerine göre vasküler kognitif bozukluk

tanısı alanlar kognitif grup olarak sınıflandırılmıştır (34). Bilişsel ve minör inme grupları semptomatik grubu oluşturmuştur. Baş ağrısı veya kulak çınlaması gibi spesifik olmayan semptomlar bildiren hastaların geri kalanı, sessiz bir klinik prezantasyona işaret eden asemptomatik grup olarak tanımlanmıştır.

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa tıp fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu çalışma protokolünü onaylamış (referans numarası: 08/11/2017–419798) ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Değerlendirme iki aşamalı bir şekilde gerçekleştirilmiştir: ED biyobelirteçlerinin laboratuvar incelemesi ve ayrıntılı klinik ve radyolojik değerlendirme. Endotel disfonksiyonu ile ilişkili biyobelirteçler; ICAM-1, ADMA, IL-6 ve PAI-1 enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) ile analiz edilmiştir. CRP, fakültenin merkez biyokimya laboratuvarının otoanalizöründe analiz edilmiştir (İmmünoturbidimetrik test). Kan örnekleri bir gece süren açlığın ardından sabah 8:00–10:00 arasında kübital venden alınmıştır. C-reaktif protein hariç tüm örnekler iki kez değerlendirilmiştir. Kan alma ve MRG arasındaki zaman aralığı altı aydan azdır. Vakumlu tüplerde toplanan kan örnekleri bir saat içinde santrifüj edildi ve serum örnekleri alikotlanıp analiz edilene kadar -80°C'de saklanmıştır. Sonuçların güvenilirliğini sağlamak için hemolizli kan örnekleri çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm numuneler toplandıktan sonra, serumlar ELISA prosedürü için oda sıcaklığına getirilmiş ve bu işlem üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, kit ile birlikte verilen standart serumlar temel alınarak hesaplanmıştır. ICAM-1 (Human ICAM-1 Platinum ELISA/ Affymetrix eBioscience Katalog No: BMS 201/96 test), ADMA (General Asymmetrical Dimethylarginine ELISA Kit / ABclonal Katalog No: RK00614/96 test), IL-6 (Human IL-6 ELISA Kit / İnvitrogen Catolog No: BMS213–2/96 test) ve PAI-1 (Human PAI-1 Platinum ELISA Affimetrix eBioscience Katalog No: BMS 2033/96 test).

Demografik özellikler ve vasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı) not edildi ve her hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi yapıldı. Her vakada kardiyoembolik nedenleri dışlamak için elektrokardiyogram (EKG), 24 saatlik ritm Holter monitörizasyonu ve transtorasik ekokardiyografi dâhil olmak üzere rutin bir kardiyovasküler çalışma yapıldı. Tüm hastalara standart mini mental durum testi ve tam kan sayımı, glukoz, böbrek ve karaciğer fonksiyon testi, elektrolitler, tiroid fonksiyon testi, lipit paneli, HbA1c, eritrosit sedimantasyon hızı, B12 vitamini, glomerüler filtrasyon hızı, anti-HIV, HBsAg, anti-HCV ve VDRL dâhil olmak üzere rutin laboratuvar testleri yapılmıştır. Son olarak, böbrek hastalığında diyet modifikasyonu (MDRD) formülü kullanılarak her hasta için tahmini glomerüler filtrasyon hızı hesaplanmıştır.

Manyetik rezonans taramaları STRIVE kriterlerine göre 1,5T Siemens Magnetom Avanto (Erlangen, Almanya) tarayıcı ve 3T Philips Ingenia MR tarayıcı (Philips, Best, Hollanda) kullanılarak elde edilmiştir (33). Standart görüntüleme protokolü şu şekildedir: sagittal TSE T2, koronal TSE T2 (tekrarlama süresi (TR) 3.000 ms, eko süresi (TE) 80 ms, görüş alanı (FOV) 185 mm × 230 mm, matris boyutu 400 × 320, dilim kalınlığı 5 mm), aksiyal sıvı zayıflatma inversiyon geri kazanımı (FLAIR) (TR 11.000 ms, TE 125 ms, inversiyon süresi 2,5 sn, FOV 185 mm × 230 mm, matris boyutu 370 × 260, dilim kalınlığı 5 mm), aksiyal T1 ağırlıklı (TE=17 ms, TR=600 ms, matris=188 × 320, NEX=1, FOV=230 mm, çevirme açısı=90°) ve DWI sekansları. Herhangi bir sekansın eksik olması durumunda hastalar çalışma dışı bırakıldı. İki deneyimli nöroradyolog tüm MRG verilerini (S.A., O.K.) STRIVE kriterlerine göre ortaklaşa değerlendirdi: BCH, Fazekas ölçeği kullanılarak hem periventriküler hem de derin beyaz cevher için 0 ile 3 arasında derecelendirildi. GPVB, hem sentrum semiovale (GPVBs-SS) hem de bazal ganglionlar (GPVBs-BG) için 5 puanlık bir ölçekte (0=yok, 1= <10, 2=11–20, 3=21–40 ve 4= >40) sayılarak derecelendirilmiştir. Lakünler sayılmış ve üç gruba ayrılmıştır (yok, tek ve çoklu). Serebral atrofi global kortikal atrofi ölçeği ile değerlendirilmiştir (35).

İstatistiksel analiz

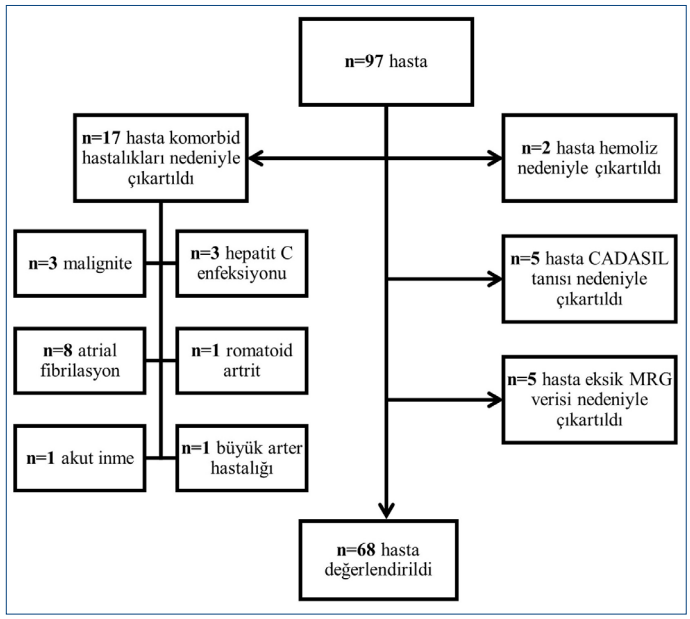
Sürekli değişkenler uygun olduğu şekilde medyan, minimum-maksimum veya ortalama ve standart sapma olarak gösterilmiştir. Kategorik değişkenler n (%) olarak gösterilmiştir. Normallik için Shapiro-Wilk testi yapılmıştır. Tüm veriler nonparametrik olduğu için kategorik değişkenler için χ^2 testi ve sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma testleri kullanıldığında Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Radyolojik belirteçler (BCH-pv, BCH-derin, GPVB-SS, GPVB-BG, lakünler ve atrofi skorları) ile ED biyobelirteçleri (ADMA, PAI-1, IL-6, CRP, ICAM-1 serum seviyeleri) arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek değişkenli bir analiz kullanılmıştır. Ayrıca, yukarıdaki analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenler için vasküler risk faktörleri, diğer radyolojik özellikler ve glomerüler filtrasyon hızı değişkenleri kontrol edilerek lojistik regresyon analizi gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel anlamlılık p-değeri ≤0,05 olarak belirlenmiştir. Tüm hesaplamalar IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 20 (International Business Machines Corp., New Orchard Road, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışma döneminde 97 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Ancak, 17 hastayı komorbid durumlar nedeniyle çalışma dışı bırakmak zorunda kaldık: malignite (n=3), hepatit C enfeksiyonu (n=3), AF (n=8) ve romatoid artrit (n=1). Ek olarak, iki hastanın birinde akut inme ve birinde büyük arter hastalığı nedeniyle hariç tutulmuştur. Eksik veriler nedeniyle yedi hasta daha analizden çıkarılmıştır: serum örneklerinde hemoliz (n=2) ve yetersiz MRG verileri (n=5). Çalışma sırasında cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) tanısı konulan beş hasta daha analizden çıkarıldı. Sonuç olarak, 68 hastanın klinik, serum örnekleri ve nörogörüntülemeleri analiz edilmiştir (Şekil 1).

Semptomatik 43 hasta vardı ve bunların 15'inde minör inme veya GİA öyküsü vardı. Diğer 25 hasta asemptomatik grubu oluşturuyordu. Tüm hastaların medyan yaşı 70 idi ve 36 (%52,9) hasta erkekti. Semptomatik grupta obezite daha yaygındı (p<0,005). Diğer demografik özellikler ve risk faktörleri farklı değildi. Tablo 1'de bu grupların klinik ve radyolojik özellikleri gösterilmektedir.



Şekil 1. Çalışma popülasyonunun akış şeması

Tablo 1. Tüm hasta grubunun ve alt grupların klinik özellikleri

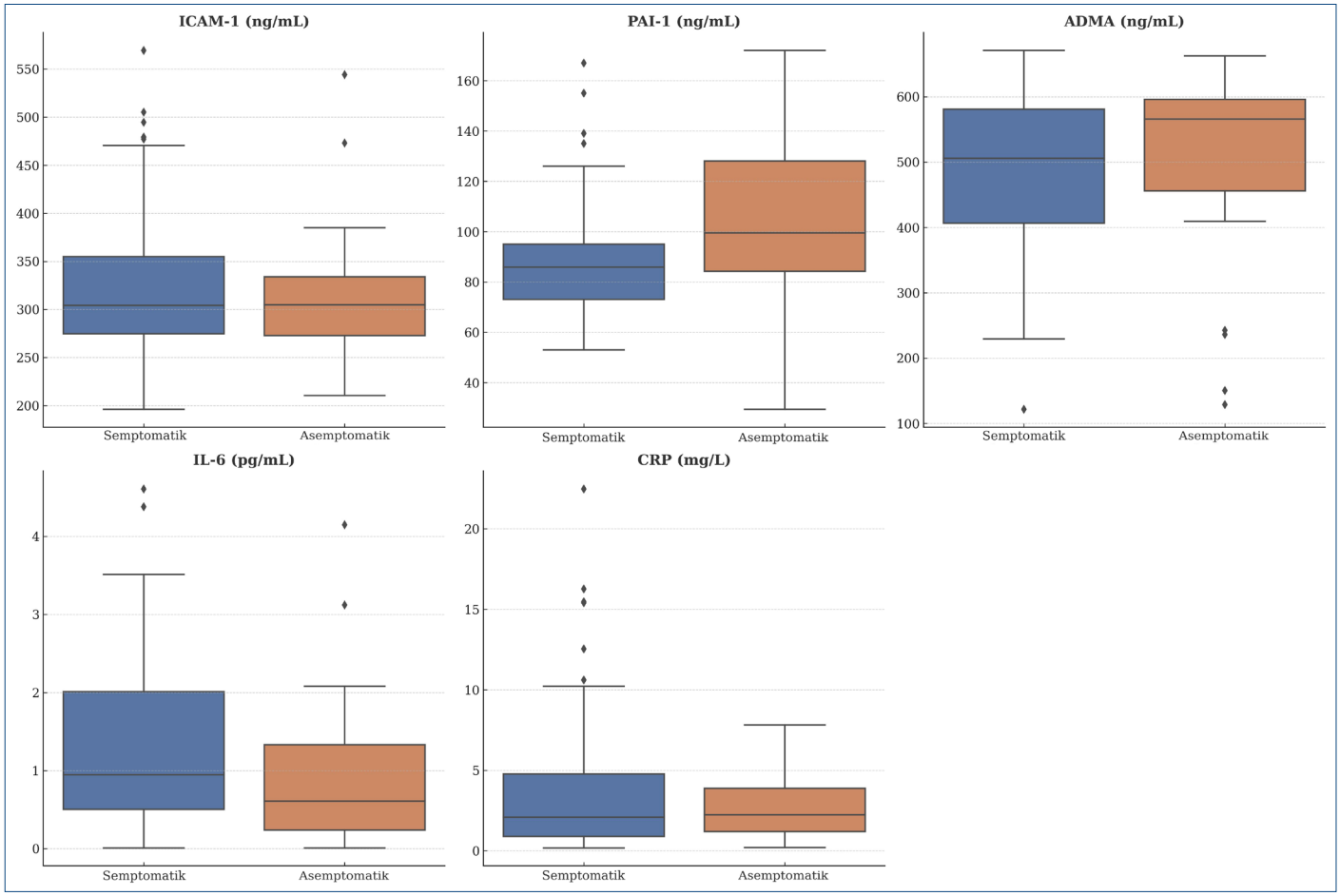
	Tüm hastalar n=68	Semptomatik n=43	Asemptomatik n=25	p
Yaş (y) medyan (min-max)	70 (43–90)	71 (43–90)	68 (52–81)	0,263*
Cinsiyet (E) n(%)	36 (52,9)	21 (48,8)	15 (60,0)	0,374**
HT n(%)	52 (76,5)	36 (83,7)	16 (64,0)	0,065**
DM n(%)	25 (36,8)	18 (41,9)	7 (28,0)	0,253**
HL n(%)	22 (32,4)	16 (37,2)	6 (24,0)	0,262**
KAH n(%)	13 (19,1)	7 (16,3)	6 (24,0)	0,435**
Sigara n(%)	29 (42,6)	20 (46,5)	9 (36,0)	0,398**
Obezite n(%)	25 (36,8)	20 (46,5)	5 (20,0)	**0,029****

*Mann-Whitney U test; **Ki-kare test; [a] p<0,05; KAH: Koroner arter hastalığı; DM: diabetes mellitus; HL: hiperlipidemi; HT: hipertansiyon; E: erkek; Y: yıl.

Tablo 2. Endotel disfonksiyonu serum biyobelirteçlerinin düzeyleri

	Tüm hastalar n=68	Semptomatik	Asemptomatik (n=25)	p*
ICAM-1 (ng/mL)	304,47 (196,12–569,42)	304,24 (196,12–569,42)	304,7 (210,51–544,14)	0,533
PAI-1 (ng/mL)	87,9 (29,4–172)	85,9 (53–167)	99,5 (29,4–172)	0,028**
ADMA (ng/mL)	518,87 (121,56–671,06)	506 (121,56–671,06)	566,02 (128,74–662,48)	0,258
IL-6 (pg/mL)	0,881 (0,008–4,606)	0,946 (0,008–4,606)	0,608 (0,008 – 4,148)	0,215
CRP (mg/L)	2,09 (0,17–22,47)	2,08 (0,17–22,47)	2,24 (0,2–7,82)	0,834

*Mann-Whitney U test; **p<0,05; ADMA: asimetrik dimetilarginin; CRP: C-reaktif protein; ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1; IL-6: Interlökin 6; PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1.



Şekil 2. Biyobelirteçler ve klinik gruplar (ADMA: asimetrik dimetilarginin; CRP: C-reaktif protein; ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1; IL-6: Interlökin 6; PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1).

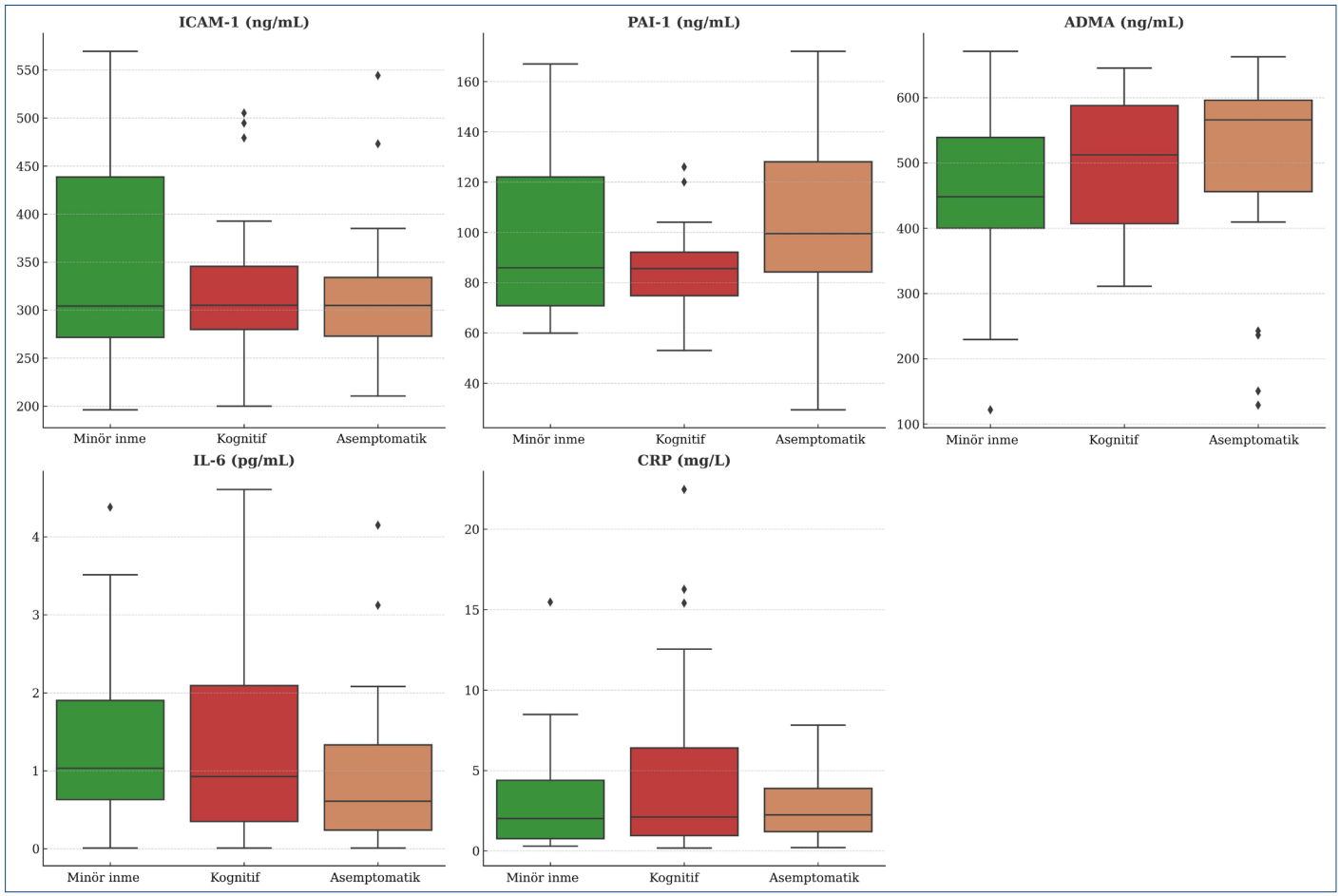
Çalışmamızda kullanılan belirteçler arasında sadece PAI-1 istatistiksel anlamlılık göstermiştir (Tablo 2, Şekil 2). Semptomatik hastaların PAI-1 düzeyleri asemptomatik gruba kıyasla anlamlı derecede düşüktü (Tablo 2). Kognitif defisiti olan hastalar ve minör inmeli hastalar asemptomatik grupla karşılaştırıldığında, kognitif defisiti olan hastaların daha düşük PAI-1 seviyelerine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 3, Şekil 3). Minör inmeli hastalar da daha düşük medyan PAI-1 seviyeleri sergilemiştir ancak bu eğilim istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Beş puanlık bir skorlama sistemine göre derecelendirilen GPVB-BG skorlarının serum ADMA düzeyleri ile pozitif ve zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Tablo 4). Serum ADMA düzeyleri ile GPVB-BG arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve potansiyel faktörler kontrol edilmiştir. Yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, sigara kullanımı, obezite, antiplatelet ilaçlar ve glomerüler filtrasyon hızı modele dâhil edilmiştir. ADMA ile şiddetli GPVB-BG (GPVB-BG skoru >2)

Tablo 3. Hasta alt gruplarına göre endotel disfonksiyonu serum biyobelirteçlerinin düzeyleri

	Minor inme n=15	Kognitif (n=28)	Asemptomatik (n=25)	Minor inme ile Kognitif p*	Kognitif ile Asemptomatik p*	Minor inme ile Asemptomatik p*
ICAM-1 (ng/mL)	304,24 (196,1–569,4)	305,06 (200,0–505,2)	304,7 (210,5–544,1)	0,848	0,581	0,615
PAI-1 (ng/mL)	85,9 (59,9 – 167)	85,6 (53,0–126,0)	99,5 (29,4–172,0)	0,499	0,015	0,314
ADMA (ng/mL)	448,13 (121,6–671,1)	512,43 (310,9–645,3)	566,02 (128,7–662,5)	0,346	0,581	0,105
IL-6 (pg/mL)	1,03 (0,01–4,38)	0,924 (0,1 – 4,6)	0,608 (0,01 – 4,1)	0,557	0,397	0,162
CRP (mg/L)	2,01 (0,3–15,5)	2,1 (0,2–22,5)	2,24 (0,2–7,8)	0,702	0,810	0,933

*Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi, alfa değeri 0,017 olarak ayarlandı; ADMA: asimetrik dimetilarginin; CRP: C-reaktif protein; ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1; IL-6: Interlökin 6; PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1.



Şekil 3. Biyobelirteçler ve klinik alt gruplar (ADMA: asimetrik dimetilarginin; CRP: C-reaktif protein; ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1; IL-6: Interlökin 6; PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1).

Tablo 4. Endotel disfonksiyonu biyobelirteçleri ve MRG özellikleri

	WMHs-pv	WMHs-deep	EPVSs-CS	EPVSs-BG	Lacunes	Atrophy
ICAM-1	r=0,096 p=0,434	r=0,148 p=0,227	r=-0,016 p=0,899	r=-0,108 p=0,379	r=-0,073 p=0,555	r=-0,099 p=0,42
PAI-1	r=-0,012 p=0,924	r=0,029 p=0,815	r=0,186 p=0,13	r=-0,03 p=0,809	r=-0,058 p=0,64	r=-0,184 p=0,132
ADMA	r=0,06 p=0,627	r=0,07 p=0,57	r=0,224 p=0,067	**r=0,317** **p=0,008**	r=0,077 p=0,533	r=-0,06 p=0,627
IL-6	r=-0,092 p=0,456	r=0,056 p=0,652	r=0,055 p=0,653	r=0,043 p=0,727	r=0,045 p=0,716	r=0,151 p=0,22
CRP	r=-0,013 p=0,914	r=0,079 p=0,521	r=0,078 p=0,529	r=0,034 p=0,784	r=-0,097 p=0,431	r=-0,234 p=0,054

ADMA: asimetrik dimetilarginin; CRP: C-reaktif protein; EPVSs-CS: Sentrum semiovale düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşluklar; EPVSs-BG: Bazal ganglion düzeyindeki genişlemiş perivasküler boşluklar; ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1; IL-6: Interlökin 6; PAI-1: Plasminojen aktivatör inhibitörü-1; WMHs-deep: Derin beyaz cevher hiperintensiteleri; WMHs-pv: Periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri.

arasındaki anlamlı ilişki, bu potansiyel faktörler ayarlandıktan sonra da devam etmiştir (Nagelkerke R^2=0,343, Odds oranı=1,007, %95 GA: [1,001–1,013]).

TARTIŞMA

Bu çalışmadaki başlıca bulgular şunlardır: i. minör inme veya kognitif defisiti olan hastalarda PAI-1 düzeyleri asemptomatik hastalara göre daha düşüktür ve bu bulgu kognitif defisiti olan hastalarda daha belirgindir, ii. GPVB-BG skorları serum ADMA düzeyleri ile zayıf pozitif korelasyon göstermektedir.

Bazı çalışmalar ICAM-1'i beyin KDH ile ilişkili bulurken (7–10,12,22), bazıları ise ilişkili bulmamıştır (16,17,36). Genişlemiş perivasküler boşluklar ile ICAM-1 arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalar sınırlıdır ve bu çalışmalarda herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (8,16,37). Birkaç çalışmada PAI-1, beyin KDH ile ilişkili bulunurken (27,30), diğerlerinde ilişki bulunmamıştır (28,38,39). Aksine ADMA'yı biyobelirteç olarak kullanan tüm çalışmalar beyin KDH'de artmış serum ADMA seviyeleri bulmuştur (32,40–45). İlginç bir şekilde bu çalışmaların hiçbiri GPVB'yi serebral KDH'nin radyolojik bir özelliği olarak seçmemiştir. ADMA, genç asemptomatik hastalarda (32), CADASIL'de (44), inme dışı toplum tabanlı kohortlarda (40,41), inme dışı hastane tabanlı kohortlarda (43), akut inme hastalarında (45) ve kronik semptomatik hastalarda (42) yararlılığını sürdürmüştür. Diğer biyobelirteçlerin aksine ADMA tarafından sergilenen bu tutarlılığın, klinik bulgulardan bağımsız olarak serebral KDH'nin tüm aşamalarında aktif rol oynadığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda serebral KDH'nin klinik bulgularıyla ilişkili tek serum ED biyobelirteci PAI-1 idi. Minör inme veya kognitif defisiti olan hastalarda asemptomatik hastalara göre daha düşük PAI-1 seviyeleri vardı ve bu bulgu kognitif bozukluğu olan hastalarda daha da belirgindi. Glial hücreler, özellikle astrositler, merkezi sinir sisteminde PAI-1 eksprese eder ve PAI-1, doku plazminojen aktivatörü (t-PA) aktivitesinin neden olduğu nörotoksisiteyi ve nöronal hücre ölümünü engeller (46). Bir hayvan deneyi çalışmasında da PAI-1 geni susturulmuş farelerde depresyon modeli gösterilmiştir (47). Buna ek olarak bilişsel işlevler üzerine Asya'da yapılan bir çalışmada düşük PAI-1 seviyeleri bilişsel işlevlerde azalma ile ilişkilendirilmiştir (48). Sydney hafıza ve yaşlanma çalışmasında, bilişsel işlevleri korunmuş denekler, bilişsel olarak bozulmuş deneklere kıyasla daha yüksek PAI-1 seviyeleri göstermiştir (49). Maastricht inme çalışmasında, şiddetli BCH'si olan hastalarda t-PA düzeyleri artmış ve PAI-1 düzeyleri azalmıştır. Yazarlar, bu durumun t-PA tarafından indüklenen doku hasarı ve KBB hasarının PAI-1'in koruyucu etkinliği ile desteklenemeyişi ile açıklamıştır. (27). PAI-1'in intrakraniyal enjeksiyonunun farelerde yapılan deneysel bir inme modelinde infarkt hacmini azalttığı gösterilmiştir (50,51). Bunun aksine, Moskova'da yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada t-PA düzeylerinin BCH ve GPVB ile ilişkili olduğu, PAI-1 düzeylerinin ise serebral KDH ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (28). Bununla birlikte, Maastricht çalışmasındaki tüm hastalar laküner inmeli hastalardı ancak Moskova çalışmasındaki hastaların sadece yarısında laküner inmeliydi. Araştırmamızda, kognitif alanda da benzer bir ilişki bulduk. Çalışmamızda KDH'nin radyolojik özellikleri ile PAI-1 arasında ilişki bulunmamasının bir açıklaması da Moskova çalışması ile mevcut çalışmamız (laküner inmeli hasta oranı %41) arasındaki laküner inmeli hasta oranının benzer olması olabilir.

ADMA, oksidatif stresin bir aracı ve NOS inhibisyonuna bağlı ED'nin bir biyobelirteci olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, artmış ADMA seviyeleri trombosit ve lökosit adezyonu için endotel hücrelerini uyarabilir (31). Hücre kültürüne in-vitro ADMA eklendiğinde ICAM-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (52). Bir hayvan deneyinde, endotelyal NOS geni susturulmuş farelerde ADMA enjeksiyonu ile anjiyotensin dönüştürücü enzim ifadesi ve süperoksit üretiminin arttığı ve kontrol grubuna kıyasla daha fazla vasküler etki gözlenmiştir (53). Bu ilişki, ADMA'nın akut etkilerinin yanı sıra, hücre içi yolaklar ve gen ekspresyonları üzerinde etkili olarak ED'de daha uzun vadeli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle, ADMA oksidatif stres, bozulmuş KBB geçirgenliği ve dolaylı olarak artmış enflamasyon ile ilişkili olabilir. Sporadik beyin KDH'de ADMA ve GPVB arasındaki ilişkinin henüz araştırılmadığını biliyoruz. Çalışmamızda, vasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak GPVB-BG skorları –GPVB-SS skorları değil– ile serum ADMA seviyeleri arasında zayıf bir pozitif korelasyon vardı. Bu bulgu, sentrum semiovale ve bazal ganglionlardaki GPVB'nin farklı patolojik süreçlerin ürünü olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, yakın zamanda yapılan bir takip çalışmasında, bozulmuş endotel reaktivitesinin GPVB-BG ile ilişkili olduğu, ancak GPVB-SS ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (54).

Çalışmamızın bazı kısıtlamalarını farkındayız. Literatürde bizimkinden daha küçük örneklem büyüklüklerine sahip çalışmalar olsa da nispeten küçük örneklem büyüklüğümüz, özellikle alt grup analizlerinde daha küçük etkileri tespit etmek için istatistiksel gücü sınırlayabilir. Bu nedenle, bulgularımızı doğrulamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Küçük damar hastalığı olmayan sağlıklı bir grubumuz yoktu. Ancak bu kesitsel çalışma, KDH'li hastalar ile sağlıklı bireyleri değil, KDH'nin klinik bulgularını karşılaştırmayı amaçlamıştır. Bir diğer kısıtlama da nörogörüntüleme bulgularında mikrokanama verilerine sahip olmamamızdı. Bu durum, KDH'nin radyolojik özelliklerini bir bütün olarak değerlendirmemizi engellemiş olsa da mevcut verilerin bütünlüğünden ödün vermemiştir. Bir diğer olası kısıtlama ise Alzheimer

hastalığı olan hastaları dışlarken beyin omurilik sıvısı biyobelirteçlerinin kullanılmamasıdır. Bu durum, detaylı nörolojik değerlendirmeye rağmen mikst demans hastalarının hasta grubuna dâhil edilmesine neden olarak sonuçları gölgelemiş olabilir.

Sonuç olarak, PAI-1, beyin KDH'de bilişsel bozukluğun gelişimine karşı olası bir nöroprotektif etkiye sahiptir. Endotel disfonksiyonu biyobelirteçleri lezyonların şiddetine ve lokalizasyonuna göre farklılık göstermektedir. Serum ADMA düzeyleri ile bazal ganglionlardaki GPVB arasında vasküler risk faktörlerinden bağımsız ve spesifik bir ilişki bulunurken sentrum semiovaledeki GPVB arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu sentrum semiovale ve bazal ganglionlardaki GPVB'nin farklı patofizyolojik süreçlerin ürünü olabileceğini düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa tıp fakültesi klinik araştırmalar etik kurulu çalışma protokolünü onaylamış (referans numarası: 08/11/2017–419798) .

Hasta Onamı: Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- Bİ, UT, ÇBG, OK; Tasarım- Bİ, UT, ÇBG, OK,SA ; Denetleme- UT, ÇBG, GA,TU, SA, OK, SG,AG,Bİ; Kaynaklar- UT, ÇBG, GA,TU, SA, OK, SG,AG,Bİ; Malzemeler- UT, ÇBG, GA,TU, SA, OK, SG,AG,Bİ; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- UT, ÇBG, GA,TU, SA, OK, SG,AG,Bİ; Analiz ve/veya Yorum- UT, AG, Bİ, SA; Literatür Taraması- UT, Bİ; Yazıyı Yazan- UT, ÇBG, GA,TU, SA, OK, SG,AG,Bİ; Eleştirel İnceleme- Bİ, AG, UT, ÇBG, TU OK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Türk Nöroloji Derneği tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. The Lancet Neurology. 2013;12(5):483–497. [Crossref]
2. Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, de Leeuw F-E, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013. Lancet Neurol. 2023;22(7):602–618. [Crossref]
3. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. J Cereb Blood Flow Metab. 2016;36(1):72–94. [Crossref]
4. Low A, Mak E, Rowe JB, Markus HS, O'Brien JT. Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review. Ageing Res Rev. 2019;53:100916. [Crossref]
5. Jaime Garcia D, Chagnot A, Wardlaw JM, Montagne A. A scoping review on biomarkers of endothelial dysfunction in small vessel disease: molecular insights from human studies. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13114. [Crossref]
6. Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, Webb DJ, Wardlaw J. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis. 2014;37(1):64–75. [Crossref]
7. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. Brain. 2003;126(Pt 2):424-432. [Crossref]
8. Rouhl RPW, Damoiseaux JGMC, Lodder J, Theunissen ROMFIH, Knottnerus ILH, Staals J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. Neurobiol Aging. 2012;33(8):1800–1806. [Crossref]
9. Arba F, Giannini A, Piccardi B, Biagini S, Palumbo V, Giusti B, et al. Small vessel disease and biomarkers of endothelial dysfunction after ischaemic stroke. Eur Stroke J. 2019;4(2):119–126. [Crossref]
10. Han JH, Wong KS, Wang YY, Fu JH, Ding D, Hong Z. Plasma level of sICAM-1 is associated with the extent of white matter lesion among asymptomatic elderly subjects. Clin Neurol Neurosurg. 2009;111(10):847–851. [Crossref]
11. Sarchielli P, Nardi K, Chiasserini D, Eusebi P, Tantucci M, Di Piero V, et al. Immunological profile of silent brain infarction and lacunar stroke. PLoS One. 2013;8(7):e68428. [Crossref]
12. Markus Hugh S., Hunt Beverley, Palmer Kiran, Enzinger Christian, Schmidt Helena, Schmidt Reinhold. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities. Stroke. 2005;36(7):1410–1414. [Crossref]
13. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, Nagashima M, Nakamura N, Uno T, et al. Soluble adhesion molecules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism. 2006;55(4):461–466. [Crossref]
14. Umemura T, Kawamura T, Umegaki H, Mashita S, Kanai A, Sakakibara T, et al. Endothelial and inflammatory markers in relation to progression of ischaemic cerebral small-vessel disease and cognitive impairment: a 6-year longitudinal study in patients with type 2 diabetes mellitus. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(11):1186–1194. [Crossref]
15. Chen Y, Yu H, Zhu J, Zhang H, Zhao Y, Dong Y, et al. Low carotid endothelial shear stress associated with cerebral small vessel disease in an older population: a subgroup analysis of a population-based prospective cohort study. Atherosclerosis. 2019;288:42–50. [Crossref]
16. Wang X, Chappell FM, Valdes Hernandez M, Lowe G, Rumley A, Shuler K, et al. Endothelial function, inflammation, thrombosis, and basal ganglia perivascular spaces in patients with stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016;25(12):2925–2931. [Crossref]
17. Staszewski J, Piusiska-Macoch R, Brodacki B, Skrobowska E, Stpie A. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study. Clin Interv Aging. 2018;13:1135–1141. [Crossref]
18. Huang C-W, Tsai M-H, Chen N-C, Chen W-H, Lu Y-T, Lui C-C, et al. Clinical significance of circulating vascular cell adhesion molecule-1 to white matter disintegrity in Alzheimer's dementia. Thromb Haemost. 2015;114(12):1230–1240. [Crossref]
19. Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA, Seshadri S, Au R, Vasan RS, et al. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. Neurology. 2007;68(13):1032–1038. [Crossref]
20. Baune BT, Ponath G, Rothermundt M, Roesler A, Berger K. Association between cytokines and cerebral MRI changes in the aging brain. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2009;22(1):23–34. [Crossref]
21. Aribisala BS, Wiseman S, Morris Z, Valdés-Hernández MC, Royle NA, Maniega SM, et al. Circulating inflammatory markers are associated with magnetic resonance imaging-visible perivascular spaces but not directly with white matter hyperintensities. Stroke. 2014;45(2):605–607. [Crossref]
22. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, Vasan RS, Benjamin EJ, Kase CS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease. Neurology. 2015;84(8):825–832. [Crossref]
23. Satizabal CL, Zhu YC, Mazoyer B, Dufouil C, Tzourio C. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon Study. Neurology. 2012;78(10):720–727. [Crossref]
24. Fornage M, Chiang YA, O'Meara ES, Psaty BM, Reiner AP, Siscovick DS, et al. Biomarkers of inflammation and MRI-defined small vessel disease of the brain: the cardiovascular health study. Stroke. 2008;39(7):1952–1959. [Crossref]
25. Hilal S, Ikram MA, Verbeek MM, Franco OH, Stoops E, Vanderstichele H, et al. C-reactive protein, plasma amyloid-β levels, and their interaction with magnetic resonance imaging markers. Stroke. 2018;49(11):2692–2698. [Crossref]
26. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L; Early Career Committee. Thrombotic regulation from the endothelial cell perspectives. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018;38(6):e90–e95. [Crossref]
27. Knottnerus ILH, Govers-Riemslag JWP, Hamulyak K, Rouhl RPW, Staals J, Spronk HMH, et al. Endothelial activation in lacunar stroke subtypes. Stroke. 2010;41(8):1617–1622. [Crossref]
28. Dobrynina LA, Shabalina AA, Zabitova MR, Kremneva EI, Gadzhieva ZS, Krotenkova MV, et al. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease. Brain Sci. 2019;9(10). [Crossref]
29. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshide S, Shimada K. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):871–877. [Crossref]
30. Nagai M, Hoshide S, Kario K. Association of prothrombotic status with markers of cerebral small vessel disease in elderly hypertensive patients. Am J Hypertens. 2012;25(10):1088–1094. [Crossref]
31. Winkler MS, Bahls M, Böger RH, Ittermann T, Dörr M, Friedrich N, et al. Association of asymmetric and symmetric dimethylarginine with inflammation in the population-based study of health in pomerania. Biomolecules. 2023;13(11):1612. [Crossref]
32. Janes F, Cifù A, Pessa ME, Domenis R, Gigli GL, Sanvilli N, et al. ADMA as a possible marker of endothelial damage. A study in young asymptomatic patients with cerebral small vessel disease. Sci Rep. 2019;9(1):14207. [Crossref]

33. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. Lancet Neurol. 2013;12(8):822–838. [Crossref]
34. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011;42(9):2672–2713. [Crossref]
35. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. Eur Neurol. 1996;36(5):268–272. [Crossref]
36. Leeuw F-E de, Kleine M de, Frijns CJM, Fijnheer R, Gijn JV, Kappelle LJ. Endothelial cell activation is associated with cerebral white matter lesions in patients with cerebrovascular disease. Ann N Y Acad Sci. 2002;977(1):306–314. [Crossref]
37. Zhang D-D, Cao Y, Mu J-Y, Liu Y-M, Gao F, Han F, et al. Inflammatory biomarkers and cerebral small vessel disease: a community-based cohort study. Stroke Vasc Neurol. 2022;7(4):302–309. [Crossref]
38. Gottesman RF, Cummiskey C, Chambless L, Wu KK, Aleksic N, Folsom AR, et al. Hemostatic factors and subclinical brain infarction in a community-based sample: the ARIC study. Cerebrovasc Dis. 2009;28(6):589–594. [Crossref]
39. Kim Y, Kim Y-K, Kim NK, Kim S-H, Kim O-J, Oh S-H. Circulating matrix metalloproteinase-9 level is associated with cerebral white matter hyperintensities in non-stroke individuals. Eur Neurol. 2014;72(3-4):234–240. [Crossref]
40. Notsu Y, Nabika T, Bokura H, Suyama Y, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage. Am J Hypertens. 2009;22(3):257–262. [Crossref]
41. Pikula A, Böger RH, Beiser AS, Maas R, DeCarli C, Schwedhelm E, et al. Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study. Stroke. 2009;40(9):2959–2964. [Crossref]
42. Khan U, Hassan A, Vallance P, Markus HS. Asymmetric dimethylarginine in cerebral small vessel disease. Stroke. 2007;38(2):411–413. [Crossref]
43. Gao Q, Fan Y, Mu L-Y, Ma L, Song Z-Q, Zhang Y-N. S100B and ADMA in cerebral small vessel disease and cognitive dysfunction. J Neurol Sci. 2015;354(1-2):27–32. [Crossref]
44. Rufa A, Blardi P, De Lalla A, Cevenini G, De Stefano N, Zicari E, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy. Cerebrovasc Dis. 2008;26(6):636–640. [Crossref]
45. Chung J-W, Oh MJ, Cho YH, Moon GJ, Kim G-M, Chung C-S, et al. Distinct roles of endothelial dysfunction and inflammation in intracranial atherosclerotic stroke. Eur Neurol. 2017;77(3-4):211–219. [Crossref]
46. Tjärnlund-Wolf A, Brogren H, Lo EH, Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. Stroke. 2012;43(10):2833–2839. [Crossref]
47. Party H, Dujarrier C, Hébert M, Lenoir S, Martinez de Lizarrondo S, Delépée R, et al. Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) deficiency predisposes to depression and resistance to treatments. Acta Neuropathol Commun. 2019;7(1):153. [Crossref]
48. Shen X-N, Lu Y, Tan CTY, Liu L-Y, Yu J-T, Feng L, et al. Identification of inflammatory and vascular markers associated with mild cognitive impairment. Aging (Albany NY). 2019;11(8):2403–2419. [Crossref]
49. Trollor JN, Smith E, Baune BT, Kochan NA, Campbell L, Samaras K, et al. Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney memory and aging study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2010;30(6):569–578. [Crossref]
50. Yang D, Nemkul N, Shereen A, Jone A, Dunn RS, Lawrence DA, et al. Therapeutic administration of plasminogen activator inhibitor-1 prevents hypoxic-ischemic brain injury in newborns. J Neurosci. 2009;29(27):8669–8674. [Crossref]
51. Nagai N, Suzuki Y, Van Hoef B, Lijnen HR, Collen D. Effects of plasminogen activator inhibitor-1 on ischemic brain injury in permanent and thrombotic middle cerebral artery occlusion models in mice. J Thromb Haemost. 2005;3(7):1379–1384. [Crossref]
52. Wei-Kang G, Dong-Liang Z, Xin-Xin W, Wei K, Qi-Dong Z, Yu Z, et al. Actin cytoskeleton modulates ADMA-induced NF-kappaB nuclear translocation and ICAM-1 expression in endothelial cells. Med Sci Monit. 2011;17(9): BR242-BR247. [Crossref]
53. Suda O, Tsutsui M, Morishita T, Tasaki H, Ueno S, Nakata S, et al. Asymmetric dimethylarginine produces vascular lesions in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice: involvement of renin-angiotensin system and oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(9):1682–1688. [Crossref]
54. Libecap TJ, Bauer CE, Zachariou V, Pappas CA, Raslau FD, Liu P, et al. Association of baseline cerebrovascular reactivity and longitudinal development of enlarged perivascular spaces in the basal ganglia. Stroke. 2023;54(11):2785–2793. [Crossref]