

**RAŞİT TOLGA ÖZYİĞİT**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**DOKTORA TEZİ**

**İSTANBUL-2018**

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA TEZİ**

**UZUN SÜRELİ HİPERTANSİYONDA FARKLI  
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN BEYAZ CEVHER  
LEZYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**RAŞİT TOLGA ÖZYİĞİT**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. A.YAĞIZ ÜRESİN**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ A.B.D.**

**İSTANBUL-2018**

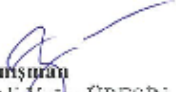
## TEZ ONAYI

### DOKTORA TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Programında Doktora öğrencisi Raşit Tolga ÖZYİĞİT tarafından Prof. Dr. Ali Yağz ÜRESİN'in danışmanlığında hazırlanan "Uzun Süreli Hipertansiyonda Farklı Antihipertansif İlaçların Beyaz Cevher Lezyonları Üzerine Olan Etkileri" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 03/12/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayşe Pınar YAMANTÜRK ÇELİK  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

  
Jüri-Danışman

Prof. Dr. Ali Yağz ÜRESİN  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

  
Jüri

Prof. Dr. Aydın BARLAS  
Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

  
Jüri

Prof. Dr. Çetin Hakan KARADAĞ  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

  
Jüri

Prof. Dr. Ali Osman GÜROL  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Raşit Tolga Özyiğit



## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince her zaman bana destek olan, bilimsellik adına kendisinden çok şey öğrendiğim başta tez danışmanım Prof. Dr. A. Yağız Üresin olmak üzere, Prof. Dr. Aykan Canberk, Prof. Dr. A. Pınar Yamantürk Çelik, Prof. Dr. Lütfiye Eroğlu, Prof. Dr. Nurhan Enginar ve Prof. Dr. Sacit Karamürsel'e, ayrıca tezin değişik aşamalarına katkıda bulunan Prof. Dr. Beste Özben Sadıç, Öğr. Gör. Meral Demir, Uzm. Dr. Hakan Yıldırım ve Uzm. Dr. Aslıhan Onay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca beni tükenmez bir enerji ve olanca sevgisiyle her zaman destekleyen, en büyük motivasyon kaynağım ve aynı zamanda bu tezin hazırlanışına da katkıları olan çok sevgili eşim Doç. Dr. Leyla Pur Özyiğit'e, bulduğum noktayı borçlu olduğum çok değerli anne ve babama, varlığı ile yaşam sevincimi her zaman arttıran biricik kızım İdil Özyiğit'e çok teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                              |      |
|------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEZ ONAYI .....                                                              | İİ   |
| BEYAN.....                                                                   | İİİ  |
| TEŞEKKÜR.....                                                                | İV   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                            | V    |
| TABLolar LİSTESİ.....                                                        | VI   |
| ŞEKİLLER LİSTESİ .....                                                       | Vİİ  |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....                                        | Vİİİ |
| ÖZET .....                                                                   | İX   |
| ABSTRACT.....                                                                | X    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                        | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                      | 3    |
| 2.1. Demans ve Hipertansiyon .....                                           | 3    |
| 2.1. Demans ve Beyaz Cevher Lezyonları.....                                  | 5    |
| 2.1.1. Beyaz Cevher Lezyonları ve Demansın Fizyopatolojik İlişkisi .....     | 7    |
| 2.1.2. Alzheimer Hastalığı ve Beyaz Cevher Lezyonları .....                  | 8    |
| 2.1.3. Beyaz Cevher Lezyonlarının Şiddetinin Değerlendirilmesi .....         | 9    |
| 2.2. Antihipertansif Tedavi ve Demans .....                                  | 9    |
| 2.2.1. Hipertansiyon Tedavisinde Hedefler .....                              | 10   |
| 2.2.2. Tedavide Optimal Zamanlama ve Hastalığın Evresine Göre Hedefler ..... | 11   |
| 2.2.3. Bir Tedavi Hedefi olarak Renin-Anjiyotensin Sistemi ve Demans.....    | 12   |
| 2.2.4. Kalsiyum Metabolizması ve Demans .....                                | 12   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                      | 14   |
| 3.1. İstatistik Analiz .....                                                 | 16   |
| 4. BULGULAR.....                                                             | 17   |
| 5. TARTIŞMA .....                                                            | 22   |
| KAYNAKLAR .....                                                              | 26   |
| ETİK KURUL KARARI .....                                                      | 33   |
| İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....                                              | 34   |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                               | 36   |

**TABLÖLAR LİSTESİ**

|                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2-1: Levi ve Ark.'larının yaptığı metaanaliz sonuçları .....                                                                                                     | 10 |
| Tablo 4-1: İki değerlendiriciye göre Fazekas skorlarının dağılımı.....                                                                                                 | 17 |
| Tablo 4-2: Fazekas skorlarına göre hastaların genel özellikleri .....                                                                                                  | 18 |
| Tablo 4-3: Fazekas skorlarına göre hastaların ortalama biyokimya parametreleri.....                                                                                    | 18 |
| Tablo 4-4: Hastaların Fazekas skorlarına göre almakta oldukları ilaçlar .....                                                                                          | 18 |
| Tablo 4-5: Hastaların Fazekas skorlarına göre almakta oldukları ilaç sayısı ve dirençli hipertansiyon varlığı .....                                                    | 19 |
| Tablo 4-6: Yüksek veya düşük Fazekas skoruna göre genel bulgular.....                                                                                                  | 20 |
| Tablo 4-7: Fazekas skoru yüksek ve düşük olan gruplara göre kullanılan antihipertansif ilaçlar .....                                                                   | 20 |
| Tablo 4-8: Fazekas skoru yüksek ve düşük olan gruplara göre kullanılan antihipertansif ilaç sayısı, aspirin ve statin kullanımı ve dirençli hipertansiyon varlığı..... | 21 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2-1: Hipertansiyonun neden olduğu serebrovasküler değişiklikler .....       | 4  |
| Şekil 2-2: Hipertansiyonun demans fizyopatolojisindeki rolü .....                 | 5  |
| Şekil 2-3: Şiddetine göre MRG ile saptanmış beyaz cevher hiperintensiteleri ..... | 6  |
| Şekil 2-4: Beyaz cevher lezyonlarının değişik yerleşim alanları.....              | 7  |
| Şekil 3-1: Kranial MRG görüntülerine göre görsel Fazekas sınıflaması.....         | 15 |





**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

|       |                                             |
|-------|---------------------------------------------|
| BCL   | : Beyaz cevher lezyonları                   |
| VaD   | : Vasküler demans                           |
| AH    | : Alzheimer hastalığı                       |
| ACEi  | : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü |
| ARB   | : Anjiyotensin reseptör blokeri             |
| BB    | : Beta bloker                               |
| MRA   | : Mineralokortikoid reseptör antagonisti    |
| KKB   | : Kalsiyum kanal blokeri                    |
| RAS   | : Renin anjiyotensin sistemi                |
| MRG   | : Magnetik rezonans görüntüleme             |
| BDNF  | : Beyinden kaynaklanan nötrofilik faktör    |
| TrkB  | : Tropomisin reseptör kinaz B               |
| VKI   | : Vücut kitle indeksi                       |
| FLAIR | : Fluid attenuated inversion recovery       |

## ÖZET

Özyiğit R.T. (2018). Uzun Süreli Hipertansiyonda Farklı Antihipertansif İlaçların Beyaz Cevher Lezyonları Üzerine Olan Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Hipertansiyon, önlenabilir kardiyovasküler risk faktörlerinin başında gelmektedir ve sıklığı gittikçe artan demans için de major bir risk faktörüdür. Günümüzde hipertansiyon tedavisinin demansdan korunmadaki yeri halen tartışmalıdır. Çalışmamızın amacı değişik antihipertansif ilaç gruplarının, kognitif fonksiyon ve demansın erken morfolojik bulgusu olan beyaz cevher lezyonları üzerine olan etkilerini incelemek ve ilaçların demansdan korunmada birbirlerine karşı üstünlükleri olup olmadığını araştırmaktı. Bu amaçla değişik nedenler ile kraniyal magnetik rezonans görüntüleme yapılmış ve en az 3 yıldır hipertansiyonu olduğu bilinen, son 1 yıldır da aynı ilacı kullanmakta olan 224 ardışık hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların beyaz cevher lezyonları, Fazekas skorlaması kullanılarak, geriye dönük yeniden 2 bağımsız ve hasta bilgilerinden kör radyolog tarafından incelendi. Hastalar Fazekas skorlarına göre 4 ayrı gruba ayrıldı ve her bir gruptaki hastaların almakta olduğu antihipertansif ajanlar kullanım sıklığına göre birbirleriyle kıyaslandı. Çalışma sonunda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, alfa bloker ve diüretiklerin kullanım sıklıkları ile Fazekas skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken (sırası ile  $p=0,828$ ,  $p=0,753$ ,  $p=0,303$ ,  $p=0,099$ ,  $p=0,660$ ,  $p=0,671$ ), ileri yaş ve yüksek vücut kitle indeksi ile yüksek Fazekas skorları arasında anlamlı bir ilişki bulundu (sırası ile  $p=0,008$ ,  $p=0,027$ ). Tansiyon değerleri, kullanılan antihipertansif sayısı ve biyokimyasal parametreler ile Fazekas skoru arasındaki ilişki anlamsızdı. Sonuç olarak antihipertansif ilaç kullanımının demans ve kognitif fonksiyonlar üzerine olan koruyucu etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmamızın sonucunda ilaç gruplarının birbirlerine herhangi bir üstünlüğü bulunmamıştır. Konu ile ilgili prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, beyaz cevher, demans, kognitif disfonksiyon

## ABSTRACT

Ozyigit, R.T. (2018). The effects of different antihypertensive agents on white matter lesions in long-lasting hypertension. Istanbul University, Institute of Health Science, Medical Pharmacology. Doctoral Dissertation. Istanbul.

Hypertension is not just the most avoidable cardiovascular risk factor, but also a risk factor for the prevalent dementia disease. The impact of antihypertensive medication in the prevention of dementia is still controversial. The aim of this study was to investigate the effect of different antihypertensive agents on white matter lesions that occur in the early stages of dementia and to compare their possible protective effects. Two hundred and twenty-four consecutive long-lasting hypertensive patients who had been taking the same antihypertensive agent for at least 1 year and who had undergone cranial magnetic resonance imaging for various indications were enrolled. The white matter lesions of the patients were evaluated by two independent and blind radiologists using the Fazekas score retrospectively. The patients were divided into 4 different groups according to their Fazekas score. There were no significant differences between the use of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers, calcium channel blockers, alpha-blockers and diuretics in all Fazekas groups (p value 0.828, 0.753, 0.303, 0.099, 0.660 and 0.671, respectively). Advanced age and higher body mass index were associated with higher Fazekas scores (p value 0.008 and 0.027, respectively). The blood pressure, the number of antihypertensive agent used and biochemical parameters were not associated with Fazekas score. As a conclusion, the protective effect of antihypertensive agents on dementia disease and cognitive dysfunction is still a debate. Our results suggest that there is no significant difference between the antihypertensive agent groups in terms of the effects on white matter lesions. With this regard, randomized and prospective, large scaled trials are still needed.

Key Words: Hypertension, white matter, dementia, cognitive dysfunction

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon günümüzde, kardiyovasküler mortalite için değiştirilebilir risk faktörlerinin başında yer almaktadır. Dünyada halen 1 milyardan fazla insanın hipertansiyon hastası olduğu tahmin edilmektedir (1). Ayrıca hipertansiyon her yıl yaklaşık 7,1 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır (2). Sıklığı gün geçtikçe artmakta ve 80 yaş üzeri popülasyonda prevalansı %76,5'e kadar ulaşmaktadır (3). Hipertansiyon ülkemizde de çok sık görülen bir sağlık sorunudur. Mustafa Arıcı ve arkadaşlarının yaptığı "Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması" sonuçlarına göre erişkin her 3 kişiden 1'inde hipertansiyon vardır ve 2000 yılı nüfus verilerine göre ülkemizde yaklaşık 15 milyon hipertansif birey bulunmaktadır. Yine aynı çalışmaya göre ileri yaşta ve kadınlarda hipertansiyon sıklığı daha fazladır ve 60 yaşından sonra hipertansiyon prevalansı %60-80'lere kadar yükselmektedir (4).

Artmış kan basıncı kardiyovasküler hastalıklar ve inme için major bir risk faktörüdür (5). Bunun dışında kognitif disfonksiyon ve demans için de önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6). Konu ile ilgili yapılmış olan çalışmaların meta-analizleri, antihipertansif tedavinin miyokart infarktüsü ve inmeyi önleyebildiğini veya geciktirebildiğini açıkça göstermektedir (7). Buna rağmen hipertansiyonun farkında olma (% 40,7) ve tedavi alma (% 31,1) oranları oldukça düşüktür (4). Bu da demek oluyor ki hipertansiyonu olan hastaların ancak üçte biri bu koruyucu etkilerden faydalanabilmektedir.

Demans, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili diğer önemli bir klinik durumdur. Toplumun yaşlanması ile birlikte prevalansı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde dünya çapında 47 milyon insanda demans olduğu tahmin edilmektedir ve buna heryıl 7 milyondan fazla yeni hasta eklenmektedir. Bu sayının 2030 yılında 75 milyona, 2050 yılında ise 131 milyona çıkacağı öngörülmektedir (8). Demansın tıbbi yanı bir kenara bırakılacak olursa sosyal ve ekonomik kaynaklar üzerine de çok olumsuz etkileri bulunmaktadır (9). Bu nedenle koruyucu tedbirlerin alınmasına ve hastalığın gelişmesini geciktirecek tedavilere ihtiyaç vardır. Bu açıdan kardiyovasküler risk faktörlerinin modifikasyonu önemli bir hedef olarak görülmektedir. Çünkü kardiyovasküler sağlık ile beyin sağlığı arasında önemli bir ilişki mevcuttur (10).

Hipertansiyon esas olarak vasküler kognitif bozukluk ve onun en ileri formu olan Vasküler demans (VaD) için bir risk faktörüdür (11). Bununla birlikte son yıllarda Alzheimer hastalığı için de bir risk faktörü olarak kabul edilmeye başlanmıştır (12, 13). Hipertansiyonun serebral sirkülasyon üzerine olan etkisi, iskemik hasarı arttırıp, vasküler rezervi azaltarak beyin yapısı ve fonksiyonlarını bozmaktır (14). Bunun sonucu gelişen mikrovasküler disfonksiyon ve hasar, beyaz cevher lezyonları (BCL), laküner infarktlar, serebral mikrokanamalar ve perivasküler alanlar gibi beyin hasarlarına neden olur (15). Hipertansiyonun kontrol altına alınarak bu patolojik bulguların oluşumunun engellenmesi, sıklığı ve önemi giderek artan Demans hastalığının önlenmesinde de etkili olabilir (16).

Kraniyal magnetik rezonans görüntülemeye (MRG), özellikle yaşlı popülasyonda, BCL'lere ve sessiz infarkt alanlarına sık olarak rastlanır. Sıklığı ve şiddetinin yaşla birlikte arttığı ortaya koyulmuştur. Son bir kaç dekata kadar BCL'ler yaşlanmayla ilişkili normal bir bulgu olarak değerlendirilmiş, klinik önemi anlaşılamamıştır. Ancak, son yıllarda ortaya koyulan bir çok çalışma ile bu sessiz infarkt alanları ve BCL'lerin kognitif bozulma ve VaD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17-20) .

Bu bilgilerden yola çıkarak biz de çalışmamızda, çeşitli antihipertansif ilaç grupları ile uzun süreli hipertansiyon tedavisinin BCL'ları üzerine olan etkilerini araştırmayı hedefledik. Bu şekilde antihipertansif ilaç gruplarının kognitif fonksiyonlar üzerine olan olası koruyucu etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

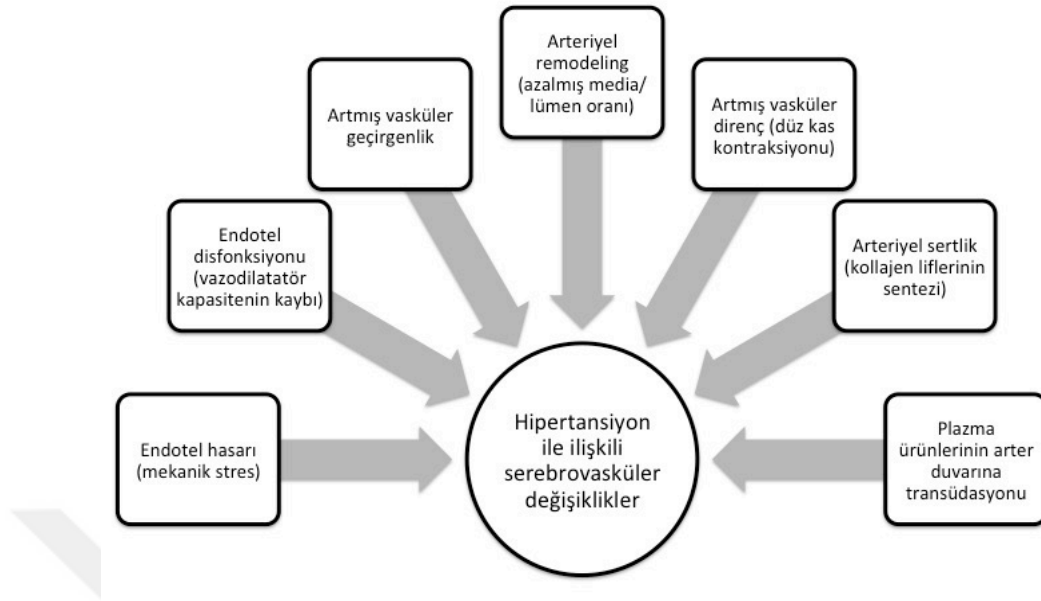
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Demans ve Hipertansiyon

Demansın en sık görülen iki tipi Alzheimer hastalığı (AH) ve vasküler demans (VaD) olup bu ikisi tüm demansların %80'inden sorumludur (21). Bunlar iki farklı hastalık olarak adlandırılmakla birlikte bazı postmortem çalışmalar göstermiştir ki çoğu demans hastasında tanıdan bağımsız olarak hem Alzheimer hastalığında görülen morfolojik değişiklikler (amiloid- $\beta$  plakları, vb) hem de serebrovasküler lezyonlar (beyaz cevher lezyonları (BCL) ve infarkt alanları) bir arada bulunmaktadır (22).

Hipertansiyon hem VaD ve AH için, hem de öncesinde gelişen kognitif bozukluk (11) için major bir risk faktörüdür. Aslında bu etkisi 1960 yılında yapılan ve hava trafik kontrolörleri ve pilotlarda psikomotor hızı ölçmeyi amaçlayan gözlemsel bir çalışmada hipertansiyonu olan bireylerin performansının daha düşük olduğunun saptanması ile birlikte gösterilmiştir (23). Hipertansiyon azalmış soyut düşünce, hafıza bozukluğu, dikkat eksikliği ve yavaşlamış bilişsel işlem hızı gibi bir takım kognitif bozukluklar ile de ilişkilendirilmiştir (23).

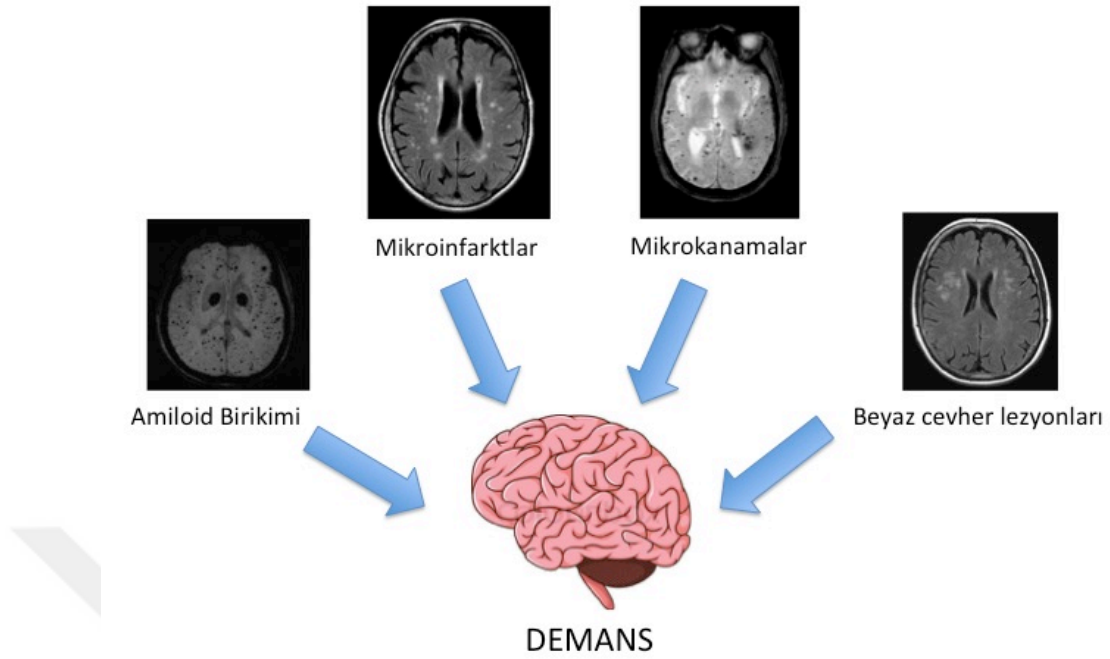
Her ne kadar hipertansiyonun kognitif bozukluk için bir risk faktörü olduğu biliniyorsa da bunu hangi mekanizma veya mekanizmalar üzerinden yaptığı halen tam olarak bilinmemektedir. Beyinde hem mikrovasküler hem de makrovasküler düzeyde etkilenme söz konusudur (24). Büyük arterlerin sertliği (stiffness) ile kognitif bozukluk arasındaki ilişki birkaç kesitsel çalışmada ortaya konulmuştur (25). Yine arteriyel sertlik ile serebral küçük damar hastalığı arasında da bir ilişki mevcuttur. Dolayısı ile kognitif fonksiyondaki bozulmanın bu hastalarda küçük damar hastalığı aracılığı ile oluştuğu düşünülmektedir (25). Ayrıca hipertansiyonun neden olduğu vasküler hasarın da kognitif disfonksiyona neden olması çok olasıdır. Bu hasar mekanizmaları Şekil 2-1'de özetlenmiştir. Bu mekanizmalar serebral metabolizmayı, kan akımını ve beyin yapısını etkileyebilir (26).



**Şekil 2-1:** Hipertansiyonun neden olduğu serebrovasküler değişiklikler (26)

Serebral küçük damar hastalığının hipertansiyon sonucu gelişebilecek ve MRG ile saptanabilen 4 ana bulgusu vardır: BCL, serebral mikrokranamalar, mikroinfarktlar ve büyümüş perivasküler alan (Virchow–Robin alanı olarak da bilinir). Bu sonuncusu genellikle BCL’ler ile birlikte görülür (26). Hipertansiyonun indüklediği ve esas olarak AH fizyopatolojisinde rol oynayan diğer bir faktör ise artmış amiloid- $\beta$  plaklarıdır (27). Hipertansiyonun neden olduğu tüm bu faktörlerin demans fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Şekil 2-2).

Hipertansiyonun kognitif bozukluğa neden olduğu iyi bilinmekle birlikte aralarındaki zamansal ilişki halen net değildir. Kesitsel çalışmalar demans hastalarında kan basıncının düşük olduğunu göstermektedir. Öte yandan hastaların çok uzun takip edildikleri kohort çalışmalarında, sonradan demans gelişenlerde önceden hipertansiyon hikayesinin sıklıkla olduğu ortaya konmuştur (28, 29). Hipertansiyonun kognitif fonksiyonlar üzerine olan etkisi yaş ile bağlantılıdır (30). Nitekim orta yaşta hastalarda yapılan çalışmalarda hipertansiyon ile demans ve kognitif bozukluk arasında anlamlı bir ilişki bulunurken (31), ileri yaşta hastalarda yapılan çalışmalarda bu ilişki anlamlı olarak bulunmamış, hatta bazı çalışmalarda hipertansiyonun koruyucu etkisi bile olabileceği gösterilmiştir (32).



**Şekil 2-2:** Hipertansiyonun demans fizyopatolojisindeki rolü

### 2.1. Demans ve Beyaz Cevher Lezyonları

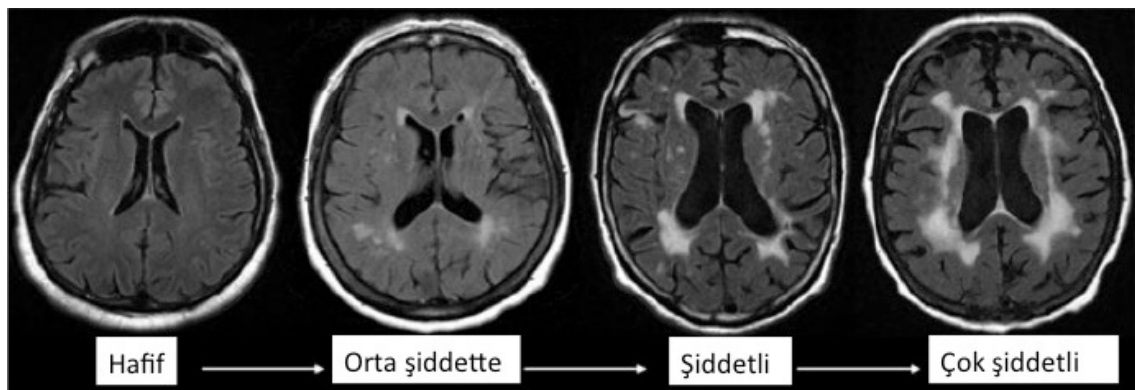
BCL'ler beyinde küçük damar hastalığını temsil eder ve hipertansiyon gibi vasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. Yaşlı popülasyonda sıklıkla saptanır (33). BCL'lerin postmortem histopatolojisi gliosis, ateroskleroz nedenli myelin ve akson kaybı, doku yoğunluğunun azalması ve lipohyalinozis gibi non-spesifik beyin değişikliklerini içerir (34). Patofizyolojisi halen net olmamakla birlikte hipoksi, serebrovasküler otoregülasyondaki değişiklik nedeniyle gelişen hipoperfüzyon, kan-beyin bariyerindeki kaçaklar, inflamasyon, dejenerasyon ve amiloid anjiyopatinin sorumlu olduğu iddia edilmiştir (35). Marstrand ve arkadaşları BCL'lerin olduğu beyin sahalarında serebral kan akımının ve serebrovasküler reaktivitenin azalmış olduğunu göstermiştir ki bu bulgu doku hasarının büyük ihtimal ile hipoperfüzyondan kaynaklandığını düşündürmektedir (36).

BCL'ler, T2 ağırlıklı fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRG kesitlerinde hiperintens alanlar olarak izlenir (Şekil 2-3). Bu nedenle beyaz cevher hiperintensiteleri olarak da adlandırılır. T1 ağırlıklı MRG kesitlerde ve kranial bilgisayarlı tomografide ise aynı alanlar hipodens olarak görülür. Sıklıkla küçük damar hastalığının bir bulgusu olarak kabul edilmekle birlikte bazı non-iskemik hastalıklarda

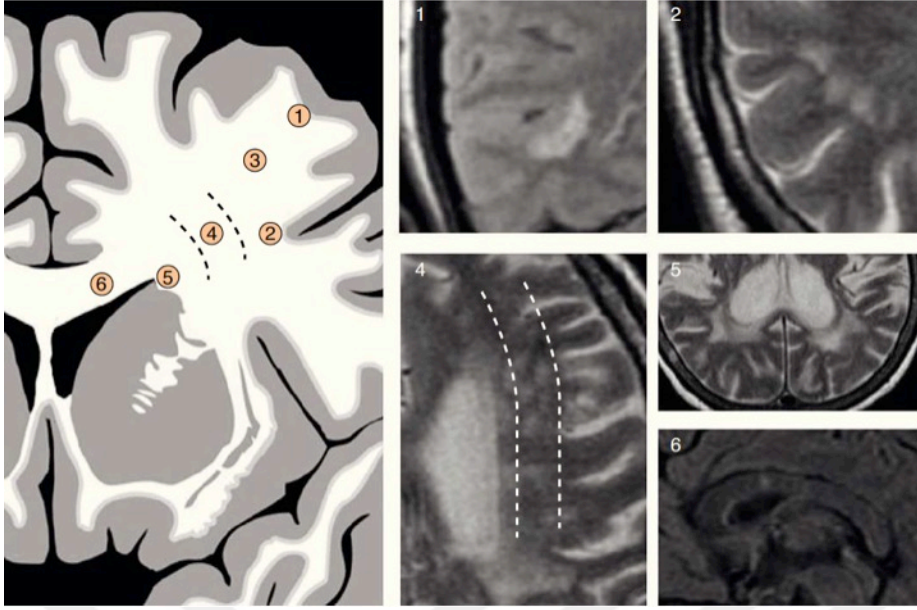


da görülebilir. Bu grup içinde BCL'lerin en sık izlendiği hastalık Multipl Skleroz'dur. Diğer non-iskemik etiyolojiler ise vaskülit, enfeksiyon, intoksikasyon ve travma olarak sayılabilir. Multipl Skleroz'da, küçük damar hastalığının aksine, spinal kolonda da tipik olarak BCL'ler izlenir. Ayrıca infratentoriyel tutulum ve corpus callosum ile subkortikal U-liflerinin tutulmuş olması da Multipl Skleroz için tipiktir. (37). Küçük damar hastalığının BCL'leri ise daha sıklıkla periventriküler ve derin beyaz cevher alanlarına dağılmışlardır (33) (Şekil 2-4). Periventriküler ve derin beyaz cevher hiperintensitelerinin ayrı patolojik süreçler olmaktan çok aynı patolojik sürecin devamı olduğu ve dağılımlarında izlenen çeşitliliğin, toplam BCL yükü ile birlikte, daha çok hastalığın evresi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (38) (Şekil 2-3). Bunun yanında BCL'lerin bazı spesifik yerleşimlerinin küçük damar hastalığının ateroskleroz dışındaki diğer etiyolojilerini belirlemede önemli olduğu da düşünülmektedir. Örneğin serebral amiloid anjiyopati nedeni ile gelişen BCL'ler daha çok posterior; subkortikal infarktlar ve Lökoensefalopati Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati'nin (CADASIL sendromu) neden olduğu BCL'ler ise daha çok temporal yerleşimlidirler (39-41). Posterior ve temporal lob yerleşimli BCL aynı zamanda artmış demans riski ile de ilişkilidir (42).

BCL'lerin lokalizasyonları ve volüm yükleri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen lezyonların şekil özelliklerini derinlemesine inceleyen çalışma sayısı son derece azdır ve bunların klinik önemi halen tartışmalıdır (43).



**Şekil 2-3:** Şiddetine göre MRG ile saptanmış beyaz cevher hiperintensiteleri (44)



**Şekil 2-4:** Beyaz cevher lezyonlarının değişik yerleşim alanları: (1) jukstakortikal; (2) sub-U subkortikal; (3) sınırları belli olmayan derin subkortikal; (4) sınırları belli subkortikal; (5) periventriküler; (6) corpus callosum. (45)

Literatürde beyaz cevher lezyonlarının, bilişsel fonksiyon kaybı ve demansla ilişkili olup olmadığını inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur. Konu ile ilişkili olarak yapılmış yirmi dört çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde BCL'lerin demansı öngördüren bir bulgu olduğu sonucuna varılmıştır (46). Aynı konuyu araştıran LADIS (Leukoaraiosis And DISability) çalışmasında, bağımsız olarak yaşayan 65-84 yaş aralığındaki kadın ve erkek, toplam 633 hasta 3 yıl boyunca MRG ve klinik olarak takip edilmiştir. Çalışma sonucunda şiddetli BCL'lerin, ilerleyen dönemlerde gelişecek bilişsel fonksiyon kaybı ve bağımsızlığın kaybı riskini 2 kattan fazla artırdığı gösterilmiştir (47). Sonraki dönemlerde LADIS çalışmasının sonuçları ve altgrup analizleri üzerine çok sayıda makale yazılmıştır. Bu makalelerden çıkan diğer bir sonuç da BCL'lerin zaman içindeki progresyonunun da bilişsel işlev kaybı için öngördürücü olduğudur (48).

#### *2.1.1. Beyaz Cevher Lezyonları ve Demansın Fizyopatolojik İlişkisi*

Beyaz cevher hiperintensitelerinin bilişsel işlev bozukluğu ve demansa hangi mekanizmalarla sebep olduğu halen araştırılmaktadır. Popüler bir görüşe göre esas patoloji, bilişsel kontrol mekanizmaları ve etkin bilgi işlemede önemli olan kortikal-subkortikal ve kortikal-kortikal bağlantıların kopması ve beyaz cevher yolağının

bozulmasıdır. Bu bozulmaya küçük damar hastalığının komponentleri olan laküner infarktlar, geniş BCL'ler ve serebral mikrokranamalar neden olur (49). Diğer öne sürülen mekanizma ise beyin atrofisidir. Bu, küçük damar hastalığının doğrudan bir sonucu olarak veya bozulan beyaz cevher yolaklarının kortikal bölgede sebep olduğu kronik denervasyon sonucu gelişen gri cevher atrofisine bağlı olabilir (50) (51). Küçük damar hastalığı olan olgularda derin beyaz cevherin stratejik bölgelerinde meydana gelen infarktlar da kognitif işlev bozukluğunu açıklayabilir. Örneğin, prefrontal alan gibi bilişsel işlevler açısından stratejik önemi olan bölgelerdeki BCL'ler bazı çalışmalarda kognitif disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (52). Diğer bir çalışmada frontal lob BCL'leri daha çok yönetici işlev bozukluğu ile, temporal lob BCL'leri ise daha çok hafıza bozukluğu ile ilişkili bulunmuştur (53). Bazı çalışmalar BCL'lerin lokalizasyonunun, volüm yükünden bağımsız olarak, kognitif disfonksiyona neden olabildiğini göstermiştir (54). Periventriküler BCL'lerin, kolinerjik sistem gibi beyaz cevher içerisinde yer alan düzenleyici nörotransmitter sistemlerin yolakları ile etkileşerek de kognitif işlev bozukluğuna sebep olabileceği düşünülmüştür (55).

### *2.1.2. Alzheimer Hastalığı ve Beyaz Cevher Lezyonları*

BCL'lerin AH patogenezi ve tanısında da önemli rol oynadığı iddia edilmektedir (56). Yapılan bir çalışmada BCL volumünün, diğer biyobelirteçlere göre prelinik AH ile daha fazla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (57). Randomize kontrollü diğer bir klinik araştırmada (EVA çalışması) ise MRG'de serebrovasküler lezyonları olan 123 Alzheimer hastası 2 yıl boyunca takip edilmiştir. Sonucunda uygun hayat tarzı değişiklikleri ile birlikte hipertansiyon, dislipidemi gibi vasküler risk faktörlerinin tedavisinin AH'de, BCL'lerin progresyonunu yavaşlattığı ve bunun da erken evre Alzheimer hastalarında kognitif fonksiyonların korunması açısından önemli olabileceği gösterilmiştir (58).

AH ve VaD sıklıkla birliktelik gösterir ve kognitif disfonksiyon üzerine additif ve sinerjistik olarak etki ederler. VaD için risk faktörü olarak kabul edilen hipertansiyon ve diyabet gibi bazı hastalıklar aynı zamanda AH için de birer risk faktörüdürler. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sublinik otozomal dominant AH'nin, artmış BCL'ler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59). Bu da BCL'lerin, sadece VaD değil, aynı zamanda AH'de de terapötik bir hedef olabileceğini düşündürmektedir.

### 2.1.3. Beyaz Cevher Lezyonlarının Şiddetinin Değerlendirilmesi

Beyaz cevher hiperintensitelerinin şiddetinin MRG ile değerlendirilmesinde kantitatif yöntemler ile birlikte bazı görsel skorlama yöntemleri de kullanılır. Bunların en bilinenleri Fazekas skorlaması, Scheltens skalası ve semi-kantitatif CHIPS skorlamasıdır. Yapılan çalışmalarda vizüel skorlama yöntemlerinin birbirleri ile iyi korele olduğu görülmüştür (60). Ayrıca bu skorlama yöntemleri kognitif disfonksiyonu öngörmeye de oldukça önemlidirler (61).

## 2.2. Antihipertansif Tedavi ve Demans

Antihipertansif tedavinin uç organ hasarına karşı koruyucu etkisi net olmakla birlikte değişik antihipertansif ilaç gruplarının hipertansiyon kontrolüne ilave olarak uç organ hasarlarını engellemede birbirlerine karşı üstünlükleri olup olmadığı sorusu günümüzde halen net olarak cevaplanamamıştır. Bazı ilaç gruplarının diğerlerine kıyasla bazı durumlarda daha avantajlı olduğu söylenebilir. Örneğin anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (ACEi), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) (62) ve kalsiyum kanal blokerleri (KKB) yeni gelişen diyabet riski açısından beta bloker (BB) ve diüretiklere göre daha avantajlıdır (63). Kalp yetersizliğinin önlenmesi açısından ise diüretikler ve renin anjiyotensin sistemi blokerleri (39), KKB ve BB'lere göre daha avantajlıdır (64). Nefropati varlığında proteinürinin azaltılması için ise tercih edilmesi gereken antihipertansif ajanlar ACEi'leri, ARB'ler (65), KKB'ler (66) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleridir (MRA) . Son olarak inmenin önlenmesinde BB'lerin koruyucu etkisi, ACEi, ARB, diüretik ve KKB'lerin gerisinde kalsa da kılavuzlarda iyi tansiyon kontrolünün verilecek olan ilaç grubundan daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (67).

Hipertansiyon tedavisinin uç organ hasarını engellediği bilinse de demans gelişimi üzerine koruyucu olup olmadığı halen tartışmalıdır. 2008 yılında Lancet Neurology dergisinde yayınlanan çift kör plasebo kontrollü HYVET (the Hypertension in the Very Elderly Trial) çalışmasının kognitif fonksiyon değerlendirmesinde (HYVET-COG) çalışmaya alınan 80 yaş ve üzeri 3326 hastada, ortalama 2,2 yıllık takipte antihipertansif tedavi kolu ile plasebo grubu arasında yeni gelişen demans açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (HR 0,86, %95 CI 0,67-1,09). Levi ve arkadaşlarının 2013 yılında Journal of Hypertension dergisinde yayınlanan konu ile ilgili o zamana kadar yapılmış büyük çalışmaların dahil edildiği metaanaliz sonuçları

antihipertansif tedavinin, özellikle de ARB'lerin demansın engellenmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir (68) (Tablo 2-1).

**Tablo 2-1:** Levi ve Ark.'larının yaptığı metaanaliz sonuçları (68)

| Çalışma                  | Tedavi                    | Hazard Ratio (%95 CI)   | Hazard Ratio (%95 CI) |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Syst-Eur trial 1998      | KKB+ACEi ile plasebo      | 0,49 (0,24-1,00)        |                       |
| BLSA 2005                | KKB ile diğerleri         | 0,63 (0,31-1,28)        |                       |
| Cache Country Study 2006 | KKB ile diğerleri         | 0,64 (0,41-1,00)        |                       |
| Kungsholmen 1999         | Diüretikler ile plasebo   | 0,70 (0,60-0,82)        |                       |
| Rotterdam 2001           | Tedavi ile plasebo        | 0,76 (0,52-1,11)        |                       |
| US veteran 2010          | ARB ile diğerleri         | 0,76 (0,69-0,84)        |                       |
| SHEP 1991                | Diüretik + BB ile plasebo | 0,84 (0,54-1,31)        |                       |
| Hyvet-Cog 2008           | ACEi+diüretik ile plasebo | 0,89 (0,69-1,15)        |                       |
| CSHA 2002                | Tedavi ile plasebo        | 0,91 (0,64-1,29)        |                       |
| US veteran 2010          | ACEi ile diğerleri        | 0,94 (0,91-0,97)        |                       |
| CHS 2009                 | ACEi ile diğerleri        | 1,01 (0,87-1,17)        |                       |
| SCOPE 2003"              | ARB ile diüretikler       | 1,08 (0,75-1,56)        |                       |
| <b>Total (%95 CI)</b>    |                           | <b>0,84 (0,85-0,93)</b> |                       |

### 2.2.1. Hipertansiyon Tedavisinde Hedefler

Hipertansiyon tedavisi için tartışmalı olan diğer bir konu tedavi hedefleridir. Lancet dergisinde 2002 yılında yayınlanan bir meta-analizde sistolik kan basıncındaki her 20 mmHg'lık düşüşün inmeyi, 80-89 yaş arası bireylerde %33, 50-59 yaş arası bireylerde ise %62 azalttığı gösterilmiştir (69). New England Journal of Medicine dergisinde 2015 yılında sonuçları yayınlanan "SPRINT" çalışmasında ise yüksek kardiyovasküler riskli olan hastalarda kan basıncının <130/80 mmHg'a çekilmesinin kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarını %25 ve tüm nedenli ölümleri %27 oranında azaltabildiği gösterilmiştir (70). Diyabetik hastaların alındığı 31 randomize çalışmanın bir meta-analizinde (toplam 73.913 hasta) sistolik kan basıncındaki her 5 mmHg'lık düşüşün inme riskinde %13 (%95 CI 5-20), diyastolik kan basıncındaki her 2 mmHg'lık düşüşün inme riskinde %11,5 (%95 CI 5-17) azalma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca daha sıkı tansiyon kontrolü, daha gevşek kontrole göre inme riskini %39 azaltmıştır (RR 0.61, %95 CI 0.48-0.79). Buna rağmen her iki grup arasında miyokard

infarktüsü açısından anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (71). Onaltı çalışma ve 70.664 hastanın yer aldığı diğer bir meta-analizde prehipertansif düzeydeki hastalarda antihipertansif tedavinin plaseboya karşı inme riskini %22 azalttığı gösterilmiştir ( $P<0,000001$ ) (72). Bazı çalışmalarda ise kardiyovasküler hastalığı olan normotansif hastalarda antihipertansif tedavinin koruyucu etkisi araştırılmıştır. Konu ile ilişkili 25 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde kardiyovasküler hastalığı olup antihipertansif tedavi başlanan normotansif hastalarda, kontrol grubuna göre, inme için rölatif risk 0,77 (%95 CI, 0,61-0,98) bulunmuştur (73). Ancak asıl tartışma ileri yaş grubundaki tansiyon hedeflerindedir. Örneğin 2014 yılında yayınlanan JNC 8 kılavuzunda 60 yaş altı için 140/90 mmHg, 60 yaş ve üstü için ise 150/90 mmHg hedef değer olarak önerilmektedir (62). Bundan bir yıl sonra yayınlanan Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı ise komplikasyon gelişmemiş ve risk faktörü bulunmayan hastalarda ilaç başlama sınırını 160/100 mmHg'a çekerken 80 yaş üstü için ilaç başlama sınırını ise sistolik 160 mmHg olarak önermektedir (74). Bu tartışmaları doğuran esas neden hedef değerlerin belirlendiği landmark çalışmalarda, artmış istenmeyen ilaç etkileri, polifarmasi, pseudohipertansiyon, ortostatik hipotansiyon ve artmış düşme riski gibi faktörler nedeniyle ileri yaş grubundaki hastaların zayıf temsil oranlarıdır. Genel kanı bu yaş grubundaki hastalarda tansiyon hedeflerinin hastanın özelliklerine göre kişiselleştirilmesi ve çok agresif bir tansiyon kontrolünden kaçınılması şeklindedir.

### 2.2.2. Tedavide Optimal Zamanlama ve Hastalığın Evresine Göre Hedefler

Bazı çalışmalar orta yaşta başlayan hipertansiyonun zamanında ve efektif olarak kontrol edilmesinin ileri yaşta gelişecek olan demansın engellenmesinde önemli olduğunu ortaya koymuştur (75). 2017 yılında Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan İnme Birliği'nin ortaklaşa olarak ilk kez yayınladıkları “erişkinlerde optimal beyin sağlığının tanımlanması” başlıklı tavsiye yazısında demansın maksimum engellenmesinde kan basıncı hedefinin  $<120/80$  mmHg olması gerektiği belirtilmiştir. Tam tersine demans gelişmiş olan hastalarda ise sıkı tansiyon kontrolü ( $<140/90$  mmHg) bazı otoriteler tarafından önerilmez (76). Sonuç olarak pek çok klinik çalışma ve meta-analiz hem primer hem de sekonder inme profilaksisinde hipertansiyon tedavisinin etkin olduğunu gösterse de (77) (78), aynı koruyucu etkinin demans için de geçerli olup olmadığı veya herhangi bir ilaç grubunun diğerine üstün olup olmadığı halen tartışma konusudur.

### 2.2.3. Bir Tedavi Hedefi olarak Renin-Anjiyotensin Sistemi ve Demans

Bazı çalışmalar RAS blokajının demansı engelleyebileceğini göstermiştir. Örneğin bazı hayvan çalışmalarında bir ACEi olan Perindopril'in, lipofilik özelliğinden dolayı, serebrovasküler dolaşıma geçebildiği, bu sayede beyindeki ACE aktivitesini inhibe ederek kolinerjik nörotransmisyonu artırdığı ve böylelikle kognitif bozukluğu, antihipertansif etkisinden bağımsız olarak, düzeltebildiği gösterilmiştir (79). Diğer bir deneysel çalışma, ARB olan Telmisartan'ın, yine antihipertansif etkisinden bağımsız olarak, PPAR-gamma aktivasyonuna bağlı olarak hipokampüsteki BDNF/TrkB'nin up-regülasyonu ile koruyucu bir etki gösterdiğini iddia etmiştir (80). Bu mekanizmaların temelini Alzheimer hastalarında hipokampus, parahipokampal gyrus, frontal korteks ve nükleus kaudatus'da artmış ACE aktivitesinin gösterilmiş olması oluşturur (81). Ayrıca bazı postmortem çalışmalar da Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ACE seviyelerinin arttığını göstermiştir ki bu parankimal beta amiloid yükü ile direkt ilişkilidir (82). Wharton ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan ve RAS blokerleri ile non-RAS blokerlerinin hafif kognitif disfonksiyonu olduğu bilinen hipertansif hastalarda sonradan AH gelişimini engellemedeki etkileri kıyaslanmıştır. Bu çalışmada en az 3 yıl süreyle RAS blokeri kullananlarda, non-RAS blokeri kullananlara kıyasla, hafif kognitif bozukluktan AH'ye ilerlemenin azaldığı gösterilmiştir (83).

### 2.2.4. Kalsiyum Metabolizması ve Demans

KKB'lerin demansı engelleyebileceği ile ilgili varsayımlar, kalsiyum ve demans arasındaki ilişkiye dayanır. Nöronların, bilgi işleme, beyin ritmi, öğrenme ve hafıza gibi nöral fonksiyonların düzenlenmesinden sorumlu oldukça gelişmiş kalsiyum sinyal sistemleri vardır. Bu kalsiyum sinyal yollarının, uygunsuz kalsiyum yanıtına yola açan remodellingi pek çok major nöral hastalık ile ilişkilendirilmiştir (84). Örneğin AH'de aşırı artmış serebral kalsiyumun başta hafıza olmak üzere pek çok nöral fonksiyonun üzerinde etkisi mevcuttur (85). Örneğin kalsiyum yollarının remodellingi beyin ritminin değişmesi sonucu uyku-uyanıklık döngüsünü bozarak uyanıklık durumunu artırır ki bu da Alzheimer hastalarındaki uyku sorununu açıklayabilir. AH'nin gelişmesinde major faktörlerden birisi olduğu varsayılan nöral kalsiyum disregülasyonuna katkıda bulunan diğer bir faktör de beyinde yer alan mikrogliya ve astrositlerdeki inflamatuvar yanıttır. Yine AH'de artmış istirahat

kalsiyum seviyesinin, uyanıklık sırasında elde edilen bilgilerin, uykuda konsolide edilmeden hemen önce, hızla hafızadan silinmesine neden olduğu düşünülmektedir (86).

Sonuç itibari ile kalsiyum bir intrasellüler mesajcıdır ve homeostazı nöronların fonksiyon ve canlılığının devamı için hayati derecede önemlidir. İlerleyen yaşla beraber artan intrasellüler kalsiyum dengesizliği nöron dejenerasyonunda kilit bir rol üstlenir (87). Bu yolak üzerinden kalsiyum kanal blokerlerinin nöroprotektif olabileceği düşünülmüştür.





### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 2008-2014 yılları arasında, esansiyel hipertansiyon tanısı ile Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi Kardiyoloji polikliniği'nden takip edilmekte iken, herhangi bir nedenle kraniyal MRG çekilmiş ve çekim esnasında 60-75 yaş arasında olan tüm hastalar alındı. Bu hastaların geriye dönük tıbbi kayıtları tarandı. Daha önceden herhangi bir tıbbi kaydı olmayan veya tıbbi kayıtları yetersiz olan hastalar ile Fazekas skorları değerlendirilemeyen, miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizyon, atriyal fibrilasyon, semptomatik periferik veya karotis arter hastalığı, inme, auralı migren, insülin bağımlı diyabet, malignite, antikoagülan kullanımı öyküleri olanlar dışlandıktan sonra, en az 3 yıldır hipertansiyonu olduğu bilinen ve en az 1 yıldır aynı antihipertansif ile tedavi görmekte olan 224 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların yaşı ve cinsiyetleri ile vücut kitle indeksleri, kraniyal MRG yapılmış olan tarihte ölçülmüş olan kan basıncı değerleri, açlık kan şekeri, kreatinin, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, HbA1C ve C-reaktif protein değerleri kaydedildi.

Hastaların almakta oldukları antihipertansif ilaçlar, molekül farkları gözetilmeksizin; ACEi, ARB, KKB, beta bloker, diüretik ve alfa bloker olmak üzere toplam 6 grupta toplandı. Birden çok ilaç alan hastalar her ilaç grubunda ayrı olarak sayıldı.

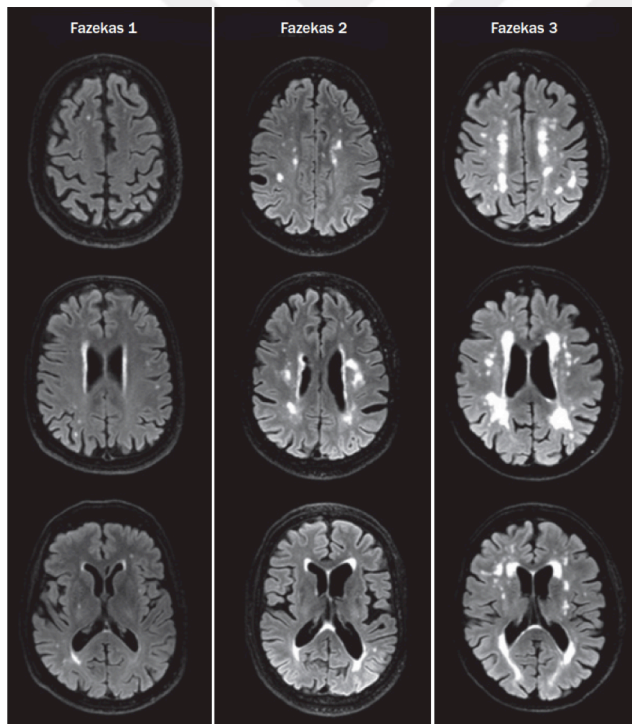
Tüm vakaların yapılmış olan kranial MRG incelemeleri, nöroradyoloji alanında deneyimli 2 radyoloji uzmanı tarafından, birbirlerinden bağımsız ve hasta bilgilerinden kör olarak, yeniden değerlendirildi. Hastaların incelemelerinde 3 T Siemens (Erlangen, Germany) cihazı ve 8-kanallı kafa sarmalı kullanılmıştır. Kraniyal MRG incelemeleri, tüm beyne yönelik T1, T2, T2\* ağırlıklı sekanslar ve beyaz cevher hiperintensitelerinin değerlendirildiği aksiyel FLAIR görüntüleri içermektedir.

Bu çalışmada 'beyaz cevher lezyonları' her iki serebral hemisferdeki periventriküler ve derin beyaz cevherde bulunan nodüler ya da diffüz hiperintensite alanları olarak tanımlandı. Beyaz cevher lezyonlarının morfolojik ve dağılım özelliklerini skorlamak için modifiye edilmiş Fazekas görsel puanlama sistemi kullanıldı. Bu puanlama sistemine göre beyaz cevher lezyonları şu şekilde

sınıflandırılmıştır: Evre 0; beyaz cevher lezyonu yok. Evre 1; periventriküler alanda noktasal, tek lezyon için maksimum 9 mm, gruplaşmış lezyonlar için <20 mm çapında lezyonlar. Evre 2; periventriküler alanda birleşmeye başlamış, tek lezyon için 10-20 mm, gruplaşmış lezyonlar için >20 mm çapında, bireysel lezyonlar arasındaki bağlantı köprülerinden daha fazla olmayan lezyonlar. Evre 3; tam olarak birleşik, tek veya birleşik alan olarak  $\geq 20$  mm çapında hiperintensiteler (Şekil 3.1) (88).

Antihipertansif ilaç grupları ile iki bağımsız değerlendiricinin hesapladığı Fazekas skorları karşılaştırıldı. Fazekas skoru açısından değerlendiriciler arasında fikir birliği sağlanamayan vakalarda yüksek bulunan skor dikkate alındı.

Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak planlanan çalışmamız Koç Üniversitesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayfa 33).



**Şekil 3-1:** Kranial MRG görüntülerine göre görsel Fazekas sınıflaması (89)

### 3.1. İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (SPSS 16.0 for Windows; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama  $\pm$  standart sapma). Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak belirtilmişlerdir ve Ki kare testi ile karşılaştırılmışlardır. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t test (iki grup arasında) veya ANOVA (ikiden fazla grup) testleri ile karşılaştırılırken normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında Mann Whitney U testi (iki grup arasında) veya Kruskal Wallis testi (ikiden fazla grup) kullanılmıştır.

Fazekas skorları iki farklı gözlemci tarafından değerlendirilmiş olup değerlendiriciler arasındaki uyum Cronbach Alpha Katsayısı ile değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 2008-2014 yılları arasında esansiyel hipertansiyon tanısı ile polikliniğimizden takip edilmekte iken herhangi bir nedenle kraniyal MRG çekilmiş ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan ardışık 224 hasta (99 erkek, ortalama yaş:  $67,1 \pm 4,7$  yıl) dahil edilmiştir.

Hastaların fazekas skorları iki değerlendirici tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiş olup iki değerlendirici arasındaki uyumun oldukça iyi düzeyde olduğu görüldü (Cronbach Alpha=0,966) (Tablo 4-1). İki değerlendiricinin farklı skor verdiği durumlarda yüksek olan skor değerlendirilmeye alındı.

**Tablo 4-1:** İki değerlendiriciye göre Fazekas skorlarının dağılımı

| Fazekas | Değerlendirici 1 | Değerlendirici 2 |
|---------|------------------|------------------|
| 0       | 66               | 64               |
| 1       | 114              | 109              |
| 2       | 43               | 50               |
| 3       | 1                | 1                |

Hastaların Fazekas skorlarına göre genel özellikleri Tablo 4-2’de özetlenmiştir. Hastaların yaşları arttıkça, Fazekas skorlarının da anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p=0,015$ ). Fazekas skoru 1 olanların vücut kitle indeksleri, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ( $p= 0,01$ ). Fazekas skoruna göre diğer özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların ortalama biyokimya değerleri Tablo 4-3’de verilmiştir.

Hastaların Fazekas skorlarına göre almakta oldukları ilaçlar Tablo 4-4’de özetlenmiştir. Hastaların Fazekas skorlarına göre almakta oldukları ilaçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların almakta oldukları ilaç sayısı ve dirençli hipertansiyon (biri diüretik olmak kaydı ile en az 3 farklı antihipertansif kullanımı olan hastalar) ile Fazekas skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-5).

**Tablo 4-2:** Fazekas skorlarına göre hastaların genel özellikleri (VKİ; vücut kitle indeksi, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı)

|                          | <b>Fazekas 0</b><br>(n= 61) | <b>Fazekas 1</b><br>(n= 110) | <b>Fazekas 2</b><br>(n= 52 ) | <b>Fazekas 3</b><br>(n= 1) | <b>p</b>     |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|--------------|
| Yaş (yıl)                | 66,0 ± 4,6                  | 67,0 ± 4,8                   | 68,6 ± 4,2                   | 73                         | <b>0,015</b> |
| Erkek cinsiyet (n-%)     | 29 (%47,5)                  | 50 (%45,5)                   | 19 (%36,5)                   | 1 (%100)                   | 0,416        |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 30,3 ± 5,4                  | 28,2 ± 4,1                   | 30,0 ± 4,0                   | 29,4                       | <b>0,010</b> |
| Sigara (n-%)             | 15 (%24,6)                  | 24 (%21,8)                   | 10 (%19,2)                   | 0                          | 0,860        |
| Diyabet (n-%)            | 17 (%27,9)                  | 27 (%24,5)                   | 20 (%38,5)                   | 0                          | 0,286        |
| SKB (mmHg)               | 140 ± 20                    | 138 ± 20                     | 143 ± 23                     | 140                        | 0,542        |
| DKB (mmHg)               | 84 ± 11                     | 80 ± 10                      | 84 ± 13                      | 80                         | 0,295        |

**Tablo 4-3:** Fazekas skorlarına göre hastaların ortalama biyokimya parametreleri

|                          | <b>Fazekas 0</b><br>(n= 61) | <b>Fazekas 1</b><br>(n= 110) | <b>Fazekas 2</b><br>(n= 52 ) | <b>Fazekas 3</b><br>(n= 1) | <b>p</b> |
|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| Total kolesterol (mg/dL) | 207 ± 35                    | 205 ± 46                     | 219 ± 41                     | 212                        | 0,278    |
| LDL kolesterol (mg/dL)   | 128 ± 32                    | 127 ± 40                     | 138 ± 34                     | 132                        | 0,320    |
| HDL kolesterol (mg/dL)   | 56 ± 14                     | 57 ± 16                      | 54 ± 14                      | 50                         | 0,697    |
| Trigliserit (mg/dL)      | 123 ± 53                    | 127 ± 60                     | 129 ± 57                     | 127                        | 0,868    |
| Glukoz (mg/dL)           | 116 ± 27                    | 112 ± 26                     | 113 ± 23                     | 113                        | 0,783    |
| HBA1c (%)                | 6,1 ± 0,7                   | 5,9 ± 1,0                    | 6,0 ± 0,6                    | 5,8                        | 0,764    |
| Kreatinin (mg/dL)        | 0,86 ± 0,18                 | 0,87 ± 0,20                  | 0,91 ± 0,21                  | 1,6                        | 0,003    |
| CRP (mg/dL)              | 3,6 ± 3,9                   | 3,0 ± 3,1                    | 7,4 ± 18,9                   | 3,0                        | 0,229    |

**Tablo 4-4:** Hastaların Fazekas skorlarına göre almakta oldukları ilaçlar (ACEi: ACE inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokleri, KKB: Kalsiyum kanal blokleri, BB: Beta bloker)

|                   | <b>Fazekas 0</b><br>(n= 61) | <b>Fazekas 1</b><br>(n= 110) | <b>Fazekas 2</b><br>(n= 52 ) | <b>Fazekas 3</b><br>(n= 1) | <b>p</b> |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| ACEi (n-%)        | 12 (%19,7)                  | 27 (%24,5)                   | 11 (%21,2)                   | 0                          | 0,828    |
| ARB (n-%)         | 36 (%59)                    | 60 (%54,5)                   | 28 (%53,8)                   | 1 (%100)                   | 0,753    |
| KKB (n-%)         | 14 (%23)                    | 36 (%32,7)                   | 23 (%44,2)                   | 0                          | 0,099    |
| BB (n-%)          | 27 (%44,3)                  | 40 (%36,4)                   | 26 (%50)                     | 0                          | 0,303    |
| Diüretik (n-%)    | 30 (%49,2)                  | 55 (%50)                     | 23 (%44,2)                   | 1 (%100)                   | 0,671    |
| Alfa bloker (n-%) | 6 (%9,8)                    | 8 (%7,3)                     | 2 (%3,8)                     | 0                          | 0,660    |
| Statin (n-%)      | 24 (%39,3)                  | 46 (%41,8)                   | 19 (%36,5)                   | 0                          | 0,781    |
| Aspirin (n-%)     | 17 (%27,9)                  | 29 (%26,4)                   | 16 (%30,8)                   | 0                          | 0,867    |

**Tablo 4-5:** Hastaların Fazekas skorlarına göre almakta oldukları ilaç sayısı ve dirençli hipertansiyon varlığı (\* biri diüretik olmak üzere  $\geq 3$  antihipertansif kullanımı)

|                                      | <b>Fazekas 0</b><br>(n= 61) | <b>Fazekas 1</b><br>(n= 110) | <b>Fazekas 2</b><br>(n= 52 ) | <b>Fazekas 3</b><br>(n= 1) | <b>p</b> |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Antihipertansif sayısı (n-%)</b>  |                             |                              |                              |                            |          |
| 1 ilaç                               | 17 (%27,9)                  | 32 (%29,1)                   | 15 (%28,8)                   | 0                          | 0,807    |
| 2 ilaç                               | 26 (%42,6)                  | 47 (%42,7)                   | 18 (%34,6)                   | 1 (%100)                   |          |
| 3 ilaç                               | 16 (%26,2)                  | 25 (%22,7)                   | 12( %23,1)                   | 0                          |          |
| 4 ilaç                               | 2 (%3,3)                    | 5 (%4,5)                     | 4 (%7,7)                     | 0                          |          |
| 5 ilaç                               | 0                           | 1 (%0,9)                     | 2 ( %3,8)                    | 0                          |          |
| <b>*Dirençli hipertansiyon (n-%)</b> | 13 (%21,3)                  | 26 (%23,6)                   | 14 (%26,9)                   | 0                          | 0,849    |

Hastalar yüksek ve düşük Fazekas skoruna göre ikiye ayrıldılar. Fazekas skoru 2 ve 3 yüksek; Fazekas skoru 0 ve 1 düşük olarak kabul edildi (89). Düşük ve yüksek Fazekas skoruna göre hastaların genel özellikleri Tablo 4-6’da gösterilmiştir. Buna göre yüksek Fazekas skoru olan grup, düşük Fazekas skoru olan gruba göre anlamlı olarak daha yaşlıdır (  $p = 0,008$ ) ve VKİ’leri istatistiksel olarak daha fazladır ( $p= 0,027$ ).

Fazekas skoru düşük ve yüksek olan iki grup arasında kullanılan antihipertansif ilaç çeşidi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4-7). Yine bu iki grup arasında, kullanılan antihipertansif ajan sayısı, aspirin ile statin kullanımı ve dirençli hipertansiyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4-8).

**Tablo 4-6:** Yüksek veya düşük Fazekas skoruna göre genel bulgular (SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı. VKİ: Vücut kitle indeksi)

|                          | Fazekas skoru yüksek<br>(n= 53) | Fazekas skoru düşük<br>(n= 171) | p            |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Yaş (yıl)                | 68,7 ± 4,2                      | 66,7 ± 4,7                      | <b>0,008</b> |
| Erkek cinsiyet (n-%)     | 20 (%37,7)                      | 79 (%46,2)                      | 0,278        |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 30,0 ± 3,9                      | 28,9 ± 4,7                      | <b>0,027</b> |
| Sigara (n-%)             | 10 (%18,9)                      | 39 (%22,8)                      | 0,544        |
| Diyabet (n-%)            | 20 (%37,7)                      | 44 (%25,7)                      | 0,091        |
| SKB (mmHg)               | 143 ± 22                        | 139 ± 20                        | 0,171        |
| DKB (mmHg)               | 84 ± 13                         | 82 ± 11                         | 0,301        |
| Total kolesterol (mg/dL) | 219 ± 41                        | 206 ± 43                        | 0,114        |
| LDL kolesterol (mg/dL)   | 138 ± 34                        | 128 ± 37                        | 0,132        |
| HDL kolesterol (mg/dL)   | 54 ± 14                         | 56 ± 15                         | 0,426        |
| Trigliserit (mg/dL)      | 129 ± 57                        | 125 ± 57                        | 0,683        |
| Glukoz (mg/dL)           | 113 ± 23                        | 113 ± 26                        | 0,973        |
| HBA1c (%)                | 6,0 ± 0,6                       | 6,0 ± 0,9                       | 0,876        |
| Kreatinin (mg/dL)        | 0,93 ± 0,24                     | 0,87 ± 0,20                     | 0,160        |
| CRP (mg/dl)              | 7,3 ± 18,6                      | 3,2 ± 3,4                       | 0,088        |

**Tablo 4-7:** Fazekas skoru yüksek ve düşük olan gruplara göre kullanılan antihipertansif ilaçlar (ACEi: ACE inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker)

|                   | Fazekas skoru yüksek<br>(n=53) | Fazekas skoru düşük<br>(n= 171) | p     |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------|
| ACEi (n-%)        | 11 (%20,8)                     | 39 (%22,8)                      | 0,754 |
| ARB (n-%)         | 29 (%54,7)                     | 96 (%56,1)                      | 0,855 |
| KKB (n-%)         | 23 (%43,4)                     | 50 (%29,2)                      | 0,055 |
| BB (n-%)          | 26 (%49,1)                     | 67 (%39,2)                      | 0,202 |
| Diüretik (n-%)    | 24 (%45,3)                     | 85 (%49,7)                      | 0,573 |
| Alfa bloker (n-%) | 2 (%3,8)                       | 14 (%8,2)                       | 0,370 |

**Tablo 4-8:** Fazekas skoru yüksek ve düşük olan gruplara göre kullanılan antihipertansif ilaç sayısı, aspirin ve statin kullanımı ve dirençli hipertansiyon varlığı (\*  $\geq 3$  antihipertansif ilaç ve biri diüretik)

|                               | Fazekas skoru yüksek<br>(n= 53) | Fazekas skoru düşük<br>(n= 171) | p     |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------|
| Antihipertansif sayısı (n-%)  |                                 |                                 |       |
| 1 ilaç                        | 15 (%28,3)                      | 49 (%28,7)                      | 0,169 |
| 2 ilaç                        | 19 (%35,8)                      | 73 (%42,7)                      |       |
| 3 ilaç                        | 12 (%22,6)                      | 41 (%24,0)                      |       |
| 4 ilaç                        | 4 (%7,5)                        | 7 (%4,1)                        |       |
| 5 ilaç                        | 2 (%3,8)                        | 1 (%0,6)                        |       |
| *Dirençli hipertansiyon (n-%) | 14 (%26,4)                      | 39 (%22,8)                      | 0,589 |
| Statin (n-%)                  | 19 (%35,8)                      | 70 (%40,9)                      | 0,508 |
| Aspirin (n-%)                 | 16 (%30,2)                      | 46 (%26,9)                      | 0,640 |



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda esas olarak hipertansiyon hastalarında kraniyal MRG ile bakılan Fazekas skorları ile hastaların almakta olduğu antihipertansif ilaç grupları arasındaki korelasyon incelenmiştir. Bu sayede beyindeki BCL'lerin üzerine olan olası etkilerinden yola çıkarak değişik antihipertansif ilaçların kognitif disfonksiyon ile olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Özellikle orta yaşta başlayan hipertansiyon ile kognitif bozukluk ve demans arasındaki ilişki iyi bilinse de, hipertansiyon tedavisinin bu konudaki koruyucu rolü günümüzde halen belirsizdir (90). Ayrıca değişik antihipertansif ilaç sınıflarının, tansiyon düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, demansın önlenmesinde birbirlerine karşı bir üstünlüklerinin olup olmadığı da tartışma konusudur. Çalışmamızda ACEi, ARB, BB ve diüretik kullanımı ile Fazekas skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da, KKB kullanımı ile artmış Fazekas skoru arasında zayıf bir ilişki var gibi görünmektedir. Mevcut literatüre baktığımızda, KKB kullanımı ve demans riskini araştıran retrospektif bir kohort çalışmasında, 40-75 yaş arası, en az 30 aydır bir KKB veya diğer bir grup antihipertansif ilaç kullanan ve çalışma başlangıcında demans tanısı almamış toplam 15.664 hasta incelenmiş ve çalışma sonucunda amlodipin alan 60 yaş üzeri grupta demans anlamlı derecede daha az bulunmuştur (HR 0,61 [0,49-0,77],  $p<0,001$ ) (91). Bu çalışmada lipofilik olmadığı için kan beyin bariyerini geçemediği halde amlodipin'in demansın engellenmesinde, nasıl olup da lipid solubl diğer KKB'lerden üstün bulunduğu izahata muhtaçtır. Benzer şekilde demansın kalsiyum teoremi ile de bu farkı açıklamak çok mümkün görünmemektedir. Oysa Nitrendipine ve Lerkanidipin'in pozitif etkisi olabileceğini iddia eden yazarlar da vardır (92). Yine Kore'de yapılan geniş bir kohort çalışmasında KKB'ler demansın önlenmesinde diğer ilaç gruplarına göre daha üstün bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda KKB kullananlarda Fazekas skorlarının daha yüksek bulunması izahata muhtaçtır. Tercih edilen KKB çeşidi ile bu ilişkiyi açıklamak yukarıda özetlenen çalışma sonuçlarına göre zordur. Klinisyenlerin yan etki açısından korktuğu, komorbiditeleri daha fazla olan frajil hasta grubunda KKB'leri tercih etmesi olası bir neden olarak ileri sürülebilir.

Optimistik birkaç çalışma sonucu ve makul fizyopatolojik mekanizmalara rağmen ACEi veya ARB'lerin ve diğer antihipertansiflerin demans gelişmesini engellemede güçlü kanıtları yoktur. Çalışmamız da bu konuya katkı sağlayabilmek için planlanmış ve fark bulunmamıştır. Sonuçlarımız giderek artan genel kanı ile uyumludur. 2017 yılında yayımlanan, on altısı plasebo kontrollü olmak üzere toplam 20 çalışmanın incelendiği güncel bir meta-analiz sonuçlarına göre; zayıf kanıtlar kognitif fonksiyonu normal olan erişkinlerde 3 – 4,7 yıllık antihipertansif ilaç rejimlerinin, plaseboya kıyasla, kognitif test performansı üzerine faydası olmadığını göstermektedir; orta derecede güçlü kanıtlar ACEi + tiyazid kombinasyonunun ve ARB'lerin tek başına, plaseboya kıyasla, kısa kognitif tarama testlerinde olumlu etkisi olmadığını göstermektedir; zayıf kanıtlar doğrudan karşılaştırmalarda antihipertansif ilaçların birbirlerine kıyasla kognitif test performansında faydaları olmadığını göstermektedir (94).

Mevcut çalışmaların ortalama takip sürelerinin kısalığı, demans gibi gelişimi yıllar süren bir hastalık söz konusu olduğunda önemli bir kısıtlayıcı faktör olarak kabul edilebilir. Ayrıca orta yaşta başlayan hipertansiyonun demansa neden olma olasılığının daha yüksek olması, planlanacak olan çalışmalara daha genç hipertansif hastaların alınması ve çok daha uzun takip sürelerini gerektirmektedir. Hastaların aldığı antihipertansif ilaçlar yanında tansiyon regülasyonunun da belirleyici rol oynayabileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızdaki hastalar son 1 yıldır aynı ilacı kullanmakta olup tansiyon değerleri kontrol altındadır. Çalışmamızda ilaç grupları arasında fark çıkmamış olması, ilaçların grup etkilerinden ziyade, iyi tansiyon regülasyonunun demans gelişimini etkiliyor olmasına bağlı olabilir. Tüm bu faktörler metodolojik açıdan ideal bir çalışma yapılabilmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle çalışma sayısı çok olsa da kanıtlar düşük veya orta kuvvettedir ki bu durum net bir öneri yapılabilmesini zorlaştırmaktadır. Nitekim Amerikan Kalp Birliği'nin 2016 yılında yayınlanan "Hipertansiyonun Kognitif Fonksiyon Üzerine Etkisi" başlıklı bilimsel raporunda, orta veya ileri yaşta hipertansiyon tedavisinin, kognitif bozukluğu engelleme amacıyla mevcut veriler ışığı altında tavsiye edilemeyeceği belirtilmiştir (95).

Temel istatistiksel verilerde (yaş, cinsiyet, tansiyon, VKİ, diyabet, sigara kullanımı, laboratuvar analizleri), yaş dışında, Fazekas skoru ile ilişkili anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Yaş ile Fazekas skoru arasında bulunan ilişki mevcut

literatür ile uyumludur. Nitekim ileri yaştan, asemptomatik hastalarda BCL'lerin varlığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (96) (97). Her ne nedenle olursa olsun BCL'ler bozulmuş kognitif fonksiyon ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça Fazekas skorunun, yani BCL'lerin şiddetinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu, verilerin güvenilirliğini göstermesi açısından da önemli bir bulgu olarak kabul edilmelidir. Ayrıca görece küçük bir popülasyonda dahi anlamlı bir fark yarattığı göz önüne alındığında, yaşlanmanın diğer tüm risk faktörlerinden daha önemli olduğu bir kez daha vurgulanmalıdır. Yaş dışında diğer temel istatistiksel verilerle ilişkili anlamlı bir sonuç bulunmamasının örneklem büyüklüğünün yetersizliğinden kaynaklanması çok muhtemeldir. Çünkü literatürde diyabet ile demans arasındaki pozitif korelasyon oldukça sabittir. Diyabet sadece demans için değil kognitif bozukluk için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (98). Yine çalışmamızda sigara içiciliği ile Fazekas skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sigara içiciliğinin demans üzerine etkisi tartışmalıdır (99). Gerçekte sigara, inme ve vasküler hastalık için kesin ve yadsınamaz bir risk faktörüdür ve dolayısı ile VaD için de bir risk faktörü olarak düşünülebilir (100). Ancak öte yandan tütünün önemli bir aktif bileşeni olan nikotin, asetilkolin salınımını ve nikotin reseptörlerinin yoğunluğunu artırarak dikkat ve bilgi işlemeyi geliştirdiği için sigaranın kognitif bozukluğa ve AH'ye karşı koruyucu olabileceğini iddia eden yayınlar da literatürde mevcuttur (101) (102). Bizim çalışmamızda da her ne kadar sigara içenlerde Fazekas skoru içmeyenlere göre daha düşük ise de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızın esas amacı olmasa da demans ve kognitif bozukluğu etkileyebileceğinden aspirin ve statin kullanımı ile Fazekas skoru arasındaki ilişki de irdelenmiş ve ilaç kullananlar ile kullanmayanlar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz olarak bulunmuştur. Literatürde aspirin ile demans arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, bazı çalışma sonuçları aspirinin demansa karşı koruyucu olduğunu gösterirken (103) (104), bazı çalışmalarda ise bu koruyucu etki gösterilememiştir (105). Statin kullanımı ve demans ilişkisine baktığımızda ise, dislipidemiler hiç kuşku yoktur ki kardiyovasküler hastalıklar için major bir risk faktörüdür. Bu da statin grubu kolesterol düşürücü ilaçların özellikle VaD gelişimi üzerine olumlu bir etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Lancet dergisinde 2001 yılında yayınlanan epidemiyolojik bir çalışma sonucuna göre 50 yaşın üzerinde statin grubu ilaç alanlarda hangi tip olduğuna bakılmaksızın (AH veya VaD) demans gelişme

sıklığı ilaç almayanlara göre, hiperlipidemisinin varlığından bağımsız olarak, anlamlı derecede daha az bulunmuştur. Yine 2009 yılında konu ile ilgili yapılmış büyük prospektif çalışmalardan birisi olan “The Rotterdam Study” sonuçları yayınlanmıştır. 6992 hastanın dahil edildiği çalışmada statin kullanımının ortalama 9 yıllık takipte daha düşük AH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (HR 0,57; %95 CI 0,37 - 0,90) (106). Daha sonra bu bilgilerin ışığı altında statinlerin AH ve VaD tedavisinde de bir rolü olup olmayacağı araştırılmış ancak çalışma sonuçları anlamlı çıkmamıştır (107) (108) (109). Bizim çalışmamızda da statin grubu ilaç kullanan 91 hastada (%39,9), kullanmayanlara göre Fazekas skorunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif ve kesitsel olması bir limitasyon olarak düşünülebilir. İdeal olarak genç ve orta yaştaki hipertansiyon hastalarının, tedaviye başlanmadan hemen önce dahil edildiği ve uzun takip sürelerini içeren, prospektif, randomize kontrollü çalışmalar, bu konuda daha kuvvetli kanıtlar elde edilmesi açısından gereklidir. Nitekim çalışmamızda hastaların antihipertansif tedaviye başlanmadan önceki bazal Fazekas değerleri bilinmemektedir. Diğer kısıtlayıcı bir faktör de hastaların kognitif değerlendirmelerinin yapılmamış, kognitif fonksiyonlarının sadece Fazekas skoru üzerinden yorumlanmış olmasıdır.

Sonuç olarak günümüzde etkin hipertansiyon tedavisinin ileride gelişebilecek, inme dahil, kardiyovasküler olayları azalttığı net olarak söylenebilir. Bu nedenle hipertansiyonun erken teşhis ve tedavisi hayati önem taşımaktadır. Ancak bu olumlu sonucu kognitif bozukluk ve devamında da demansa genişletmek eldeki kanıt düzeyi ile bugün için mümkün görünmemektedir. Bunun için çok iyi dizayn edilmiş büyük çaplı yeni araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*. 2004;44(4):398-404.
2. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V. Hypertension crisis. *Blood Press*. 2010;19(6):328-36.
3. Bromfield SG, Bowling CB, Tanner RM, Peralta CA, Odden MC, Oparil S, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control among US adults 80 years and older, 1988-2010. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(4):270-6.
4. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens*. 2010;28(2):240-4.
5. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
6. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42-8.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827-38.
8. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
9. Santosa A. A better world towards convergence of longevity? *Lancet*. 2017;389(10076):1278-9.
10. Tzourio C, Laurent S, Dèbette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension*. 2014;63(5):894-903.
11. 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):2672-713.
12. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-74.
13. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. 2001;322(7300):1447-51.
14. Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62(5):810-7.
15. Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):331-41.
16. Launer LJ, Hughes T, Yu B, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life

dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2010;55(6):1352-9.

17. Carey CL, Kramer JH, Josephson SA, Mungas D, Reed BR, Schuff N, et al. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly. *Stroke*. 2008;39(2):397-402.

18. Pantoni L, Poggesi A, Inzitari D. The relation between white-matter lesions and cognition. *Curr Opin Neurol*. 2007;20(4):390-7.

19. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844-66.

20. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1215-22.

21. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.

22. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197-204.

23. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. *Hypertension*. 2012;60(2):260-8.

24. Triantafyllidi H, Arvaniti C, Lekakis J, Ikonomidis I, Sifakas N, Tzortzis S, et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22(5):525-30.

25. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;15:16-27.

26. Coca A, Monteagudo E, Domenech M, Camafort M, Sierra C. Can the Treatment of Hypertension in the Middle-Aged Prevent Dementia in the Elderly? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(2):97-104.

27. Carnevale D, Mascio G, D'Andrea I, Fardella V, Bell RD, Branchi I, et al. Hypertension induces brain beta-amyloid accumulation, cognitive impairment, and memory deterioration through activation of receptor for advanced glycation end products in brain vasculature. *Hypertension*. 2012;60(1):188-97.

28. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009;54(2):233-40.

29. Joas E, Backman K, Gustafson D, Ostling S, Waern M, Guo X, et al. Blood pressure trajectories from midlife to late life in relation to dementia in women followed for 37 years. *Hypertension*. 2012;59(4):796-801.

30. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):487-99.

31. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, et al. Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012;59(4):780-6.

32. Guan JW, Huang CQ, Li YH, Wan CM, You C, Wang ZR, et al. No association between hypertension and risk for Alzheimer's disease: a meta-analysis of longitudinal studies. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(4):799-807.

33. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-82.
34. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701.
35. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):126-35.
36. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke*. 2002;33(4):972-6.
37. Barkhof F, Scheltens P. Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*. 2002;13 Suppl 2:21-30.
38. 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):822-38.
39. Thanprasertsuk S, Martinez-Ramirez S, Pontes-Neto OM, Ni J, Ayres A, Reed A, et al. Posterior white matter disease distribution as a predictor of amyloid angiopathy. *Neurology*. 2014;83(9):794-800.
40. Artero S, Tiemeier H, Prins ND, Sabatier R, Breteler MM, Ritchie K. Neuroanatomical localisation and clinical correlates of white matter lesions in the elderly. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(9):1304-8.
41. Zhu YC, Chabriat H, Godin O, Dufouil C, Rosand J, Greenberg SM, et al. Distribution of white matter hyperintensity in cerebral hemorrhage and healthy aging. *J Neurol*. 2012;259(3):530-6.
42. Mortamais M, Reynes C, Brickman AM, Provenzano FA, Muraskin J, Portet F, et al. Spatial distribution of cerebral white matter lesions predicts progression to mild cognitive impairment and dementia. *PLoS One*. 2013;8(2):e56972.
43. de Bresser J, Kuijf HJ, Zaanen K, Viergever MA, Hendrikse J, Biessels GJ, et al. White matter hyperintensity shape and location feature analysis on brain MRI; proof of principle study in patients with diabetes. *Sci Rep*. 2018;8(1):1893.
44. Chutinet A, Rost NS. White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(3):292.
45. Medrano Martorell S, Cuadrado Blazquez M, Garcia Figueredo D, Gonzalez Ortiz S, Capellades Font J. [Hyperintense punctiform images in the white matter: a diagnostic approach]. *Radiologia*. 2012;54(4):321-35.
46. Mortamais M, Artero S, Ritchie K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(6):686-98.
47. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*. 2005;36(10):2116-20.
48. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A, Group LS. Impact of cerebral white matter changes on functionality in older adults: An overview of the LADIS Study results and future directions. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15 Suppl 1:10-6.
49. O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, Morris RG, Williams SC, Markus HS. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline. *Neurology*. 2001;57(4):632-8.

50. Nitkunan A, Lanfranconi S, Charlton RA, Barrick TR, Markus HS. Brain atrophy and cerebral small vessel disease: a prospective follow-up study. *Stroke*. 2011;42(1):133-8.
51. Nitkunan A, Barrick TR, Charlton RA, Clark CA, Markus HS. Multimodal MRI in cerebral small vessel disease: its relationship with cognition and sensitivity to change over time. *Stroke*. 2008;39(7):1999-2005.
52. Nordahl CW, Ranganath C, Yonelinas AP, Decarli C, Fletcher E, Jagust WJ. White matter changes compromise prefrontal cortex function in healthy elderly individuals. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(3):418-29.
53. Burton EJ, Kenny RA, O'Brien J, Stephens S, Bradbury M, Rowan E, et al. White matter hyperintensities are associated with impairment of memory, attention, and global cognitive performance in older stroke patients. *Stroke*. 2004;35(6):1270-5.
54. Smith EE, Salat DH, Jeng J, McCreary CR, Fischl B, Schmahmann JD, et al. Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology*. 2011;76(17):1492-9.
55. Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: Does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(1):29-36.
56. Sachdev PS, Zhuang L, Braidy N, Wen W. Is Alzheimer's a disease of the white matter? *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(3):244-51.
57. Kandel BM, Avants BB, Gee JC, McMillan CT, Erus G, Doshi J, et al. White matter hyperintensities are more highly associated with preclinical Alzheimer's disease than imaging and cognitive markers of neurodegeneration. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;4:18-27.
58. Richard E, Gouw AA, Scheltens P, van Gool WA. Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on MRI: the evaluation of vascular care in Alzheimer's disease (EVA) study. *Stroke*. 2010;41(3):554-6.
59. Lee S, Viqar F, Zimmerman ME, Narkhede A, Tosto G, Benzinger TL, et al. White matter hyperintensities are a core feature of Alzheimer's disease: Evidence from the dominantly inherited Alzheimer network. *Ann Neurol*. 2016;79(6):929-39.
60. Pantoni L, Simoni M, Pracucci G, Schmidt R, Barkhof F, Inzitari D. Visual rating scales for age-related white matter changes (leukoaraiosis): can the heterogeneity be reduced? *Stroke*. 2002;33(12):2827-33.
61. Li J, Zhao Y, Mao J. Association between the extent of white matter damage and early cognitive impairment following acute ischemic stroke. *Exp Ther Med*. 2017;13(3):909-12.
62. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
63. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369(9557):201-7.
64. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):384-94.



65. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.
66. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991-2002.
67. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2014;45(12):3754-832.
68. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073-82.
69. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
70. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
71. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011;29(7):1253-69.
72. Sipahi I, Swaminathan A, Natesan V, Debanne SM, Simon DI, Fang JC. Effect of antihypertensive therapy on incident stroke in cohorts with prehypertensive blood pressure levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43(2):432-40.
73. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(9):913-22.
74. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2015;31(5):549-68.
75. Kohler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension.* 2014;63(2):245-51.
76. Onder G, Landi F, Fusco D, Corsonello A, Tosato M, Battaglia M, et al. Recommendations to prescribe in complex older adults: results of the CRIteria to assess appropriate Medication use among Elderly complex patients (CRIME) project. *Drugs Aging.* 2014;31(1):33-45.
77. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
78. Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-41.

79. Yamada K, Horita T, Takayama M, Takahashi S, Takaba K, Nagata Y, et al. Effect of a centrally active angiotensin converting enzyme inhibitor, perindopril, on cognitive performance in chronic cerebral hypo-perfusion rats. *Brain Res.* 2011;1421:110-20.
80. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan protects against cognitive decline via up-regulation of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase B in hippocampus of hypertensive rats. *J Cardiol.* 2012;60(6):489-94.
81. Savaskan E, Hock C, Olivieri G, Bruttel S, Rosenberg C, Hulette C, et al. Cortical alterations of angiotensin converting enzyme, angiotensin II and AT1 receptor in Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging.* 2001;22(4):541-6.
82. Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z, Chalmers KA, Palmer LE, Love S, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34(2):181-93.
83. Wharton W, Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI, Hajjar I. Modulation of Renin-Angiotensin System May Slow Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(9):1749-56.
84. Berridge MJ. Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia. *Prion.* 2013;7(1):2-13.
85. LaFerla FM. Calcium dyshomeostasis and intracellular signalling in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(11):862-72.
86. Berridge MJ. Calcium regulation of neural rhythms, memory and Alzheimer's disease. *J Physiol.* 2014;592(2):281-93.
87. Toescu EC, Verkhratsky A. The importance of being subtle: small changes in calcium homeostasis control cognitive decline in normal aging. *Aging Cell.* 2007;6(3):267-73.
88. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6.
89. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(3):157-65.
90. Brechbuhler M. [Shortage of personnel--a push for change]. *Krankenpfl Soins Infirm.* 1991;84(7):74-5.
91. Feldman L, Vinker S, Efrati S, Beberashvili I, Gorelik O, Wasser W, et al. Amlodipine treatment of hypertension associates with a decreased dementia risk. *Clin Exp Hypertens.* 2016;38(6):545-9.
92. Coca A. Hypertension and vascular dementia in the elderly: the potential role of anti-hypertensive agents. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(9):1045-54.
93. Hwang D, Kim S, Choi H, Oh IH, Kim BS, Choi HR, et al. Calcium-Channel Blockers and Dementia Risk in Older Adults- National Health Insurance Service - Senior Cohort (2002-2013). *Circ J.* 2016;80(11):2336-42.
94. Kane RL, Butler M, Fink HA, Brasure M, Davila H, Desai P, et al. Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.* Rockville (MD)2017.
95. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94.

96. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994;44(7):1246-52.
97. David JP, Ferrat E, Parisot J, Naga H, Lakroun S, Menasria F, et al. White Matter Lesions: Prevalence and Clinical Phenotype in Asymptomatic Individuals Aged  $\geq 50$  Years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;42(3-4):159-68.
98. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460-9.
99. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ*. 2000;320(7242):1097-102.
100. Sabia S, Marmot M, Dufouil C, Singh-Manoux A. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1165-73.
101. Nordberg A. Biological markers and the cholinergic hypothesis in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1992;139:54-8.
102. Wang CC, Lu TH, Liao WC, Yuan SC, Kuo PC, Chuang HL, et al. Cigarette smoking and cognitive impairment: a 10-year cohort study in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(2):143-8.
103. Chang CW, Horng JT, Hsu CC, Chen JM. Mean Daily Dosage of Aspirin and the Risk of Incident Alzheimer's Dementia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *J Diabetes Res*. 2016;2016:9027484.
104. Nilsson SE, Johansson B, Takkinen S, Berg S, Zarit S, McClearn G, et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged  $\geq 80$  years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):313-9.
105. Waldstein SR, Wendell CR, Seliger SL, Ferrucci L, Metter EJ, Zonderman AB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(1):38-43.
106. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):13-7.
107. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010;74(12):956-64.
108. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(7):CD007514.
109. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77(6):556-63.

## ETİK KURUL KARARI

Koç Üniversitesi Etik Kurulları 1  
Rumelifeneri Yolu, Sarıyer, İstanbul  
Telefon: 0 (212) 338 10 39  
E-posta: chr@ku.edu.tr



Tarih: 10.03.2014

Karar No: 2014.039.IRB3.025

Sayın: Raşit Tolga Özyiğit

Koç Üniversitesi Etik Kurulu'na değerlendirilmek üzere başvuruda bulunduğunuz Türkçe başlıkla "**Uzun Süreli Hipertansiyonda farklı antihipertansif ilaçların beyaz cevher lezyonları üzerine olan etkileri**" adlı projenizin başvuru dosyası ile ilgili belgeleri, Üniversitemiz "İnsan Araştırmaları Etik Kurulu" tarafından araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Etik Kurul incelemesi ve onayı almadan bu çalışmada kullanılan prosedürler, formlar ya da protokollerde herhangi bir değişiklik yapamayacağınızı ve araştırmanızı gerçekleştireceğiniz kurumların yönetimlerinden de izin almanız gerekebileceğini hatırlatmak isterim. Çalışmanıza **11.03.2014** tarihinden itibaren başlayabilirsiniz. Bu izin **10.03.2015** tarihine geçerlidir.

Çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Dr. İhsan Solaroğlu  
KÜ Etik Kurullar Başkanı

**İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI**

**UZUN SÜRELİ  
HİPERTANSİYONDA FARKLI  
ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN  
BEYAZ CEVHER LEZYONLARI  
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

*Yazar Raşit Tolga Özyiğit*

---

**Gönderim Tarihi:** 27-Eyl-2018 09:57 AM (UTC+0300)

**Gönderim Numarası:** 1009310204

**Dosya adı:** ANS\_F\_LA\_LARIN\_BEYAZ\_CEVHER\_LEZYONLARI\_ZER\_NE\_OLAN\_ETK\_LER.docx (253.28K)

**Kelime sayısı:** 8794

**Karakter sayısı:** 58623

## UZUN SÜRELİ HİPERTANSİYONDA FARKLI ANTİHİPERTANSİF İLAÇLARIN BEYAZ CEVHER LEZYONLARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

### ORJİNALLİK RAPORU

|                   |                     |           |                  |
|-------------------|---------------------|-----------|------------------|
| <b>%7</b>         | <b>%6</b>           | <b>%6</b> | <b>%1</b>        |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR  | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

|          |                                                                                                                                              |               |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>1</b> | link.springer.com<br>İnternet Kaynağı                                                                                                        | <b>%2</b>     |
| <b>2</b> | www.istanbulsaglik.gov.tr<br>İnternet Kaynağı                                                                                                | <b>&lt;%1</b> |
| <b>3</b> | www.saglikveilac.com<br>İnternet Kaynağı                                                                                                     | <b>&lt;%1</b> |
| <b>4</b> | www.anadoluissagligi.com<br>İnternet Kaynağı                                                                                                 | <b>&lt;%1</b> |
| <b>5</b> | halksagligiokulu.org<br>İnternet Kaynağı                                                                                                     | <b>&lt;%1</b> |
| <b>6</b> | www.ncbi.nlm.nih.gov<br>İnternet Kaynağı                                                                                                     | <b>&lt;%1</b> |
| <b>7</b> | TANER, Ali. "Koroner arter hastalarında hipertansiyonun inflamatuvar reaksiyona additif etkisi", Afyon Kocatepe Üniversitesi, 2013.<br>Yayın | <b>&lt;%1</b> |

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |                        |                  |               |
|-----------------|------------------------|------------------|---------------|
| <b>Adı</b>      | RAŞİT TOLGA            | <b>Soyadı</b>    | ÖZYİĞİT       |
| <b>Doğ.Yeri</b> | BALIKESİR              | <b>Doğ.Tar.</b>  | 11.08.1974    |
| <b>Uyruğu</b>   | T.C.                   | <b>TC Kim No</b> | 22447424010   |
| <b>Email</b>    | tolgaozyigit@gmail.com | <b>Tel</b>       | +905337224944 |

### Eğitim Düzeyi

|                 | Mezun Olduğu Kurumun Adı               | Mez. Yılı |
|-----------------|----------------------------------------|-----------|
| <b>Doktora</b>  |                                        |           |
| <b>Yük.Lis.</b> | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi         | 1999      |
| <b>Lisans</b>   |                                        |           |
| <b>Lise</b>     | Balıkesir Sırrı Yırcalı Anadolu Lisesi | 1992      |

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

|    | Görevi         | Kurum                             | Süre (Yıl - Yıl) |
|----|----------------|-----------------------------------|------------------|
| 1. | Doçent doktor  | Amerikan Hastanesi                | 2015-halen       |
| 2. | Uzman doktor   | Amerikan Hastanesi                | 2009-2015        |
| 3. | Tabib asteğmen | Foça Özel Eğitim B tip dispanseri | 2008-2009        |
| 4. | Uzman doktor   | Amerikan Hastanesi                | 2005-2008        |

| Yabancı Dilleri | Okuduğunu Anlama* | Konuşma* | Yazma*  | ÜDS Puanı | (Diğer) Puanı |
|-----------------|-------------------|----------|---------|-----------|---------------|
| İngilizce       | Çok iyi           | Çok iyi  | Çok iyi | 85        |               |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

|                   | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel  |
|-------------------|---------|--------------|--------|
| <b>ALES Puanı</b> | 63.430  | 70.945       | 76.613 |

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Bilge A.K., Adalet K., **Ozyiğit T.**, Ozben B., Yilmaz E., Tricuspid endocarditis in an adult patient with Ebstein's anomaly who has a residual pacemaker lead. The International Journal of Cardiovascular Imaging, "21", 641-643 pp., December-2005, DOI:10.1007/s10554-005-2825-3
2. **T. Özyiğit**, Z. Buğra. Left ventricular thrombus in a patient with esophageal carcinoma. The Anatolian Journal of Cardiology, "7", 115-116 pp., March-2007

3. Bilge AK, Ozben B, **Ozyigit T**, Acar D, Hunerel D, Adalet K, Nisanci Y. Assessment of early changes in the segmental functions of the left and the right ventricles after biventricular pacing in heart failure: a study with tissue Doppler imaging. *Angiology*. 2008 Apr-May; 59(2): 179-84.
4. **Ozyigit T**, Ozben B, Oflaz H, Serdaroglu P. Evaluation of biventricular functions with tissue Doppler imaging in patients with myotonic dystrophy. *Clin Cardiol*. 2010 Mar;33(3):126-31.
5. Yücel G, Paker T, Akçevin A, Sezer A, Eryilmaz A, **Ozyigit T**, Sezer A, Akpek S, Türkoğlu H, Cribier A. Transcatheter aortic valve implantation: the first applications and early results in Turkey. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010 Jun; 38(4): 258-63.
6. **Ozyigit T**, Unal Z, Ozben B. Successful intravenous immunoglobulin therapy in a case of acute fulminant myocarditis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011 Jan; 39(1):59-63.
7. Doğan MH, Karadag B, **Ozyigit T**, Kayaoglu S, Ozturk AO, Altuntas Y. Correlations between sarcopenia and hypertensive target organ damage in a Turkish cohort. *Acta Clin Belg*. 2012 Sep-Oct;67(5):328-32.
8. Sen S, Sabırlı S, **Ozyigit T**, Uresin Y. Aliskiren: review of efficacy and safety data with focus on past and recent clinical trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2013 Sep;4(5):232-41.
9. Karadag B, **Ozyigit T**, Ozben B, Kayaoglu S, Altuntas Y. Relationship between left atrial volume index and cognitive decline in elderly patients with sinus rhythm. *J Clin Neurosci*. 2013 Aug; 20(8):1074-8. doi: 10.1016/j.jocn.2012.10.021.
10. Patrizio Lancellotti, Luigi P. Badano, Roberto M. Lang, Natela Akhaladze, George D. Athanassopoulos, Daniele Barone, Monica Baroni, Nuno Cardim, Jose Juan Gomez de Diego, Genevieve Derumeaux, Raluca Dulgheru, Thor Edvardsen, Maurizio Galderisi, Alexandra Gonçalves, Gilbert Habib, Andreas Hagendorff, Krasimira Hristova, Seisyou Kou, Teresa Lopez, Julien Magne, Gonzalo de la Morena, Bogdan A. Popescu, Martin Penicka, **Tolga Rasit**, Jose David Rodrigo Carbonero, Alessandro Salustri, Nico Van de Veire, Ralph Stephan von Bardeleben, Dragos Vinereanu, Jens-Uwe Voigt, Damien Voilliot, Jose Louis Zamorano, Erwan Donal, Gerald Maurer.



- Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, "14", 303-308 pp., April-2013, DOI: 10.1093/ehjci/jet008
11. Kou S, Caballero L, Dulgheru R, Voilliot D, De Sousa C, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Gomez De Diego JJ, Hagendorff A, Henri C, Hristova K, Lopez T, Magne J, De La Morena G, Popescu BA, Penicka M, **Ozyigit T**, Rodrigo Carbonero JD, Salustri A, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Voigt JU, Zamorano JL, Donal E, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan 21. DOI: 10.1093/ehjci/jet284
  12. L.P. Özyiğit, **T. Özyiğit**, N. Polat, A. Gürdal, A. O. Çimen, E. Kaşıkçıoğlu, Ç. Çuhadaroğlu, H. Oflaz, Z. Kılıçaslan. Acute beneficial effects of smoking cessation on coronary flow reserve: a pilot study. *The Anatolian Journal of Cardiology*, March-2014, DOI: 10.5152/akd.2014.4768
  13. Luis Caballero, Seisyou Kou, Raluca Dulgheru, Natalia Gonjilashvili, George D. Athanassopoulos, Daniele Barone, Monica Baroni, Nuno Cardim, Jose Juan Gomez de Diego, Maria Jose Oliva, Andreas Hagendorff, Krasimira Hristova, Teresa Lopez, Julien Magne, Christophe Martinez, Gonzalo de la Morena, Bogdan A. Popescu, Martin Penicka, **Tolga Ozyigit**, Jose David Rodrigo Carbonero, Alessandro Salustri, Nico Van De Veire, Ralph Stephan Von Bardeleben, Dragos Vinereanu, Jens-Uwe Voigt, Jose Luis Zamorano, Anne Bernard, Erwan Donal, Roberto M. Lang, Luigi P. Badano, Patrizio Lancellotti. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 1031–1041. doi:10.1093/ehjci/jev083
  14. Ozben B, Eryuksel E, Tanrikulu AM, Papila N, **Ozyigit T**, Celikel T, Basaran Y. Acute Exacerbation Impairs Right Ventricular Function in COPD Patients. *Hellenic J Cardiol*. 2015 Jul-Aug;56(4):324-31.
  15. **Ozyigit T**, Kocas O, Karadag B, Ozben B. Three dimensional left atrial volume index is correlated with P wave dispersion in elderly patients with

- sinus rhythm. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Mar; 128(5-6):182-6. doi: 10.1007/s00508-016-0973-1
16. Saura D, Dulgheru R, Caballero L, Bernard A, Kou S, Gonjilashvili N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, **Ozyigit T**, Rodrigo Carbonero JD, Van De Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Gori AS, Cosyns B, Donal E, Habib G, Addetia K, Lang RM, Badano LP, Lancellotti P. Two-dimensional transthoracic echocardiographic normal reference ranges for proximal aorta dimensions: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016 Apr 3. DOI: 10.1093/ehjci/jew053.
  17. Demir M, Gürol AO, **Özyigit RT**, Üresin AY. Effects of Blood Pressure Lowering with Different Antihypertensive Agents on Cognitive Function and Plasma Brain-derived Neurotrophic Factor Levels: A Comparative Study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2016 Jun; 67(6): 538-43. doi: 10.1097/FJC.0000000000000377.
  18. Anne Bernard, Karima Addetia, Raluca Dulgheru, Luis Caballero, Tadafumi Sugimoto, Natela Akhaladze, George D Athanassopoulos, Daniele Barone, Monica Baroni, Nuno Cardim, Andreas Hagendorff, Krasimira Hristova, Federica Ilardi, Teresa Lopez, Gonzalo de la Morena, Bogdan A Popescu, Martin Penicka, **Tolga Ozyigit**, Jose David Rodrigo Carbonero, Nico van de Veire, Ralph Stephan Von Bardeleben, Dragos Vinereanu, Jose Luis Zamorano, Christophe Martinez, Julien Magne, Bernard Cosyns, Erwan Donal, Gilbert Habib, Luigi P Badano, Roberto M Lang, Patrizio Lancellotti. 3D echocardiographic reference ranges for normal left ventricular volumes and strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017 Apr 1;18(4):475-483. doi: 10.1093/ehjci/jew284.
  19. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Moonen M, Penicka M, **Ozyigit T**, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Rosca M, Calin A,

- Magne J, Cosyns B, Marchetta S, Donal E, Habib G, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 May 1;18(8):833-840. doi: 10.1093/ehjci/jex140.
20. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, **Ozyigit T**, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Marchetta S, Nchimi A, Rosca M, Calin A, Moonen M, Cimino S, Magne J, Cosyns B, Galli E, Donal E, Habib G, Esposito R, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Feb 23. doi: 10.1093/ehjci/jeu018.
21. Karadag B, **Ozyigit T**, Serindag Z, Ilhan A, Ozben B. Blood pressure profile is associated with microalbuminuria and retinopathy in hypertensive nondiabetic patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 Mar;130(5-6):204-210.
22. Sugimoto T, Robinet S, Dulgheru R, Bernard A, Ilardi F, Contu L, Addetia K, Caballero L, Kacharava G, Athanassopoulos GD, Barone D, Baroni M, Cardim N, Hagendorff A, Hristova K, Lopez T, de la Morena G, Popescu BA, Penicka M, **Ozyigit T**, Rodrigo Carbonero JD, van de Veire N, Von Bardeleben RS, Vinereanu D, Zamorano JL, Go YY, Marchetta S, Nchimi A, Rosca M, Calin A, Moonen M, Cimino S, Magne J, Cosyns B, Galli E, Donal E, Habib G, Esposito R, Galderisi M, Badano LP, Lang RM, Lancellotti P; NORRE Study . Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):630-638.

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Akordiyon çalmak, fotoğraf çekmek.