T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANADOLU KUZEY HASTANELER BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

18-55 YAŞ ARASI İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIK GEÇİREN DİYABET TANISI OLMAYAN HASTALARDA İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROMUN ROLÜ

DR. AHMET DEMİR

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI:

UZM. DR. REYHAN SÜRMELİ
DOÇ. DR. AYŞE DESTÎNÂ YALÇIN

İSTANBUL – 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve bilgilerinden istifade imkanı bulduğum, bilimselliğini ve girişimciliğini örnek olarak aldığım, yanında yetişmiş olmaktan gurur duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Doç.Dr. Ayşe Destînâ Yalçın'a;

Bu tezin hazırlanmasında bilgi ve birikiminden istifade ettiğim, desteğini aldığım başasistanım Uzm. Dr. Reyhan Sürmeli' ye;

Bu tezin ortaya çıkmasında desteklerini esirgemeyen hastanemiz Dahiliye Kliniği Şefi değerli hocam Prof.Dr. Sema Basat'a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, uzmanlık eğitimimde bana bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı veren değerli başasistanım Doç.Dr. Zeynep Aydın Özemir ve tüm uzman doktor arkadaşlarıma;

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım, her aşamasında değerli desteklerini gördüğüm sevgili asistan doktor arkadaşlarıma;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimiz hemşire ve personeline;

Zamanını ve desteğini esirgemeyen, bana sabır gösteren, her anımda yanımda olan biricik yoldaşım, eşim Merve Hodo Demir' e;

Sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ahmet Demir

ÖZET

AMAÇ

Çalışmamızda iskemik inmenin daha seyrek olarak görüldüğü 55 yaş altı hasta grubunda etyolojik olarak TOAST sınıflamasına göre nedeni belirlenemeyen iskemik inme olarak kabul edilen ve diyabetes mellitus tanı kriterlerini doldurmayan hastalarda metabolik sendrom ve onun önemli bir komponenti olan insülin direncinin sıklığı araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya hasta grubu olarak Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesine Nöroloji Kliniğine Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran iskemik inme tanısı alan 18-55 yaş aralığındaki, sigara, alkol, madde ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tetkikler sonrasında kardiyo-emboli odağı, karotis stenozu, diseksiyonu ve vaskülitik bir neden tespit edilmeyen, MR beyin görüntülemesi ile laküner iskemi tanısı dışlanan ve DM tanısı olmayan 30 hasta ve kontrol grubu olarak; Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesine İç Hastalıkları Kliniği' ne rutin kontrol için başvuran; özgeçmişinde tanı aldığı herhangi bir hastalığı olmayan, sigara, alkol, madde ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tetkikleri sonrasında DM tanısı olmayan 15 kişi dahil edilmiştir. İki grup metabolik sendrom ve insülin direnci tanıları açısından karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 46,6 (±7,5), kontrol grubunun ise 42,7 (±6,6) idi. Hasta grubunun %76,6' sı erkek (n=23), %23,4' ü kadın (n=7) iken kontrol grubunun %26,6' sı erkek (n=4), %74,4' ü kadın (n=11) idi.

İskemik inmenin lokalizasyonu için yapılan Bamford sınıflamasına göre hasta grubunda TACI %10 (n=3), PACI %43,3 (n=13) ve POCI %46,7 (n=14) oranında saptandı. Bamford sınıflamasına göre herhangi bir grup ile metabolik sendrom arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hasta grubunun ortalama BKİ 29,1 (±4,1) kg/m2 iken kontrol grubunun 27,8 (±4,2) kg/m2 idi. Hasta grubunun ortalama bel çevresi 102,9 (±9,2) cm iken kontrol

grubunun ortalama bel çevresi 92,9 (±10,5) cm idi. Hasta grubunun %83,3' ünde (n=25) metabolik sendrom tanısı tespit edilirken kontrol grubunun %33,3' ünde (n=5) metabolik sendrom tanısı vardı. Hasta grubunun %26,7' sinde (n=8) insülin direnci saptanırken kontrol grubunun %20' sinde (n=3) tespit edildi.

İstatiksel olarak hasta grubu ile kontrol grubu arasında bel çevresi, metabolik sendrom, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, HbA1C, LDL ve HDL düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilirken BKİ, trigliserit, açlık glukozu, açlık insülini ve insülin direnci gibi diğer parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı.

SONUÇ

Bu çalışmada 18-55 yaş arası nedeni belirlenemeyen inme olarak sınıflanan DM tanısı olmayan grupta metabolik sendromun, aynı yaş aralığındaki sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha sık olduğu tespit edilirken metabolik sendromun önemli bir komponenti olan insulin direnci açısından ise kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından birisi bel çevresinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmış olduğu tespit edilirken BKİ açısından iki grup arasında anlamlı fark olmaması idi. Literatürde bu iki parametreyi iskemik inme riski açısından birbiriyle karşılaştıran bir çalışma yoktur. Sonuç olarak artmış bel çevresi ölçümünün iskemik inme açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görebilmesi için geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: İskemik inme, metabolik sendrom, insülin direnci

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

INTRODUCTION AND AIM

The aim of this study was to evaluate the incidence of metabolic syndrome and its important component insulin resistance, in non-diabetic patients under 55 years of age who suffered from ischemic stroke and whose etiologic factor was not identified according to TOAST.

MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study was carried out at the Neurology Clinic of Umraniye Training and Research Hospital between June 2015-June 2016. Thirty non-diabetic non-smokers without drug or alcohol usage in whom cardioembolism, carotis stenosis, dissection, vasculitis and lacunar stroke were all excluded with appropriate methods and laboratory investigations were included in the study. The control group composed of 15 non-diabetic healthy nonsmokers without alcohol or drug usage who were admitted to the outpatient clinic of Internal Medicine Department of Umraniye Training and Research Hospital.

RESULTS

The mean age of the patient group was 46,6 ± 7,5 and the control group was 42,7 ± 6,6. In the patient group, 76,6 % were male (n=23) and 23,4 % female (n=7) and in control group 26,6 % were male (n=4) and 74.4 % female (n =11). TACI was found in 10 % (n=3), PACI in 43,3 % (n=13) and POCI in 46,7 % (n=14) in terms of location of ischemic lesion according to Bamford classification. There was no remarkable difference between the patients with and without metabolic syndrome. The mean BMI of the patient group was 29,1 ± 4,1 kg/m^2 while that of the control group was 27,8 ± 4,2 kg/m^2. The average waist circumference of the patient group was 102,9 ± 9,2 cm while the average waist circumference of the control group was 92,9 ± 10,5 cm. Metabolic syndrome was detected in 83,3 % (n=25) in the patient group and 33.3 % (n=5) in the control group. Insulin resistance was detected in 26.7 % (n=8) in the patient group and 20 % (n=3) in the control group. There was statistically significant difference in terms of waist circumference, metabolic syndrome, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1C, LDL and HDL

levels between the patient group and control group but not in other parameters such as BMI, triglyceride, fasting glucose, fasting insulin and insulin resistance.

CONCLUSION

The frequency of metabolic syndrome in the patient group composed of non-diabetic people with age range between 18-55 who suffered from ischemic stroke without any identified etiology was significantly higher than the control group with similar age. However, there was no difference in terms of insulin resistance between the two groups. One of the most striking result of our study was the important difference of waist circumference of both groups in favour of the patients. Nonetheless, from the standpoint of BMI there was no difference between both groups. There is no study comparing these two parameters as a risk factor for ischemic stroke in the literature. Overall, we concluded that further studies with larger groups are required fort the acceptance of increased waist circumference as an independent risk factor for ischemic stroke.

Keywords: Ischemic stroke, metabolic syndrome, insulin resistance

İçindekiler

1 GİRİŞ VE AMAÇ ……. 1

2 GENEL BİLGİLER……..... 2

2.1 SEREBROVASKÜLER HASTALIK ……. 2

2.1.1 Epidemiyoloji……. 2

2.1.2 Sınıflandırma…….. 3

2.2 İSKEMİK İNME…….. 5

2.2.1 İskemik İnme Sınıflandırması…… 6

2.2.2 İskemik İnmelerde Risk Faktörleri……. 8

2.3 METABOLİK SENDROM…… 19

2.3.1 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi…… 19

2.3.2 Metabolik Sendrom Etyopatogenezi…… 20

2.3.3 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri…….. 21

2.3.4 Metabolik Sendrom Komponentleri……. 23

2.3.5 Klinik Değerlendirme……... 31

2.3.6 Metabolik Sendrom Tedavisi……... 31

3 MATERYAL VE METOD…….. 33

3.1 Klinik Değerlendirme……. 33

3.2 Laboratuar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi……... 33

3.3 Kardiyolojik Değerlendirme…….. 34

3.4 Görüntüleme Tetkikleri…….. 34

3.5 İstatiksel Değerlendirme……. 34

4 BULGULAR…… 35

4.1 Klinik Bulgular……... 35

4.2 Laboratuar Bulguları…….. 38

4.3 Görüntüleme Bulguları……..... 40

5 TARTIŞMA…….. 42

5.1 Klinik Bulguların Tartışılması…… 42

5.2 Laboratuar Bulgularının Tartışılması……. 43

6 KAYNAKÇA …….. 49

KISALTMALAR

SVH	Serebrovasküler hastalık
HT	HT
DM	Diyabetes Mellitus
MetS	Metabolik Sendrom
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
GİA	Geçici İskemik Atak
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
TİA	Trans İskemik Atak
TACI	Total anterior sirkülasyon infarktları
PACI	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
POCI	Posterior sirkülasyon infarktları
LACI	Laküner infarktlar
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	Serebral Otozomal Dominant Arteriyopati Subkortikal İnfarktlar ve Lökoensefalopati
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
AF	Atrial Fibrilasyon
MI	Miyokard Infarktüsü
CABG	Koroner Arter By-pass Greft
OAK	Oral Antikoagülanlar
ASA	Asetil Salisilik Asit
NVAF	Non Valvüler Atrial Fibrilasyon
YOAK	Yenikuşak Oral Anti Koagülanlar
USG	Ultrasonografi
HbA1c	Hemoglobin A 1c
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis
BKİ	Beden Kitle İndeksi
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
HTG	Hipertrigliseritemi
KAH	Koroner Arter Hastalığı

METSAR Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

PURE Prospective Urban Epidemiological Study

DSÖ Dünya Sağlık Örgütü

NCEP-ATP III National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel

IDF Uluslararası Diyabet Federasyonu

EDIC Epidemiology of Diabetes İnterventions and Complications Trail

TURDEP Türk Diyabet Çalışması

JNV VII Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII

RAS Retiküler Aktivatör Sistem

A II Anjiyotensin II

ARB Anjiotensin Reseptör Bloker

PPAR Peroxsome Proliferator-Activated Receptor

PAI-1 Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1

NO Nitrik Oksit

t-PA Doku plazminojen aktivatörü

NIHSS The National Institutes of Health Stroke Scale

1 GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, dünya genelinde ikinci en sık ölüm nedeni iken özürlülüğe neden olan en sık üçüncü sebeptir (1). Amerika Birleşik Devletleri de dahil olmak üzere yüksek gelirli ülkelerde insidansı azalırken düşük gelirli ülkelerde artmaktadır (2).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre inmenin insidansı 55-64 yaş arasında binde 1.7-3.6, 64-74 yaş arasında binde 5-9 ve 75 yaşın üstünde binde 14-19 olarak bulunmuştur (3). İskemik inme 45 yaşın altında görüldüğünde genç iskemik inme olarak adlandırılır ve insidansı yüz binde 3,4-11,4/100,000 arasındadır (4,5).

Türkiye'de ülke genelini kapsayan bir çalışma olmamakla beraber, Türk Çok Merkezli Strok Çalışması sonuçlarına göre (1996) her yıl 125000 yeni beyin damar hastalığı olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir. Mortalite oranı ise %24 olarak verilmektedir (6). Bu durumda özürlülüğe neden olması, sıklığı ve yüksek mortalite oranı olan inme için risk faktörlerinin belirlenmesi ve koruyucu hekimlik uygulamaları önem kazanmaktadır.

Serebrovasküler hastalık (SVH) gelişiminde hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM) , kalp hastalığı, dislipidemi, sigara kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörleri rol oynamaktadır (7,8).

Serebrovasküler ve kardiyovasküler patolojilerde önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilen metabolik sendrom sistemik bir inflamatuar süreçtir (9). Metabolik sendromun (MetS) etyolojisi obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) olarak üç kategoride incelenebilir (10). MetS' u oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, HT, obezite) hepsinin temelinde insülin direncinin rolü bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve insülin direnci endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak klinikte koroner arter hastalığı, inme ve periferik damar hastalığı gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (11).

Bu çalışmamızda kardiyo embolik etiyoloji ileri tetkiklerle dışlanan, DM tanı kriterlerini doldurmayan iskemik SVH' ın daha seyrek olarak görüldüğü 55 yaş altı hasta grubunda, tromboza eğilim yaratması nedeniyle MetS ve onun bir komponenti olan insülin direncinin iskemik inmede etyolojik rolünü araştırmayı amaçladık.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 SEREBROVASKÜLER HASTALIK

Serebrovasküler hastalık (SVH), beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskemi veya kanama nedeniyle etkilendiği ve veya beyni besleyen damarın patolojik bir süreç ile doğrudan tutulduğu tüm hastalıkları kapsar (12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; "hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümle sonuçlanması" olarak tanımlar (13). Buna karşın 24 saatten kısa süren bu tür bir atak geçici iskemik inme (GİA) olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeye paralel olarak bu tanımlamalar da biraz değişmiştir. Semptomları 24 saatten az süren ancak manyetik rezonans görüntülenmesi (MRG)' inde lezyonu tespit edilen hastalar inme grubuna dahil edilmiştir.

SVH' larda patolojik süreç, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombüs ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya diğer kan içeriğindeki değişiklikler, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar, gibi durumlarda gelişir (14,15).

2.1.1 Epidemiyoloji

İnme, Amerika Birleşik Devletleri' nde kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sıradaki ölüm nedenidir. Altmışbeş yaş üstü nüfusta ise dünyada kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir. Sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise birinci sırada yer alır (1,2).

2.1.1.1 İnme insidansı:

İnsidans belirli bir zaman periyodunda bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularını ifade eder. İnsidans araştırılırken ideal kriterler belirlenmelidir. İnme insidansını belirlemek için ideal kriterler Malgrem ve arkadaşları tarafından;' inmenin tanımı iyi yapılmalı, popülasyonun tümü araştırılmalı, inmenin kayıtları iyi tutulmalı, ilk atak olanlar seçilmeli ve yaşlara göre incelenmelidir' şeklinde ifade edilmiştir (16).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre inmenin insidansı 55-64 yaş arasında binde 1.7-3.6, 65-74 yaş arasında binde 5-9 ve 75 yaşın üstünde binde 14-19 olarak bulunmuştur (3). İskemik inme 45 yaşın altında görüldüğünde genç iskemik inme olarak adlandırılır ve insidansı yüz binde 3,4-11,4/100,000 arasında bulunmuştur (4,5). Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmakta, 85 yaştan sonra bu oran tersine dönmektedir (17). Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (18).

2.1.1.2 İnme prevelansı:

Prevelans; belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen orandır. Bu oran inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000 dir (19,20).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselme olduğunu göstermektedir. Bu oran intraserebral kanamalar sonrasında daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve primer korumaya yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır (21**).**

2.1.2 Sınıflandırma

SVH'lar birçok klinik antite ile prezente olup klinik sınıflandırması Tablo 1 de gösterilmiştir. **(Tablo 1**)

Tablo 1

Serebrovasküler Hastalıklarda Klinik Sınıflaması
A. Asemptomatik SVH
B. Fokal beyin Disfonksiyonu ile giden SVH 1. Geçici iskemik ataklar (GİA) 2. İnme a. İskemik inme b. Kanayıcı inme
C. Vasküler demans
D. Hipertansif ensefalopati

Asemptomatik SVH terimi vasküler hastalığa bağlı olarak gelişen serebral veya retinal semptomları olmayan hastaları içermektedir. Bu kategoriye örnek olarak çeşitli görüntüleme metodları ile saptanabilen asemptomatik beyin infarktları veya boyunda beyni sulayan arterlerin asemptomatik olarak daralma veya tıkanmaları verilebilir.

Geçici iskemik ataklar (GİA)-" transient" iskemik ataklar (TİA)- terimi iskemiye bağlı olduğu düşünülen, genellikle belli bir damar alanına lokalize edilebilen, görüntüleme yöntemleri ile iskeminin saptanmadığı, kısa (tanım gereği maksimum 24 saat), fokal serebral fonksiyon kaybı epizodlarını ifade eden bir klinik tablodur.

İnme nedeniyle komaya giren ve subaraknoid kanama geçiren hastalarda fonksiyon kaybı global olabilir. Bu hastalarda semptomlar 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonuçlanabilir. Tablonun ağırlığı, tam düzelme, kısmen düzelme, maluliyet ve ölüm olasılıklarını içerecek şekilde değişkenlik gösterir. Hafif iskemik inmeler ve GİA etyopatoloji, prognoz ve tedavi açılarından benzerlik gösterirler. Bu nedenle bu iki klinik tabloyu birbirinin devamı gibi ele almak daha doğrudur. Hem GİA, hem de inme tanımında anahtar özellik ani yerleşen nonvasküler alternatif bir patoloji ile açıklanamayan fokal nörolojik defisit bulgularının varlığıdır (21).

Vasküler demans; iskemik ya da kanayıcı inme veya çok sayıda kortikal infarkt, stratejik lokalizasyonlu az sayıda infarkt veya yaygın, birden fazla

subkortikal tutulum gibi iskemik-hipoksik beyin lezyonları sonucu gelişen, günlük yaşam aktivitelerini bozacak seviyede ağır kognitif tutulum ile karakterize bir demans tablosu olarak tanımlanır.

Hipertansif ensefalopati sendromu, kronik HT tanısı olan hastalarda, kan basıncının hızla yükselmesi ile birlikte başağrısı, bilinç bozukluğu, epileptik nöbetler ve bazen geçici nörolojik defisitler ile karakterize bir tablodur.

Tüm inmelerin %80-85'ini serebral infarkt, %10-15'ini intraserebral hematom, %6-8'ini subaraknoid kanama oluşturur. Ege Üniversitesi'nde yapılan çalışmada ülkemizde tüm inmelerin %77'sinin iskemik nedenli olduğu saptanmış olup, bunun da %37'sinin ateroskleroza bağlı olduğu tespit edilmiştir. İskemik inmeler için ortalama yaş 63 ± 12 dir (22). İskemik inmelerde aterosklerozun rolü %27-43' tür (23). Laküner infarkların sıklığı %13-20 arasında değişmekte olup kardiyak kökenli inmelerin sıklığı %22-33 arasındadır.

2.2 İSKEMİK İNME

Beyin dokusunun iskemiye toleransı çok sınırlıdır. Beyini besleyen bütün damarlarda kan akımı kesildiği zaman, iskemiye hassas bölgelerde 6-8 dakika içerisinde kalıcı hasar meydana gelir. Normal kortikal kan akımı dakikada 45-60 ml/100gr beyin dokusu civarındadır. Bu değerin yirmi mililitreye kadar düşmesi bilinç kaybına yol açsa da serebral otoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi sonucu bir süre daha hücre ölümüne neden olmadan tolere edilebilir. Onsekiz mililitreye düzeyinde ise iyonik hemostazis tehlikeye girer nöronlar anaerobik metabolizmada çalışır. On mililitre ve altındaki değerlerde hücre membran bütünlüğü bozulup kalsiyumun hücre içine hızlı geçişi gerçekleşir. Kalsiyum; proteaz, kinaz, endonükleaz ve
fosfolipaz gibi birçok katabolik enzimin aktivasyonuna neden olurken,
mitokondriyumlarda şişme ve fonksiyon bozukluğuna yol açarak hücrenin enerji kaynağını bozar. Ayrıca oluşan serbest oksijen radikalleri, nitrik oksit ve peroksi nitrit çeşitli yollarla apopitotik ve nekrotik hücre ölümüne katkıda bulunur hücre hasarı oluşur (24).

İnsan beyninde bir damar tıkandığı zaman, sınırlı bir bölgede kan akımı

kritik seviyenin altına düşer ve iskemik çekirdek adı verilen alanda doku nekrozu gelişir. İskemik çekirdeği çevreleyen bölgelerden perifere doğru gidildikçe artış gösteren ve kollateral damar sistemleri tarafından beslenen farklı kan akımı kuşakları mevcuttur. İskemik stres altındaki bu alanlarda henüz infarkt meydana gelmemiştir. Kan akımının azaldığı fakat kalıcı hasarın henüz meydana gelmediği kurtarılabilir beyin bölgesine penumbra adı verilir ve bu doku günümüzdeki tedavi yaklaşımlarının temel hedefini oluşturur (24).

2.2.1 İskemik İnme Sınıflandırması

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozun yanı sıra, ikincil koruma açısından çok önemlidir. Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak aşağıdaki sınıflandırmayı yapmışlardır (14).

1- Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)

2- Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)

3- Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

4- Laküner infarktlar (LACI)

1993 yılında TOAST " Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" çalışmasında kullanılan sınıflandırma klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer vermiştir (15). **(Tablo 2)**

Tablo 2

TOAST Sınıflaması
1- Büyük arter aterosklerozu (Tromboz veya Emboli)
2- Kardiyoembolizm
3- Küçük damar oklüzyonu (Lakün)
4- Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5- Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

Büyük arter aterosklerozu: Tüm iskemik inmelerin %50 'sini oluşturur. Bu grup sıklıkla ekstrakranial ve daha nadir olmak üzere intrakranial damarlarda ve

bunların bifurkasyon bölgelerinde oluşan aterom plaklarının rüptürü ve sonrasında gelişen tromboza bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tabloda proksimal arterin %70 - 80 ve üzerindeki darlıkları sözkonusudur. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçalar arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkayabilir. Bu gruptaki hastaların öz geçmişinde sıklıkla 15 dakika ile 1 saat arasında süren GİA ve intermittant kladikasyo öyküsü bulunur. Karotis üfürümü ve distal nabızların alınamaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle distal embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. İnmenin büyük arter aterosklerozuna bağlı olduğunu söyleyebilmek için kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve kranial MR 'da bir arter alanına uyan infarkt çapının 1,5 cm'den büyük olması, dopler ultasonografi ve anjiyografide semptoma neden olan damarda, %50'den fazla stenoz veya oklüzyon tespit edilmesi gerekmektedir.

Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturur. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, yüksek riskli ve orta riskli olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. Akut maksimal defisit; multipl damar alanlarında GİA veya infarkt; izole afazi, izole homonim hemianopsi gibi kortikal dal oklüzyonlarını düşündüren tablolar; görüntüleme yöntemleri ile hemorajik infarkt görülmesi; sistemik embolizasyon; inme semptomları ile birlikte başağrısı ve epileptik nöbet gibi özelliklerin kardiyoembolik infarktlarda daha sık görüldüğü bildirilmekle birlikte bunların hiçbiri kardiyak emboliye bağlı infarktları kesin olarak aterotrombotik infarktlardan ayırmaya yetmez. Kardiyoembolik beyin infarktı tanısının temeli, kardiyak emboli kaynağının gösterilmesi ve diğer inme nedenlerinin dışlanmış olmasına (kliniko-radyolojik olarak nonlaküner infarkt, büyük damarlara ait anlamlı aterosklerotik darlık bulgusu yok) dayanır.

Küçük arter oklüzyonu (Laküner enfarkt) : Tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturan gruptur. Laküner infarkt terimi, patolojik bir tanım olmasına karşın, sıklıkla küçük, derin, penetran arterlerin tutulumu sonucu oluşan küçük lezyonlara ait bir klinik kategori olarak kullanılır. Bu arterler ana dallardan 90 derecelik bir açıyla çıkar ve hemisferin derin beyaz ve gri maddelerini (lentikülostriat arterler gibi) ve beyin sapını sularlar. Kollateral olanakları kötü olan bu arterlerden birinde kan akımının durması, o arterin sınırlı sulama alanında infarkta yol açar.

Zamanla normal doku ile çevrelenmiş, içi sıvı dolu lakün (gölcük) adı verilen bir kavite oluşur. Laküner infarkt tanısının temelini klinik olarak klasik laküner sendromlardan birinin (pür motor hemiparez, ataksik hemiparez, sensorimotor inme, pür duysal inme) varlığı; negatif BT/MR görüntülemeleri ya da BT/MR ile 15 mm'den küçük, derin infarkt görülmesi; ve diğer iskemik inme nedenlerinin (büyük damar aterosklerozu, kardiyak emboli kaynağı) dışlanmış olması oluşturmaktadır.

Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme : Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azını oluştururlar. Anjiyografi, leptomeningeal biopsi ve ayrıntlı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Bu grupta santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, serebral otozomal dominant arteriyopati subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati (CADASIL) ve serebral amiloid anjiyopati, konjenital damar hastalıkları, mitokondrial hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır.

Nedeni belirlenemeyen iskemik inme : Bu grup yapılan tetkiklere rağmen sebebi bulunamayan ve yeterli tetkik edilemeyen vakaları kapsar. Ayrıca birden fazla etyolojik neden bulunan ve vakalar bu grupta değerlendirilir.

2.2.2 İskemik İnmelerde Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarla iskemik inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin saptanması sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından büyük önem taşımaktadır. Aterogenez ve aterotrombotik komplikasyonları artıran risk faktörleri ile iskemik inme risk faktörleri büyük ölçüde örtüşmektedir. İskemik inme risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir. **(Tablo 3)**

Tablo 3

İskemik İnme Risk Faktörleri	
Değiştirilemeyen risk faktörleri	**1.** Yaş **2.** Cinsiyet **3.** Irk **4.** Aile öyküsü
Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri	**1.** Hipertansiyon **2.** Kardiyovasküler hastalıklar (atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalığı, sol ventrikül disfonksiyonu, valvüler hastalıklar, sol ventriküler trombüs, atrial septal defekt, kalp yetmezliği) **3.** Dislipidemi **4.** Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı **5.** Sigara **6.** Asemptomatik karotis stenozu **7.** Orak hücreli anemi **8.** Obezite, diyet ve beslenme alışkanlığı **9.** Fiziksel inaktivite **10.** Postmenopozal hormon tedavisi
Kesinleşmemiş değiştirilebilir risk faktörleri	**1.** Metabolik sendrom **2.** Alkol kullanımı **3.** Hiperhomosisteinemi **4.** İlaç, madde kullanımı ve bağımlılığı **5.** Oral kontraseptif kullanımı **6.** Hiperkoagülabilite (antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, aktive protein C direnci, protrombin G20210A mutasyonu, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) mutasyonu) **7.** Enfeksiyöz ve inflamatuvar süreçler (periodontal hastalık, klamidya pnömoni, sitomegalovirus, helicobacter pylori CagA seropozitifliği, sitomegalavirüs, akut infeksiyonlar, yüksek hs-CRP) **8.** Migren **9.** Uykuda solunum bozuklukları **10.** Lipoprotein (a) yüksekliği

2.2.2.1 Değiştirilemeyen Risk Faktörleri :

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riski artmaktadır. Özellikle erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmak önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Cinsiyet: İnme erkeklerde kadınlara göre daha sık görülse de kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir. Fakat 35-44 yaş arası ve 85 yaş sonrasında kadınlarda inme insidansı erkeklere göre daha fazladır. Burada gebelik ve oral kontraseptif kullanımı riski arttırırken ileri yaşta ise erkeklerin kardiyovasküler hastalık nedeniyle daha erken yaşta ölümü neden olarak gösterilmektedir.

Irk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme sıklığı daha fazladır.

Aile öyküsü: Burada benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler rol oynamaktadır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir.

2.2.2.2 Değiştirilebilir Risk Faktörleri

2.2.2.2.1 Kesinleşmiş Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Erişkinlerde (>18 yaş) hekim tarafından yapılan standart ölçüm ile sistolik kan basıncı ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥90 mmHg olması HT olarak tanımlanmaktadır.

HT en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve global bir halk sağlığı sorunudur. HT; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm ve yeti yitimi gibi durumlarla ilişkili olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır. Bununla birlikte HT önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Yüksek tansiyonu olanların %95'i primer (esansiyel) HT olup %5'inde parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder HT mevcuttur. HT komplikasyonları dünyada her yıl 9.4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden HT sorumludur. Erişkinde HT prevalansı %35-46 arasında bildirilmektedir. Türkiye'de ise erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda HT prevalansı %31.8 (kadınlarda

%36.1, erkeklerde %27.5) olarak, 4 yıllık insidans hızı ise %21.4 (>65 yaşta %43.3) olarak belirlenmiştir. HT prevalansının yüksekliğinin toplumlarda yaşlı nüfusun artışı, obezitenin artışı ve diyette tuz alımının fazlalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

HT, hem serebral infarktüs hem de intrakraniyal kanama için majör bir risk faktörüdür (26). Kan basıncı ve inme riski arasında sürekli, kademeli ve tutarlı bir ilişki vardır. Kan basıncı arttıkça, hipertansif aralıkta olmasa bile, inme riski de artar (27). İskemik ve hemorajik inmeyi önlemenin en etkili stratejisi HT tedavisidir. Farmakolojik HT tedavisinin; inme ve kan basıncı ile ilişkili diğer organ hasarları olan kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı ve böbrek yetersizliğini önlediği bilinmektedir (28). Farklı antihipertansif ilaçlar ile yapılan çalışmalar, herhangi bir sınıfın inmeden korumada bir diğerine daha üstün olmadığını göstermiştir. Kan basıncının azaltılması, HT için kullanılan ilacın özelliğinden daha önemlidir. HT tedavisinin asıl amacı, hedeflenen kan basıncına ulaşmak ve bunu sürdürmektir (29). Tedavinin ilk ayı içinde hedef kan basıncına ulaşılamazsa, başlangıç ilacının dozu arttırılmalı ya da tedaviye bir diğeri eklenmelidir (30).

Kardiyovasküler hastalıklar: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise bu oran %35-40 'a kadar çıkmaktadır. Kalp hastalıklarında kardiyo-emboli riski, yüksek ve orta riskli gruplar olarak sınıflandırılır **(Tablo 4).**

Tablo 4

Yüksek riskli emboli kaynağı	Orta riskli emboli kaynağı
• Atriyal fibrilasyon ve paroksismal atriyal fibrilasyon • Romatolojik mitral ve aort kapak hastalıkları • Biyoprostetik ve mekanik kalp kapakları • Atriyal ve ventriküler trombüs • Hasta sinüs sendromu • Son 1 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü • Sürekli atriyal flutter • Ejeksiyon fraksiyonu %28'in altında olan kronik miyokard infarktüsü • Ejeksiyon fraksiyonu %30'un altında olan semptomatik konjestif kalp yetmezliği • Dilate kardiyomiyopati • Sistemik lupus (Libman-Sacks endokarditi), antifosfolipid sendromu, kanser(marantik endokardit) gibi hastalıklarda görülen fibröz nonbakteriyel endokardit • İnfektif endokardit • Papiller fibroelastoma • Sol atriyal miksoma • Geçirilmiş koroner arter bypass operasyonu	• Mitral anuler kalsifikasyon • Patent foramen ovale • Atriyal septal anevrizma • Patent foramen ovalenin eşlik ettiği atriyal septal anevrizma • Trombüsün eşlik etmediği sol ventriküler anevrizma • Çıkan aort veya proksimal arkta saptanan kompleks aterom

İskemik inmelerin %6-24'ünün atriyal fibrilasyon (AF)' li hastalarda görüldüğü, romatizmal kalp hastalığının eşlik ettiği valvüler AF'nin inme insidansını 17 kat arttırdığı, kardiyovasküler veya tirotoksikoz gibi sistemik hastalıklarla birlikte görülen non valvüler AF'nin inme insidansını 5 kat arttırdığı ileri sürülmektedir. Protez kalp kapağı olarak kullanılan mekanik kapaklar ömür boyu antikoagülan tedavi gerektirmektedir. Bir diğer protez kapak olan biyoprotez kapaklarda tromboemboli riski görece daha düşüktür (%1-2).

Miyokard Infarktüsü (MI) geçiren olgularda ilk 4 haftada embolik inme gelişme riski %3 olarak bulunmuştur. Trombüs en sık akut MI sonrası ilk 24 saat içinde gelişir. Geniş anterior MI' lar daha sık inmeye neden olurlar. İnfektif endokarditli hastaların %20-40'ında nörolojik komplikasyonlar gelişir. Bu komplikasyonların 2/3'ünü iskemik inmeler oluşturur. Mural trombüs oluşumu ve emboli açısından en riskli grup dilate kardiyomiyopatilerdir. Trombüs oluşumuna yol açan en önemli faktörler endokard yüzeyinin tutulması, ventriküler kasılmanın azalarak ejeksiyon fraksiyonun düşmesi, trombosit ve koagülasyon sisteminin aktive olmasıdır.

Framingham Heart çalışmasında akut MI sonrası 6 yıl içerisinde inme gelişme riskinin erkeklerde %8, kadınlarda %11 olduğu gözlenmiştir. İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter by-pass greft (CABG) uygulanan hastalarda perioperatif inme riski %1-7'dir. Fakat geçirilmiş inme öyküsü, yaş, DM ve AF bu riski arttırmaktadır.

AF, kardiyak valvüler hastalık yokluğunda bile iskemik inme riskini 4-5 kat arttırmaktadır. Bunun sol atrium apendiksinde staz nedeniyle oluşan trombüs embolisinden kaynaklandığı ortaya konmuştur (31). AF'de yaş ile birlikte inme sıklığı da artış göstermektedir (32). AF'ye bağlı inmenin mortalitesi ve morbiditesi daha yüksektir (33). Paroksismal AF ile kalıcı AF arasında inme riski açısından fark yoktur (34).

Günlük uygulamadaki en sık inme risk faktörlerini kapsayan CHA2DS2-VASc tromboemboli riski skorlama sistemleridir (konjestif kalp yetersizliği/sol ventriküler disfonksiyon, HT, ≥75 yaş [2 puan], diyabet, inme [2 puan], damar hastalığı, 65-74 yaş ve cinsiyet [kadın] bileşenlerinden oluşur) ve birçok kohortta validasyonu yapılmıştır (35). Tedavi kararı verilirken antikoagülasyon tedavisinin

komplikasyonu olan intrakraniyal kanamayı da içeren majör kanama riski, inme riskine karşı göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel kılavuzların tümü kanama riskini değerlendirmek için HAS-BLED skorunu (HT, anormal böbrek/karaciğer fonksiyonu, inme, kanama öyküsü veya eğilimi, INR değişkenliği, yaşlı olma [>65 yaş veya zayıflık, vb.] ve eş zamanlı ilaç/alkol kullanımı) önermektedir (36). HAS-BLED skoru 3 ve üzerinde olan hastalar düzenli olarak gözden geçirilmeli ve değiştirilebilir kanama risk faktörleri düzeltilmelidir. HAS-BLED skoru AF'li hastalarda Oral Antikoagülan (OAK) tedavisini kesmek için değil, düzeltilebilir kanama risk faktörlerini değerlendirmek için kullanılmalıdır. AF'de Asetil Salisilik Asit (ASA) ile etkili inme korumasına dair kanıtlar zayıftır ve AF'ye bağlı inme profilaksisinde antiagregan ilaç kullanımı (ASA ve klopidogrel kombinasyonu veya daha az etkili olan fakat kanama riski daha az olan ASA monoterapisi) yalnızca OAK kullanımını reddeden hastalarla sınırlı tutulmalıdır (29). Uygun dozda warfarin tedavisi genel kabul gören tedavidir. Hedef INR düzeyi 2-3 arasında tutulduğunda AF'a bağlı inmeyi %64 oranında azaltır (37). Warfarin dışında 3 adet yeni OAK kullanıma sunulmuştur. Vitamin K antagonisti ile yapılan oral antikoagülasyona göre daha iyi etkinlik, güvenlilik ve tedavi uyumu sağlamaktadırlar. Bu nedenle Non-Valvüler Atrial Fibrilasyon (NVAF)' lu hastalarda, OAK önerilen durumlarda Yeni Oral Antikoagülanlar (YOAK)'lardan biri (direkt trombin inhibitörü dabigatran veya oral faktör Xa inhibitörleri rivaroksaban ve apiksaban) tercih edilebilir (29, 38, 39).

Dislipidemi: Dislipidemi; lipoproteinlerin sayısal fazlalığı ya da eksikliği ile işlevsel bozukluklarını tanımlayan bir kavramdır.

Yapılan çalışmaların çoğunda yüksek kolesterol düzeyleri ile artmış iskemik inme riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Genel olarak, epidemiyolojik çalışmalar yüksek total kolesterol düzeylerinin artmış iskemik inme riski ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca kolesterol düzeyleri ile karotis arter aterosklerozu arasında da ilişki bulunmuştur. Serum kolesterol düzeyleri 240-279 mg/dl arasında inme riski 1.8 kat, 280 mg ve üzerinde ise 2.6 kat artmış olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri ve inme arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HDL kolesterolün 35 mg/dl altında olması ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. HDL kolesterol düşüklüğüyle birlikte trigliserit yüksekliği,

kardiyovasküler olay sıklığını arttırmaktadır (40). Fakat trigliseridler ile iskemik inme ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmaların sonuçları çelişkilidir (29).

Honolulu Heart program çalışmasında kolesterol seviyesindeki artışın hem koroner arter hastalığı hem de tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Ekstrakranial dopler ultrasonografi (USG) kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol düzeylerinde yükseklik ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır.

Antilipidemik statinlerin, yapılan çalışmalarda iskemik inme riskini % 32-50 arasında azalttığı gösterilmiştir (41). Statin dışı lipid modifiye edici ajanların iskemik inme riski üzerindeki etkisi belirsizdir. Bu ajanlarda olan niasin, HDL kolesterol seviyesini artırır ve plazma lipoprotein(a) seviyesini düşürür. Fibrik asit deriveleri (gemfibrozil, fenofibrat ve bezafibrat) ise trigliserid seviyesini düşürür ve HDL kolesterol seviyesini arttırır (42).

Diyabetes mellitus (DM), hiperinsülinemi ve glukoz intoleransı: DM tanısı olan hastalarda insülin direncinden dolayı plazma insülin düzeyi artmıştır. Bu yüzden bu hastalarda ateroskleroza duyarlılık vardır ve özellikle proaterojenik risk faktörlerinin (HT ve hiperlipidemi gibi) sıklığı artmıştır (29). Diyabetin iskemik inme riskini 1,8 ile 6 kat oranında bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (43). İskemik inme geçiren DM' li hastaların, diyabeti olmayan iskemik inmeli hastalara göre daha genç olduğu ve HT, MI, yüksek kolesterol düzeylerine daha yatkın oldukları gösterilmiştir (44). Diyabetik hastalarda inme riski düşürülebilir. Amerikan Diyabet Birliği tip 2 DM'li hastalarda uzun dönem mikroanjiyopatik komplikasyonlara karşı hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin %7'nin altında tutulmasını önermektedir (45). DM ve HT tanılarının birlikte olduğu hastalarda daha agresif kan basıncı tedavisi inme sıklığını azaltmaktadır. İnmenin primer korunmasında, ek risk faktörü olan DM'li hastalarda, statin tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (46).

Sigara: Sigara kullanımı, inme risk faktörlerine ilişkin çok değişkenli analizlerin tümünde, iskemik inme riskini yaklaşık 2 katına çıkaran güçlü bir risk faktörü olarak saptanmıştır (29). Sigara içimi ile birlikte oral kontraseptiflerin kullanımı iskemik inme riskini 7.2 katına çıkartmaktadır (47). Sigara içilmesinin

erken dönemde aterosklerotik damarlarda trombüs oluşumu, geç dönemde de ateroskleroz üzerine olumsuz etkileri vardır.

Asemptomatik karotis stenozu: Semptom oluşturmayan %50'den fazla karotis darlığı sıklığı 65 yaş üzeri erkeklerde %7-10 iken kadınlarda %5-7'dir (48). Yapılan çalışmalarda, %50-99 asemptomatik darlık bulunan hastalarda yıllık aynı taraflı inme geçirme riski %1-3.4 olarak saptanmıştır. Stenozun derecesi arttıkça inme riski de artar (49). Bu riski eşlik eden HT, DM veya koroner kalp hastalığı varlığı daha da arttırmaktadır. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışması sonuçlarına göre, endarterektomi yapılanlarda, medikal tedavi almakta olanlara kıyasla 5 yıllık mutlak risk azalması %5.9 olarak tespit edilmiştir. Bundan dolayı, %60-99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olanlara, komplikasyon oranının %3'ün altında olduğu merkezlerde girişim önerilmektedir (50).

Orak hücreli anemi: Otozomal resesif geçişli bir hastalık olan orak hücreli anemi hastalarında inme prevelansı %11'dir (51).

Obezite, diyet ve beslenme alışkanlığı: En basit tanımı ile obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Ortalama vücut ağırlığına sahip erkeklerde vücut yağı %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite, aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Dünya sağlık örgütü, fazla kiloluluk ve obezite tanımını beden kitle indeksine [BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m2)] dayanarak yapmaktadır. Buna göre; fazla kiloluluk: BKİ = 25.0-29.9 kg/m2 ve obezite: BKİ ≥30 kg/m2 olarak kabul edilmektedir.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD)'in 2016 yılında yayınladığı 'Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu' verilerine göre BKİ ≥27 kg/m2 olması ve de 18 yaşından sonra kilo almış olmanın iskemik inme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir. BKİ <21kg/m2 olmasına göre rölatif risk 27-28.9 kg/m2 arasında 1.8, BKİ 29-31.9 kg/m2 arasında olanlarda 1.9 ve BKİ ≥32 kg/m2 olanlarda ise 2.4 tür.

Obezite ile birlikte HT, hiperlipidemi ve hipergliseminin varlığı tüm vasküler hastalıklarda olduğu gibi inmede de riski arttırmaktadır (52). Obezite tipinin de, özellikle santral obezite ve abdominal yağ birikiminin önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Fiziksel inaktivite: Her gün yapılan ve en az 30 dakika süren düzenli fiziksel aktivite ile kardiyovasküler olay riski belirgin derecede azalmaktadır. Ayrıca buna ek olarak yapılan diyet alışkanlıklarında değişiklik, kilo verme ve sigarayı bırakma inme riskini daha da azaltır (53, 54).

Postmenapozal hormon replasman tedavisi: Framingham çalışmasında hormon replasman tedavisi yapılan kadınlarda aterotrombotik inme riski 2,6 olarak bulunmuş olmakla beraber daha sonra yapılan çalışmalarda bunu destekler veriler elde edilememiştir (55).

2.2.2.2.1 Kesinleşmemiş Değiştirilebilir Risk Faktörleri

Alkol kullanımı: Alkol kullanımının inme riski üzerindeki etkisi alınan alkolün miktarına bağlıdır (56). Günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini azalttığı tespit edilmesine rağmen daha yüksek miktarda alkol tüketiminin HT, hiperkoagülabilite ve kardiyak aritmi riskini arttırarak inme gelişmesine yol açabileceği düşünülmektedir (57).

Hiperhomosistinemi: Hiperhomosisteineminin aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar için modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (58). Homosistein yüksekliğinin kardiyovasküler riskten ziyade inme riski üzerine etkisinin daha güçlü olduğu bilinmektedir.

İlaç, madde kullanımı ve bağımlılığı: Madde kullanımına bağlı olarak her tipte inme görülebilmektedir. Yapılan sınırlı sayıdaki epidemiyolojik çalışmalarda inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Amfetamin ve psikostimülan ilaçlar vaskülite yol açarak inmeye neden olurlar. Kokain daha çok hemorajik inmeye neden olsada iskemik inmeye de yol açarak kognitif bozulma ve beyin atofisine neden olabilmektedir (59).

Oral kontraseptif kullanımı: 35 yaş üzeri kadınlarda inme gelişme riskini yaklaşık olarak 5 kat arttırmaktadır. Oral kontraseptifler, içerdikleri östrojen miktarı ile paralel olarak trombositler ve koagülasyon faktörlerini etkileyerek tromboza eğilimi artırırlar. Bu nedenle özellikle 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren

ilaçların daha düşük estradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok attırdığı bilinmekte olup ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir (60, 61).

Hiperkoagülabilite: Hiperkoagülabiliteye yol açan trombofililer; antikardiyolipin antikoru, lupus antikoagülanı, faktör V Leiden mutasyonu, protein C eksikliği, protein S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, aktive protein C direnci, protrombin G20210A mutasyonu, MTHFR mutasyonu şeklinde sınıflandırılabilirler. Bu patolojiler daha sık olarak venöz trombozlara yol açsa da iskemik inmelere de neden olabilirler (48). Özellikle pozitif antikardiyolipin, lupus antikoagülanları ve artmış trombosit agregasyonuna yol açan tabloların inme için risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar mevcuttur (62).

İnflamasyon: İntraselüler adezyon moleküllerinin aterosklerotik bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi, aynı zamanda değerlendirilen endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, bize akut inflamatuar cevabın, plak destabilizasyonu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (5). Aterosklerotik karotis plaklarında Klamidya pnömoni'nin tespit edilmesi yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir. Yapılan çalışmalarda iskemik inme geçiren hastalarda akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A düzeyi artmış olarak bulunmuştur (63). "Womans'Health" çalışmasında, infeksiyonun, aterosklerozu hızlandırdığını veya uygun bir çevre hazırladığını destekler nitelikte yüksek CRP düzeyi ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (64).

Migren: "Physicians Health Study" çalışması verilerinde migrenin iskemik inmede risk faktörü olduğu saptanmış olup auralı migrenlilerde bu riskin aurasız migrenlilere göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu risk ilerleyen yaşla birlikte azalmaktadır (48).

Uyku Solunum Bozuklukları: Obstrüktif uyku apnesi olanlarda inme riskinin arttığı son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (48).

2.3 METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayıp abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, HT ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (64). Metabolik sendrom ayrıca insulin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (65).

Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intorelansı, hiperinsülinemi, artmış VLDL, azalmış HDL düzeyleri ve HT' dan oluşan bulguların tümüne "Sendrom X" adını vermiştir (66). Vücut üst yarısı şişmanlığı, hipertrigliseridemi (HTG), glukoz intoleransı ve HT birlikteliği ölümcül dörtlü olarak adlandırılırken; insülin direnci buzdağının yüzeyde görünen kısmı olan şişmanlık, DM, HTG, HDL-K düşüklüğü, HT ve ateroskleroz birlikteliği ölümcül beşli; bunlara ilaveten eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi ölümcül orkestra olarak isimlendirilmiştir (34).

2.3.1 Metabolik Sendrom Epidemiyolojisi

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen MetS' un sıklığı farklı coğrafi ve etnik özelliklere, kullanılan tanımlamalara, popülasyonların yaş ve cinsiyet özelliklerine göre değişmekle birlikte, küresel bir artış göstermekte ve birçok ülkede erişkin popülasyonun %20 ile %30'unu etkileyen bir pandemi olarak değerlendirilmektedir (68,69).

MetS prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir. Prevalans yaş ile artmakta, 20-29 yaş gurubunda % 6.7, 60-69 yaş gurubunda ise % 43.5 oranında görülmektedir. TEKHARF çalışmasına göre, 2000 yılı itibariyle Türkiye genelinde 30 yaş ve üzerindeki 9.2 milyon kişide MetS mevcuttur ve koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olan hastaların % 53' ü aynı zamanda MetS hastasıdır (70). Ülkemizde MetS görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. Ülkemizde, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde MetS sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarımızda MetS sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8)

(71). 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması Prospective Urban Epidemiological Study; (PURE TÜRKİYE)' nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça MetS sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde MetS sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63.6'sının, erkeklerin %34.5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (72).

2.3.2 Metabolik Sendrom Etyopatogenezi

MetS' un tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Fakat MetS' un etyolojisi üç kategoride değerlendirilebilir: Obezite ve yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini hızlandırmaktadır (72). Postmenapozal dönem, sigara içmek, düşük gelir düzeyi, yüksek karbonhidrat diyeti, fiziksel inaktivite MetS sıklığını arttıran diğer nedenlerdir (73).

MetS etyolojisinde obezitenin ve özellikle abdominal obezitenin önemli rol oynadığını söyleyebiliriz. Tip 2 DM' de sıklıkla görülen insülin direnci, normal glukoz toleransı olan ve DM' li olmayan bireylerde de görülebilir. Tip 2 DM' lilerin obez olmayan ve DM' i bulunmayan yakınlarında da insülin direncinin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (66).

İnsülin direncine aterojenik dislipidemi olarak da isimlendirilen HTG, HDL düşüklüğü, LDL artışı, renal ürik asit klirensinde azalma ve plazma ürik asit seviyelerinde artış eşlik edebilir. İnsülin direncinin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu arttırması; renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncı yükselmesi gibi hemodinamik bozukluklara sebep olur. Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direncinin endotel fonksiyonlarını etkileyerek mononükleer hücre adezyonunda artışa, hücresel adezyon

moleküllerinin plazma seviyelerinin artmasına ve endotele bağımlı vazodilatasyonun azalmasına yol açar (74).

2.3.3 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri:

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında MetS' u, DM, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnciyle birlikte HT (> 160/90 mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (75). **(Tablo 5)**

Tablo 5. MetS için WHO Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden biri ile insülin direnci tanısı	**Aşağıdaki bulgulardan en az ikisinin insülin direncine eşlik etmesi**
-Tip 2 DM	-Antihipertansif tedavi veya kan basıncı sistolik ≥140 mmHg, Diyastolik ≥ 90 mmHg
-Bozulmuş açlık glukozu	-TG ≥ 150 mg/dl
-Bozulmuş glukoz toleransı	-HDL – K. E <35 mg/dl , K <39mg/dl
-Glukoz uptake 'nin incelenen populasyonun en düşük yüzdenin altında olması.	- BKİ >30 kg/m² veya bel/kalça oranı E > 0.9, K >0.85
	-Üriner albumin atılımı 20 mcg/dk veya albumin / kreatinin oranı 30 mg/g

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında yetişkinlerde, abdominal obezite (Erkeklerde >102 cm kadınlarda >88 cm), Hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda < 50 mg/dl), HT (Kan basıncı >130-85 mm-Hg), Hiperglisemi (Açlık kan şekeri >110 mg /dl), MetS tanısı için beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir (64). **(Tablo 6)**

Tablo 6. NCEP – ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Risk Faktörleri	**Değerler**
Abdominal Obezite	Bel çevresinin E >102 cm , K >88 cm Olması
Artmış TG düzeyi	≥150 mg/dl
Düşük HDL - K düzeyi	E <40 mg/dl, K <50mg/dl
Artmış kan basıncı	Sistolik ≥ 130 mmHg veya diyastolik ≥ 85 mmHg.
Açlık kan şekeri	≥ 110 mg/dl

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre santral obezite ve yüksek trigliserid düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla MetS tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Santral obezite bel çevresinin Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney

Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (76). **(Tablo 7)**

Tablo 7. 2005 IDF Kriterleri (Avrupalılar için)

	Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
Bel Çevresi: Erkek ≥ 94cm Kadın ≥ 80 cm	Kan Basıncı Sistolik ≥ 130 mmHg Diastolik ≥85 mmHg
	AKŞ ≥ 100 mg/dl
	TG ≥ 150 mg/dl
	HDL-K **:** Erkekte : <40 mg / dl Kadın: < 50 mg /dl

2.3.4 Metabolik Sendromun Komponentleri

2.3.4.1 Obezite:

Abdominal obezitenin dislipidemi, HTG, HT ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için zemin oluşturduğu ve viseral adipositler tarafından salgılanan leptin, rezistin, interlökin (IL)-6, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi metabolik olarak aktif moleküllerin neden olduğu insülin direncindeki artışın bu süreçte en önemli patogenetik faktör olduğu kabul edilmektedir. TURDEP-2 çalışması sonuçlarına göre ülkemizde 20 yaş ve üzerinde abdominal obezite sıklığı %32' dir. Her obez hasta MetS açısından değerlendirilmeli ve viseral adipozite göstergesi olarak BKİ yerine bel çevresi ölçümü kullanılmalıdır. Bel çevresi, arkus kostaryum ve spina iliaka anterior süperior arası mesafenin orta noktasından ölçülmelidir (77, 78, 79, 80).

Gluteofemoral bölgede lokalize yağ toplanması kadın tipi şişmanlık (jinekoid, armut tipi), intraabdominal bölgede lokalize ise erkek tipi şişmanlık (android, santral

tip) olarak ifade edilir. İntraabdominal yağ metabolik olarak aktif olup, serbest yağ asitlerinin üretimi ile portal sistem aracılığı ile karaciğerde insülin direnci ve feed back mekanizmayla da hiperinsülinemiye neden olur.

Vucüt yağ dokusu oranının fazlalığı Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde değerli bir risk faktörüdür. Viseral obezite olarak adlandırılan intraabdominal yağ dokusunun artması kardiyovasküler riski daha çok artırır. EGIR obez kişilerin yaklaşık %25' inde insülin direnci olduğunu saptamıştır (81). Yapılan araştırmalar sonucunda yağ hücrelerinin birçok madde salgıladığı ve bu nedenle metabolik açıdan aktif olduğu düşünülmüştür. Yağ hücreleri santral sinir sistemine afferent yollarla bağlanıp leptin, rezistin, TNF- α ve adinopektin gibi çeşitli adipositonkinler aracılığıyla arteriyel inflamasyona neden olurlar (82,83).

Adipositokinler:

Leptin: Adipositler tarafından salgılanan bu protein tokluktan sorumludur. Obezitede ve insülin direnci varlığında leptin seviyeleri artar ve bu artış kadınlarda daha belirgindir. Leptin eksikliğinde iştah artışı görülür. Leptin beyinde IL-1 salınımını artırır, IL-1 ise santral sinir sisteminde leptini taklit eder (84). Plazma leptin seviyelerinin, geleneksel risk faktörleri, BKİ ve CRP seviyelerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olayların gelişme riskini gösterdiği yönünde bulgular mevcuttur (85).

Adinopektin: Yağ dokusundan salgılanan anti-aterosklerotik bir plazma proteinidir. Adinopektin, plazmadan glukoz, trigliserid ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırıp karaciğerde glukoz sentezini azaltır (86). Anti aterosklerotik etkisini hasarlı damar duvarında birikerek aterogeneze yol açıp inflamasyon mediatörlerinin etkilerini engelleyerek gösterir (87).

2.3.4.2 İnsülin Direnci, Glukoz Tolerans Bozukluğu ve Diyabet

İnsülin Direnci: Normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması ya da insülinin glukoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. İnsülin direncine yol açan etmenler arasında genetik faktörler, fetal malnütrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi sayılabilir. Sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM tanısı olanlarda % 60-75 insülin direnci görülür. Bu direnç, öglisemiyi sağlayabilmek için

hiperinsülinemiyle engellemeyle çalışılır. İnsülin direnci genel itibari ile hiperinsülinemiyle birlikte olmasına karşın her zaman hiperglisemiyle birlikte seyretmez. Hiperglisemi, insülin direncinin ileri safhasıdır. Altın standart tanı yöntemi, pahalı ve zahmetli bir test olması nedeniyle klinik pratikte kullanılmayan öglisemik insülin klemp testidir. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Normal bireylerde HOMA değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir. HOMA değeri 2.7'nin üzerinde ise değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. [HOMA: açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)]

Bozulmuş açlık glukozu tanımlamasında açlık glukoz seviyelerinin 110-126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır aşağıya cekilerek 100-126 mg/dl olması önerilmiştir (88).

Bozulmuş glukoz toleransı ise, OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140-200 mg/dl bulunmasıdır. Bu hastalarda DM ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar DM gelişebilir.

" European Prospective İnvestigation in to Cancer and Nutrition" çalışmasına göre DM olmayan erkeklerde HbA1c düzeylerinin yüksek (%5.0-%5.4) ve düşük (< % 5) olan bireylerde yapılan karşılaştırmada kardiyovasküler riskteki artış gösterilmiştir (89).

HbA1c düzeylerinin düşürülmesinin Tip1 ve Tip2 DM'li hastalarda mikrovasküler komplikasyonları (retinopati ve nefropati) ve nöropati riskini azalttığı gösterilmiştir. Epidemiology of Diabetes İnterventions and Complications Trail (EDIC), çalışmasında 7-9 yıllık takip sonrasında 1150 hastada koroner kalsifikasyon ölçülmüştür. Yoğun glisemi kontrolünün koroner kalsifikasyonun azaltılmasında kalıcı yararlar sağladığı görünmektedir (90).

DM'de görülen kardiyovasküler hastalık gelişiminde hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin tetiklediği çeşitli hücresel ve metabolik mekanizmalar sorumlu tutulur. DM'li bir hastada Mİ riski, DM'li olmayan, Mİ geçirmiş bir hastanın tekrar Mİ geçirme riski ile benzer bulunmuştur (91).

Yapılan farklı çalışmalarda MetS tanısı alan kişilerde DM gelişme riski 2-34 kat daha fazladır (92). Her ne kadar tüm tip 2 DM'li hastalarda insulin direnci olmasa da, aşikar DM veya bozulmuş glukoz toleransı varlığı metabolik sendromun tanı kriterlerinin ilk basamağını karşılar, ayrıca insülin direncinin olması aranmaz. İnsülin

direnci diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroz ve kardiyovaskuler hastalık riskini artırmaktadır. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde DM gelişebilir. Ülkemizdeki diyabet sıklığı ile ilgili veriler Türk Diyabet Çalışması (TURDEP) ile elde edilmiştir. TURDEP çalışmasında 1997-98 yılları arasında ülke genelinde 24788 kişi taranmış ve diyabet sıklığı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı %6.7 bulunmuştur. DM' nin kadınlarda daha sık olduğu görülmüştür. Bu veriler ülkemizdeki DM sıklığının birçok ülkeden daha yüksek olduğunu göstermektedir (93). TURDEP II çalışması, TURDEP I çalışmasının tekrarı şeklinde, 26499 kişi üzerinde Haziran 2010 tarihinde tamamlanmıştır. TURDEP I'den itibaren geçen 12 yıllık süreçte, Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı ve diyabet sıklığında %90 artış olduğu görülmüştür. Ayrıca, DM 1998 yılına göre yaklaşık 5 yaş daha erken başlamaktadır. Fakat DM sıklığındaki artış ülkemize özgü değildir. Tüm dünyada diyabet sıklığı hızla artmaktadır; ama, ülkemizdeki artış hızı çok yüksektir (94).

Tablo 8. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri:

A. Açlık plazma glukoz değerlerine göre; Açlık plazma glukozu <100 mg/dl=normal Açlık plasma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG) Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl = diabetes mellitus
B. OGTT değerlerine göre; 2.saat plazma glukozu<140 mg/dl=normal 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = diabetes mellitus

2.3.4.3 Hipertansiyon:

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. (JNV VII) raporuna göre normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmiş, önceki klavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan 120-139/80–89 mmHg kan basınçları HT öncesi dönem olarak sınıflandırılmıştır (95).

Esansiyel HT'un altında genellikle insülin direnci bulunmaktadır. İnsülinin santral sempatik aktiviteyi arttırıp, böbrekten su ve tuz tutulumunu uyarmasıyla beklenen hipertansif etkisi, normal fizyolojik koşullarda oluşturduğu periferik vazodilatasyona bağlı hipotansif etkisiyle dengelenmiştir. İnsülin direnci varlığında, periferik vazodilatör etkisine de direnç geliştiği için dengelenememiş vazopressör etkisiyle HT oluşturduğu kabul edilmektedir. Tüm dünyada HT konusunda farkındalık, tedavi alma ve kontrol altına alınma oranları düşük seyretmekle birlikte, ülkeler arasında önemli farklılıklar vardır (96). Türk HT Prevalans Çalışması (PatenT -Prevalence, Awareness and Treatment of Hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde HT'un sıklığı, farkındalığı, tedavi alma ve kontrol oranları konusunda yapılan önemli çalışmalardan biridir. 2003 yılı için ülkemizde HT sıklığı %31.8, farkındalık %40, tedavi alma %31 olarak bulunmuştur (97).

Renin – Anjiyotensin Sistemi (RAS): Adipos dokudaki RAS hormonal ve besinsel faktörlerle regüle edilmekte olup obezite derecesi ile ilişkilidir. Anjiyotensin II (A II) adipoz dokunun kan akımı, büyümesi ve metabolizması üzerine etkilidir. A II, büyük oranda G-proteinine bağlı anjiyotensin I reseptörü aktivasyonu aracılığı ile vazomotor tonusu, kan basıncını ve kardiyovasküler yapıyı düzenleyebilir (98). Hem hiperglisemi hemde insülin RAS aktive edebilir ve böylece insülin direnci olan hastalarda HT gelişimine yol açabilir (99,100). DM tanısı olan hastalarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonu ile insülin duyarlılığı ve glisemi kontrolunda düzelme olduğu gösterilmiştir (101). Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kadar etkili gözükmektedir (102).

2.3.4.4 Lipit Bozuklukları

Bu hastalarda viseral obezite ve insülin direnci etkisi ile gelişen dislipidemi, HDL düşüklüğü ve TG yüksekliği görülür. LDL genellikle normal düzeylerde olmasına rağmen, apolipoprotein B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterojenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL alt grubundaki artıştır (103,104). Çizgili kaslarda insulin direnci, serbest yağ asitlerinin kas hücresine girişini engeller. Bu etkilerin sonucunda fazla miktarda ortaya çıkan serbest yağ asitleri, portal sistem yoluyla karaciğere ulaşarak TG sentezinde kullanılır. TG'den zengin lipoproteinlerin artışı, HDL' nin ayrılmasını sağlayan kolesterol ester transferaz enzimine substrat sağlayarak HDL seviyelerinin düşmesine yol açtığı kabul edilmekle birlikte, insulin direnci saptanmış bazı kişilerinde normal TG seviyeleri olmasına rağmen HDL seviyelerinde düşüklük bulunması tam bilinmeyen başka mekanizmalarla olduğunu akla getirmektedir.

Peroxsome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) değişik genler tarafından kodlanan ve α, ß/ð ve γ adlı üç izoformdan oluşan nükleer hormon reseptör ailesi üyesi olup MetS, DM ve dislipidemi de anahtar rol oynar. Adipogenez, lipid metabolizması, insulin duyarlılığı, inflamasyon ve kan basıncı üzerinde düzenleyici rolleri vardır. Yakın zamanda elde edilen veriler; insülin direnci, glukoz intoleransı, Tip 2 DM, obezite, dislipidemi, HT, ateroskleroz ve albuminüri de dahil olmak üzere MetS bileşenleri ile PPAR aktivitesi arasında nedensel bir ilişki olduğunu akla getirmektedir. Fibrik asit gibi PPAR-α agonistlerinin ve tiazolidindion gibi PPAR- γ agonistlerinin MetS bileşenleri üzerinde etkili oldukları gösterilmiştir (105). Tiazodindionların adipoz dokunun salgıladığı TNF-α, IL-6 ve rezistini azaltmak ve karaciğer, yağ ve kas dokusu üzerine olan etkileri ile adipositlere yağ asiti transferine yol açmak gibi iki temel etkileri vardır. Sonuçta karaciğerden glukoz çıkışını azaltmakla birlikte, periferik dokulara glukoz girişini ve yağ depolanmasını arttırırlar (106).

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığını ortaya koymak için 4259 kişi üzerinde gerçekleştirilen METSAR çalışmasında lipit değerleri de ölçülmüştür. Bu çalışmada bildirilen total kolesterol düzeyleri (erkeklerde 173.6 mg/dl, kadınlarda 179.6 mg/dl) olarak bulunmuştur. Trigliserit düzeyi erkeklerde 148.3 mg/dl,

kadınlarda 129.7 mg/dl saptanmıştır. LDL-kolesterol erkekte 98.5 mg/dl, kadında 100.5 mg/dl, HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 46.3 mg/dl, kadınlarda 52 mg/dl, genel ortalama ise 49.2 mg/dl bulunmuştur (71).

2.3.4.5 İnflamasyon

MetS'un düşük dereceli sistemik bir inflamatuar süreç olduğuna dair ve immün sistemin aktivasyonuna gösteren ipuçları bulunmaktadır. İnflamasyon, doku hasarına karşı gelişen bölgesel koruyucu bir cevaptır. İnflamasyonun bölgesel etkilerine ek olarak gelişen, dolaşımda belirli proteinlerin artışı ile seyreden sistemik reaksiyon " akut faz cevabı" olarak bilinmektedir. Akut faz proteinlerinin sentezleri IL-6 ve TNF-α gibi sitokinlerin uyarısı altında gerçekleşir. İnflamatuar süreçte endotel aktivasyonunda önemli bir yeri vardır. Endotel aktive olunca hücre adezyon molekülün ekspresyonunu artar, endotelyal nitrik oksit (NO) sentezi azalır, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) seviyesi azalır, monositlerin kemoaktrasyonu, adezyonu ve subentotelyal bölgeye geçişi artar. CRP düzeyleri ile KVH ve Tip 2 DM arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (107, 108).

2.3.4.6 Proinflamatuar ve Protrombotik Durumlar

MetS'lu hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından birini de koagülasyon artışı oluşturur. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı onarıldıktan sonra trombüsün çözülmesini sağlar. İnsülin direnci, dislipidemi, HT gibi durumlarda endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma olur. Doku plazminojen aktivatörü (t- PA) salınımı azalmakta olup fibrinolitik sistemin temel düzenliyicilerinden biri olan ve t-PA ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (ü-PA)'nü inhibe eden PAI-1 seviyelere artar. PAI-1 artışı düz kas hücrelerinin fibröz kapsülü oluşturmak üzere intimaya göçünü engeller. Bunun sonucunda aterom plağında yumuşak lipid çekirdeği saran fibröz kapsül zayıf kalacağından plağın yırtılması kolay hale gelir (109). Obez kadınlarla yapılan bir çalışmada Tip 2 DM olan hastalarda viseral yağ oranı ve PAI-1 düzeyleri DM olmayanlara oranla daha yüksek bulunurken, viseral yağ kitlesinin de bağımsız

olarak artmış PAI -1aktivitesi ve azalmış fibrinolizis ile ilişkili olduğu saptanmıştır (110).

2.3.4.7 Endotel Disfonksiyonu

Endotel; endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından birisidir. Endotelin başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirginliğinin düzenlenmesi, lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanmasıdır. Prostasiklin, NO ve bradikinin damar duvarını dilate ederken, endotelin, süperoksit anyonu, A II ve tromboksan ise konstraksiyona yol açarlar.

Dislipidemi, HT, DM ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar. Vazodilatör etkili NO düzeyi azalır oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik mediatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patolojik olaylar başlatılmış olur (111). Bu inflamasyonu takiben damar düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler, çoğalırlar ve hücre dışı matriks proteinlerinin yapımını artırırlar. Tüm bu olaylar aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır (109).

İnsülin direnci ve hiperinsülininemi endotel fonksiyonları bozarak vasküler hasar gelişmesine neden olur. İnsülin direnci NO aracılı vazodilatasyonu bozar. MetS'da ve DM'de süperoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarı azalır. İnsülin direnci adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. Oksitadif stres, NO azalması ve dislipidemi transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu artırarak TNF–α ve IL-1 gibi inflamatuar mediatörlerin sentezinde artışa yol açar. DM gelişimi için yüksek risk altında bulunan Tip 2 DM'li kişilerin 1.dereceden akrabalarında da endotel disfonksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Transkapiller albümin kaçağı ile ilişkili olup, endotel disfonksiyonu sonucu gelişen mikroalbüminüri güçlü bir kardiyovasküler morbidite göstergesidir.

2.3.4.8 Diğer Klinik Tablolar

MetS' da yağlı karaciğer hastalığı, steatohepatitis, fibrozis, siroz gelişebilir. MetS' da kronik böbrek hastalığı daha sık görülür ve risk MetS komponentlerinin

artışına parelel olarak artar. Polikistik over sendromu, hiperürisemi, gut sıklığı metabolik sendromda daha fazladır. Demans, kognitif fonksiyonlarda azalma MetS' da daha sıktır (92).

2.3.5 Klinik Değerlendirme

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinin sorgulanması KVH ve DM için riskli kişilerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Fizik muayenin bir parçası olarak bel çevresi ölçülmelidir. Bel çevresi değerleri bel kalça oranından daha değerli kabul edilmektedir (112). MetS şüphesi olanlarda açlık plazma glukozu, lipid profili, ürik asit ve karaciğer transaminaz düzeyleri ölçülmelidir. Açlık glukoz ve insülin düzeyleri ile insülin direncinin tayini oldukça değerli bilgi vermesine rağmen günlük klinik uygulamada önerilmemektedir. OGTT seçilmiş olgularda uygulanmalıdır.

2.3.6 Metabolik Sendrom Tedavisi

MetS için daha önceden tanımlanmış standart tedavi yoktur. Tedavi multifaktöriyeldir. Hasta bakıcı, diyetisyen, doktor, farmakolog ve sosyal çalışmacının iş birliğini kapsar. Başarının anahtarı gerçek amaçların tespiti progresif kişiselleştirilmiş aktivite tabloları ile tedavi planı oluşturmaktır. Tedavi stratejileri durumun bireysel komponentlerine odaklanmıştır. Yaşam tarzı modifikasyonları ve medikal tedaviyi içermektedir. Diyet modifikasyonları ve düzenli egzersiz içeren hayat tarzı değişiklikleri obeziteyi azalttığı DM insidansını azalttığı ek olarak kan basıncını ve lipid seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur (31). Temel bozukluk olarak görünen insülin direncinin düzeltilmesi amaçlanmalıdır. MetS'un her bir bileşeninin ayrı ayrı kontrolü ile DM, HT ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya geciktirilmesi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, MetS, insülin direnci, viseral obezite, hiperglisemi, aterojenik hiperlipidemi ve kan basıncı yüksekliği yanında, vasküler inflamasyon, mikroalbüminüri, hiperürisemi, aterotromboza eğilim gibi diğer özellikleri ile metabolik, kardiyovasküler ve renal komplikasyonların en önemli ve en sık görülen sebepleri arasında yer alır. MetS' un önlenmesinde ve tedavisinde yaşam tarzının düzenlenmesi en öncelikli ve etkili yaklaşımdır. Bunun yanında insülin direncini azaltan kan basıncını ve serum lipid profilini düzelten, tip 2 DM gelişimini ve/veya

aterotrombotik olayları önlediği kanıtlanmış, farmakolojik ajanların da tedavide yeri vardır (111).

3 MATERYAL VE METOD

Kesitsel olarak planlanan bu çalışmaya hasta grubu olarak Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesine Nöroloji Kliniğine Haziran 2015-Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran iskemik serebrovasküler hastalık tanısı alan 18-55 yaş aralığındaki, sigara, alkol, madde ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tetkikler sonrasında kardiyo-emboli odağı, karotis stenozu ve vaskülitik bir neden tespit edilmeyen, MR beyin görüntülemesi ile laküner iskemi tanısı dışlanan ve DM tanısı olmayan 30 hasta ve kontrol grubu olarak; Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesine İç Hastalıkları Kliniği' ne rutin kontrol için başvuran; özgeçmişinde tanı aldığı herhangi bir hastalığı olmayan, sigara, alkol, madde ve ilaç kullanımı olmayan, yapılan tetkikleri sonrasında DM tanısı olmayan 15 kişi dahil edildi.

3.1 Klinik Değerlendirme

Hastaların inme tanısı WHO' nun inme tanımına göre konuldu. (Hızla gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, 24 saat veya daha uzun sürme veya ölüm gelişmesi). Hastaların daha önce geçirilmiş serebrovasküler olay, sistemik hastalık (DM, HT, kalp hastalığı), aile öyküsü, sigara, alkol ve ilaç kullanımını içeren anamnez bilgileri elde edildi. Hastaların başvuru sırasında ayrıntılı nörolojik ve fizik muayeneleri yapılarak fizik muayene değerleri (sistolik/diyastolik tansiyon, nabız) dökümante edilip NIHS skoru (National Institutes of Health Stroke Scale) hesaplandı.

Hastaların kan basıncı; dik şekilde, oturur durumda, sağ koldan ve en az 5 dk'lık istirahat sonrasında ölçüldü. Bel çevresi ölçümü; ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarı ile iliyak çıkıntı ortasındaki düzeyden mezura ile ölçüldü.

3.2 Laboratuar Tetkiklerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların hemogram, rutin biyokimya (BUN, kreatinin, AST, ALT, açlık kan şekeri, HbA1C, ürik asit, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid), sedimentasyon, hormon (D vitamini, homosistein, B12 vitamini, TSH, serbest T3, serbest T4, açlık insülini) hemostaz paneli, lipid paneli, vaskülit işaretleyicileri değerleri incelendi. Bu tetkikler en erken yatışının birinci, en geç üçüncü günleri

arasında yapıldı. Kan örnekleri en az 12 saat açlıktan sonra sabah 07:00 ve 09:00 saatleri arasında alındı. Tüm tetkikler merkez biyokimya laboratuarında çalışıldı.

İnsülin direncini değerlendirmek için HOMA formülü kullanıldı. HOMA değeri açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı ve 2.7' den büyük değerler insülin direnci olarak kabul edildi.

MetS tanısı için **Tablo 7'** de gösterilen IDF-2005 tanı kriterleri (Avrupalılar için) kullanıldı.

3.3 Kardiyolojik Değerlendirme

Hasta grubunun kardiyo-emboli odağı açısından elektrokardiyografi(EKG), transtorasik ve transözefageal ekokardiyografileri ve 24 saatlik ritim holter takipleri hastanemiz kardiyoloji kliniği tarafından yapıldı ve hiçbir hastada kardiyo-emboli odağı lehine bulgu saptanmadı.

3.4 Görüntüleme Tetkikleri

Hastaların tümünün yatışının ilk 24 saati içinde kranial BT ve difüzyon MR' ları çekildi. Laküner iskemileri dışlamak amaçlı hastaların tüm beyin MR' ları aynı nöroradyolog tarafından değerlendirildi. Beyin MR' larında (difüzyon, ADC, Flair, T1,T2 ağırlıklı kesitler) iskemi alanı laküner inme ile uyumlu olarak 15 mm' den küçük penetran arter sulama alanında olan hastalar dışlandı. Çalışmaya alınan hastalardan herhangi bir nedenle beyin MR' ı çekilemeyen hasta olmadı. Büyük damar aterosklerozunu dışlama amaçlı olarak hasta grubuna hastanemiz radyoloji kliniğinde karotis-vertebral arter doppler, kontrastlı kranial-servikal MR anjio veya BT anjio tetkikleri yapıldı. Anlamlı hemodinamik darlığa neden olan plak tespit edilen hastalar ve ekstrakranial ya da intrakranial diseksiyon tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

3.5 İstatistiksel Değerlendirme

İstatiksel analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) Programı

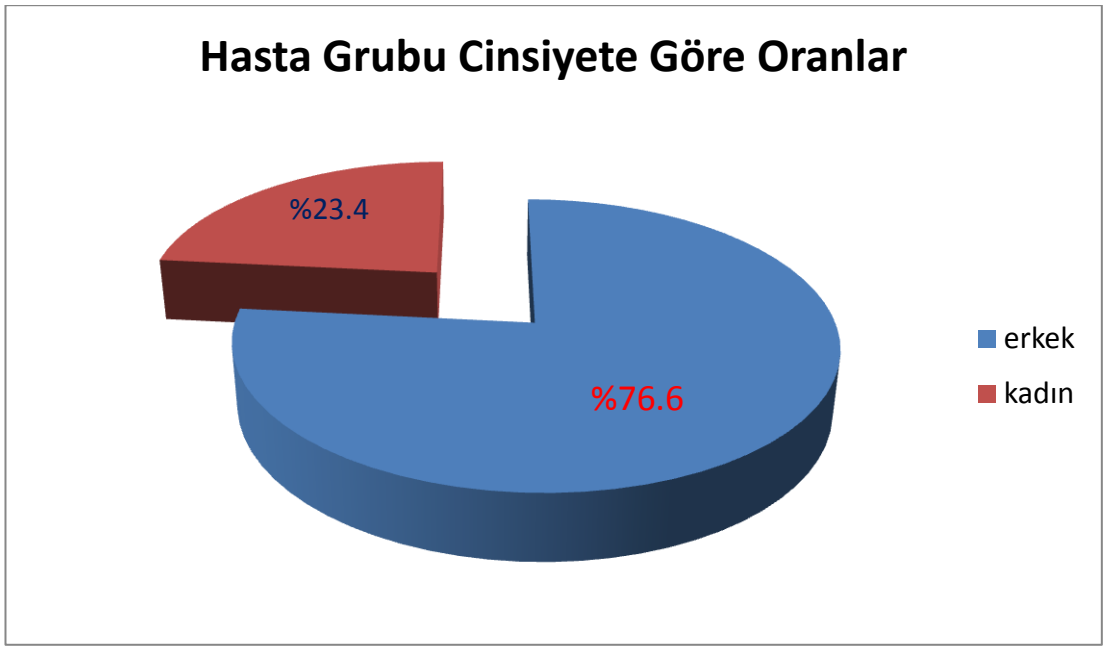
kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi. Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanıldı (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney u testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanıldı.

4 BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

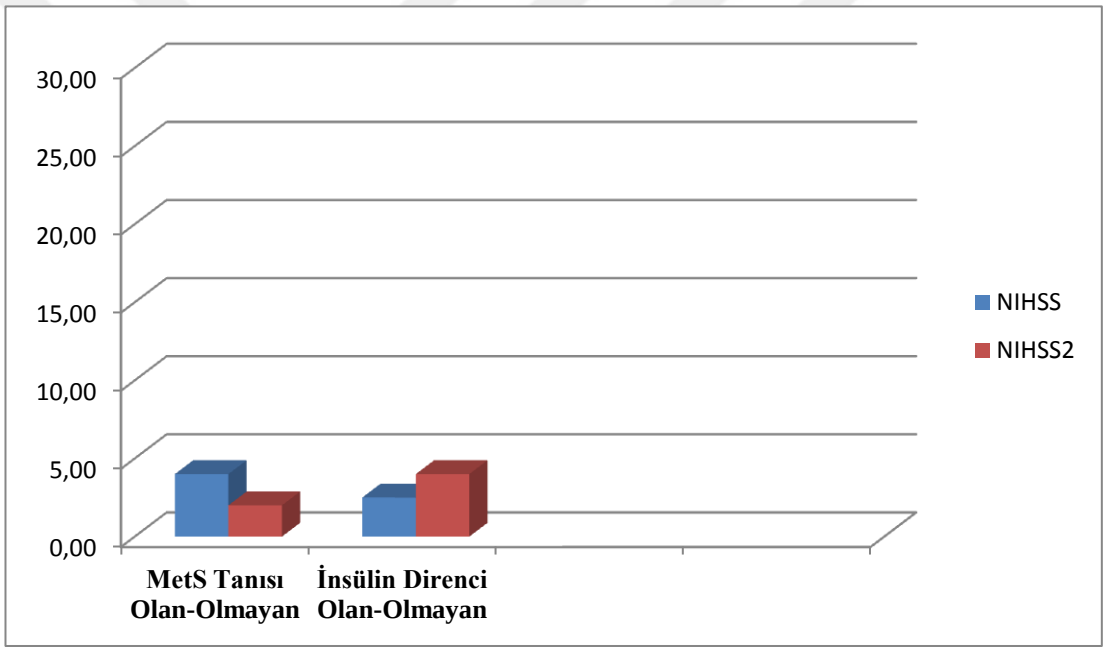
İncelenen hasta grubundaki 30 hastanın ortalama yaşı 46.6 (±7.5), %76.6' sı erkek (n=23), %23.4' ü kadın (n=7) olarak saptandı **(Şekil 1)**. Kontrol grubunda 15 hastanın yaş ortalaması ise 42.7 (±6.6) idi. Kontrol grubunun % 26.6' sını erkekler (n=4), % 74.4' ünü kadınlar (n=11) oluşturmakta idi.

Şekil 1



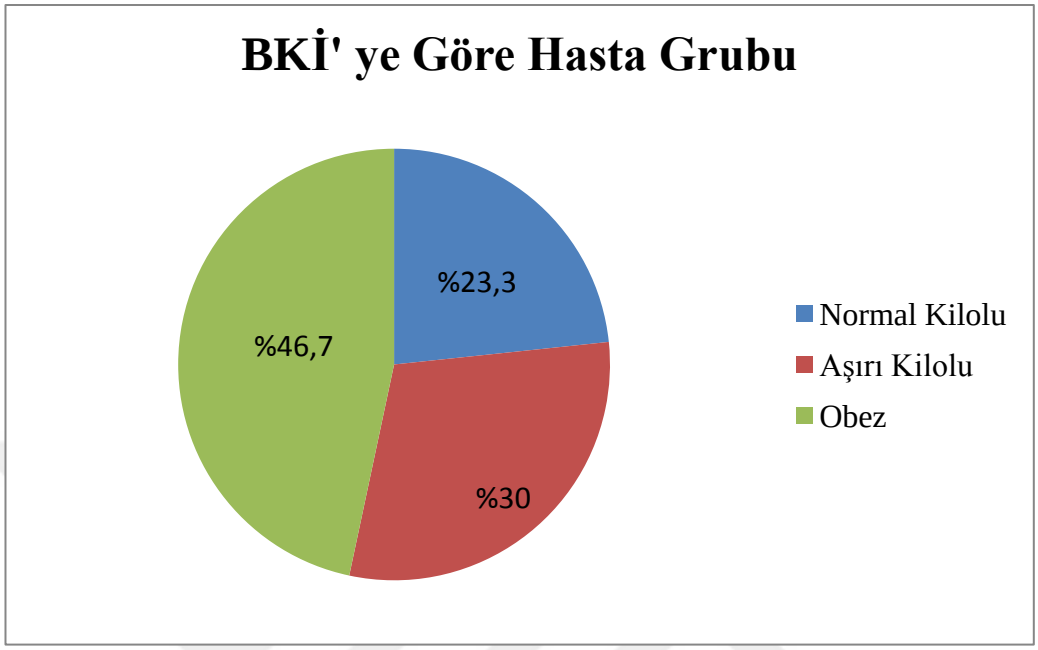
Hasta grubunun ortanca The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)' ları 4 (n=30) olarak tespit edildi. Metabolik sendrom tanısı olan hastaların ortanca NIHSS' ları 4 (n=25), metabolik sendrom tanısı olmayan hastaların ise NIHSS ortancaları 2 (n=5) olarak belirlendi. Her iki grup arasında NIHSS açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,122). İnsülin direnci tanısı olan hastaların ortanca NIHSS' ları 2.5 (n=8) iken, insülin direnci tanısı olmayanların 4 (n=22) olarak hesaplandı. Ve her iki grup arasında NIHSS açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,447) **(Şekil 2)**.

Şekil 2 Hasta Grubunda MetS-NIHSS ve İnsülin Direnci-NIHSS İlişkisi

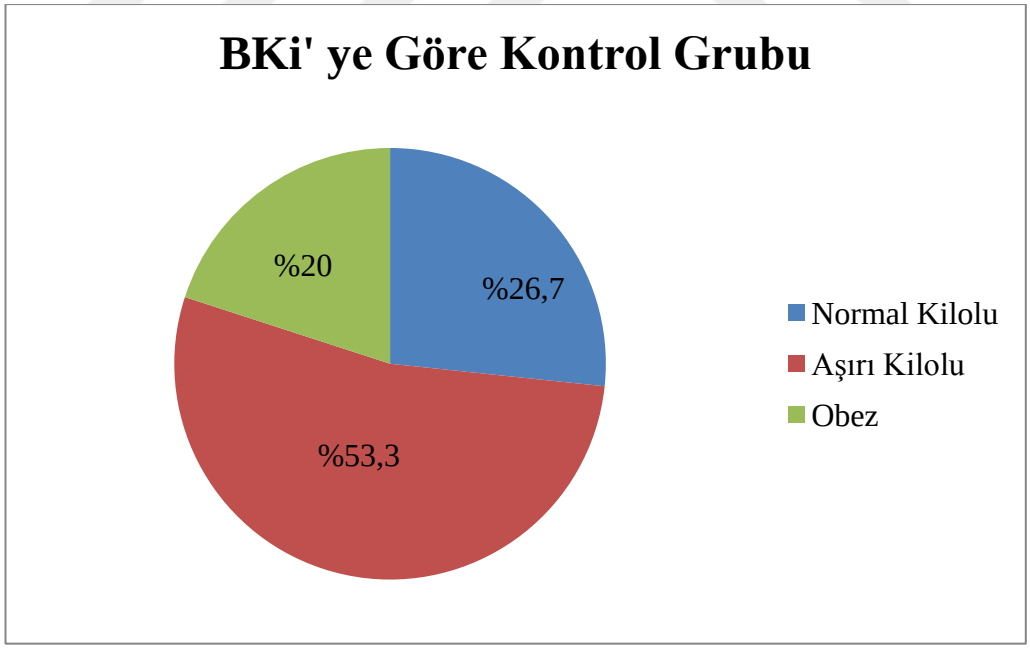


Hasta grubunun ortalama beden kitle indeksleri (BKİ) 29.1(±4.1) iken kontrol grubunun ise 27.8(±4.2) olarak saptandı. İki grup arasında BKİ açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.318). BKİ' ye göre hasta grubunun %23.3'ü (n=7) normal kilolu, %30' u(n=9) aşırı kilolu ve %46.7' si (n=14) obez idi **(Şekil 3)**. Kontrol grubunun ise %26.7'si (n=4) normal kilolu, %53.3' ü (n=8) aşırı kilolu, %20' si(n=3) obez olarak değerlendirildi **(Şekil 4)**.

Şekil 3



Şekil 4



Hasta grubunun ortalama bel çevresi 102.9 (±9.2) cm iken kontrol grubunun 92.9 (±10.5) cm idi. Her iki grup arasında bel çevresi açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0.5$).

4.2 Laboratuar Bulgular

Hasta grubunun ortalama açlık kan şekeri 88 mg/dl (±15.2), kontrol grubunun ise 93.8 mg/dl (±10) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında anlamlı fark belirlenmedi (p=0.215). Hasta grubunda açlık insülin düzeyi 10.3 uU/ml (±7.8), kontrol grubunda 8.4 uU/ml (±3.6) olarak tespit edildi. Fakat iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

HOMA formülü ile belirlenen insülin direnci, hasta grubunda %26.7 (n=8) oranında saptanırken, %73.3 (n=22) oranında tespit edilmedi. Kontrol grubunda ise %20 (n=3) insülin direnci tanısı mevcut iken %80 (n=12) hastada insülin direnci tespit edilmedi. İnsülin direnci açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.460). Hasta grubunda insülin direnci cinsiyet açısından karşılaştırıldığında erkek hastaların %26.1' inde (n=6) insülin direnci tanısı mevcut iken kadın hastaların %28.6' sında (n=2) insülin direnci belirlendi. Cinsiyetler arasında insülin direnci açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.623)

Hasta grubunun ortalama HbA1C değeri % 5.5 (±0.3) iken kontrol grubunun ortalaması % 5.3 (±0.4) olarak tespit edildi. HbA1C değerleri açısından hasta grubun lehine olmak üzere iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0.030).

MetS parametlerinden biri olan HDL düzeylerinin hasta grup ortalaması 38.7 mg/dl (±9.9), kontrol grup ortalaması ise 49.7 mg/dl (±12) olarak saptandı. HDL düzeyleri açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p<0.05$).

MetS' un diğer bir parametresi olan trigliserit düzeylerinin hasta grup ortalaması 162.1 mg/dl (±68.3) iken kontrol grup ortalaması 140.6 mg/dl (±83.2) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

MetS tanı kriterlerinden olmayan LDL düzeyleri ise hasta grubunda ortalama 134.6 mg/dl (±34.8), kontrol grubunda ise ortalama 118 mg/dl (±36.1) olarak değerlendirildi. İki grup arasında LDL düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edildi (p=0.042).

MetS tanı kriterlerinden birisi olan sistolik tansiyonun ortalama düzeyi hasta grupta 145 mm/Hg (±27.1), kontrol grubunda 123.3 mm/Hg (±14.1) olarak ölçüldü. İki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Diyastolik tansiyon düzeyleri ise hasta grubunda ortalama 81.9 mm/Hg (±11.8), kontrol grubunda 72.7 mm/Hg (±8.6) olarak hesaplandı. İki grup arasında diyastolik tansiyon açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.010$).

MetS tanısı ise hasta grubunun %83.3' üne konulurken kontrol grubunun sadece %33.3' üne konuldu. İki grup arasında metabolik sendrom açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0.002$). Hasta grubunda MetS tanısı cinsiyet açısından karşılaştırıldığında erkeklerin %87' sinde (n=20) MetS tanısı mevcut iken kadınların %71.4' ünde (n=5) MetS tanısı tespit edildi. MetS tanısı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.565$).

Tablo 9 Hasta ve Kontrol Grubu Tüm Parametreler

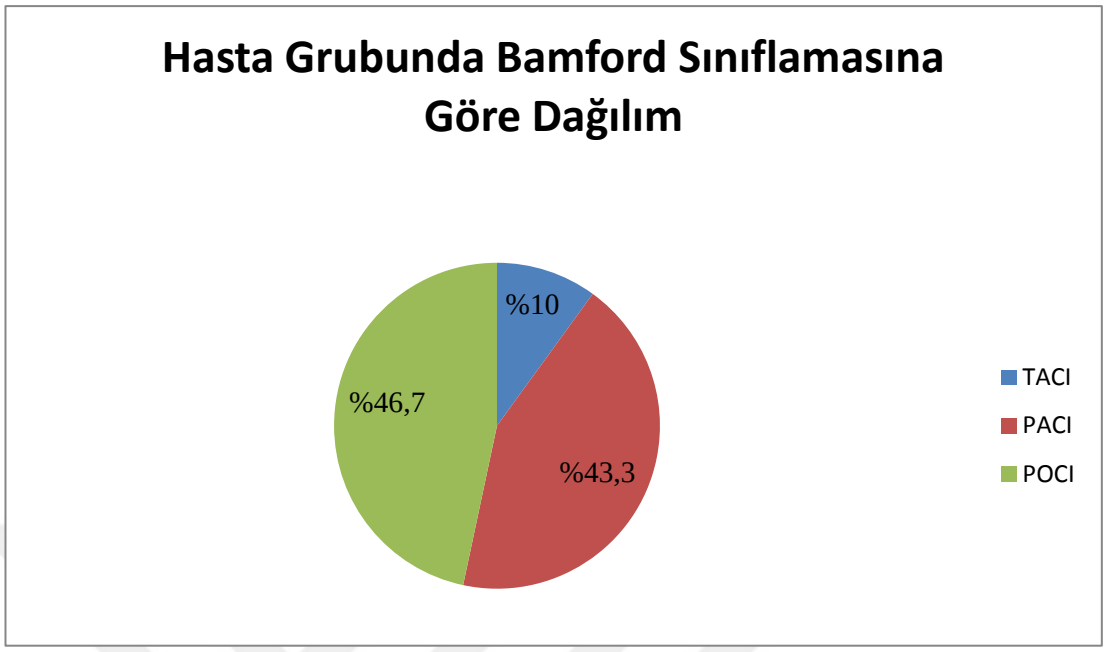
Labaratuar ve Klinik Parametreler	Hasta Grubu Ortalama ± st sapma (minimum-maksimum) (n=30)	Kontrol Grubu Ortalama ± st sapma (minimum-maksimum) (n=15)	İstatistiksel Sonuç
BKİ(kg/m2)	29,1(±4,1)(21-36)	27,8(±4,2)	Anlamlı değil*
Bel Çevresi	**102,9(±9,2)(19,5-37,3)**	92,9(10,5)	**p<0,05***
İnsülin Direnci	8 (%26,7)	3 (%20)	Anlamlı değil#
Metabolik Sendrom	**25 (%83,3)**	5 (33,3)	**p=0,002#**
Sistolik Tansiyon (mm Hg)	**145(±27,1)(90-220)**	123,3(±14,1)(100-150)	**p<0,05***
Diyastolik Tansiyon (mm Hg)	**81,9 (±11,8) (50-105)**	72,7 (±8,6) (60-90)	**p=0,010***
Açlık Glukozu (mg/dl)	88 (±15,2) (51-114)	93,8 (±10,0) (77-114)	Anlamlı değil*
Açlık İnsülini	10,3 (±7,8) (2,5-	8,4 (±3,6) (2,6-	Anlamlı değil*

(uU/ml)	46,4)	15,1)	
HbA1C (%)	**5,5 (±0,3) (4,2-5,9)**	5,3 (±0,4) (4,8-5,9)	**p=0,030***
LDL (mg/dl)	**134,6 (±34,8) (78-222)**	118 (±36,1) (66-233)	**p=0,042***
HDL (mg/dl)	**38,7 (±9,9) (25-75)**	49,7 (±12,0) (35-69)	**p<0,05***
Trigliserit (mg/dl)	162,1 (±68,3) (56-294)	140,6 (±83,2) (42-322)	Anlamlı değil*
* Mann-Whitney U testi # Ki-kare testi	**BKİ:**Beden Kitle İndeksi **HbA1C:**Hemoglobin A1C **HDL:**High Density Lipoprotein **LDL:**Low Density Lipoprotein		

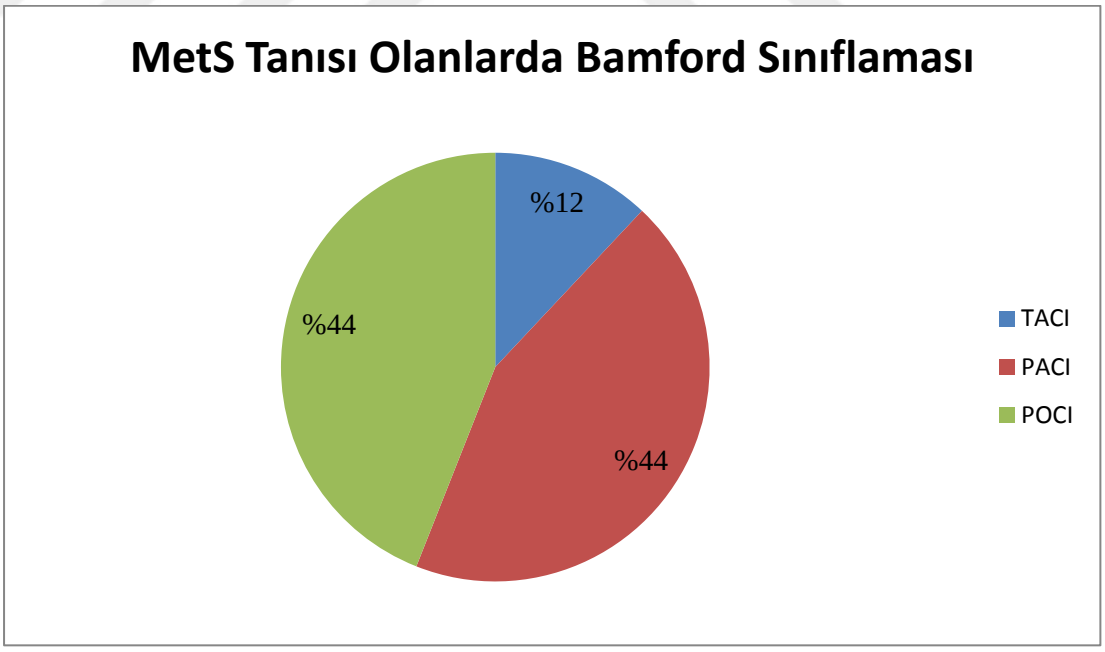
4.3 Görüntüleme Bulguları

Bamford sınıflamasına göre hasta grubunun %10' u (n=3) TACI, %43,3' ü (n=13) PACI ve %46,7' sı (n=14) POCI' den oluşmaktadır **(Şekil 5)**. Hasta grubunda MetS tanısı olanların ise Bamford Sınıflamasına göre %12' si (n=3) TACI, %44' ü (n=11) PACI, %44' ü (n=11) POCI' den oluşmaktadır **(Şekil 6)**. Hasta grubunda MetS tanısı olan hastalarda Bamford sınıflamasının herhangi bir grubu ile anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=1,000). İnsülin direnci olan hasta grubunda ise Bamford sınıflamasına göre %50' si (n=4) PACI, %50' si (n=4) POCI' den oluşmaktaydı ve Bamford sınıflaması açısından insülin direnci ile herhangi bir grup arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi (p=0,782).

Şekil 5



Şekil 6



5 TARTIŞMA

5.1 Klinik Bulguların Tartışılması

Gençlerde inme insidansı, toplum temelli ve nüfusa dayalı bazı çalışmalarda 35-44 yaş arası erkeklerde kadınlara kıyasla daha yüksek olarak rapor edilmiştir (113,114). Öte yandan, İtalya'da yapılan bir çalışmada, 30 yaş altından itibaren kadınlarda inme insidansının arttığı tespit edilmiştir (115). Bizim hasta grubumuzda da yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak iskemik inme geçirmiş erkek hasta sayısı (%76.6) kadın hasta sayısından (%24.4) fazla idi.

İskemik serebrovasküler hastalık tanısı olan hastalarda metabolik sendromun NIHSS üzerine etkisini araştıran bazı çalışmarda metabolik sendromun NIHSS üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (116,117). Bizim çalışmamızda da bu konuda yapılan çalışmalar ile benzer şekilde MetS tanısı olanlar ile olmayanlar arasında NIHSS açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Yapılan çalışmalarda yüksek BKİ olan hastalarda iskemik serebrovasküler hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir (118,119). Ancak bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında BKİ açısından bu çalışmalardan farklı olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Bunun nedeninin; çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubu sayısının kısıtlılığı olduğu düşünüldü. Bu yaş grubu için bu konu ile ilgili daha geniş hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatine varıldı.

Yapılan çalışmalarda her iki cinste de, bel çevresi (abdominal obezite) ile iskemik inme riskinde anlamlı ilişki tespit edilmiştir (120,121). Fakat 2010 yılında Japonya' da yapılan bir çalışmada bu saptama kadınlarda tespit edilirken erkelerde bulunmamıştır. Cinsiyetler arasındaki bu farkın nedeni tam olarak bilinmese de ırk, yaşam biçimi farklılığı gibi nedenlerden kaynaklanabilir (122). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi açısından anlamlı fark tespit edildi.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda artmış bel çevresi ölçüm değerlerinin, artmış BKİ'ye göre iskemik beyin damar hastalığında daha anlamlı bir ön belirteç olduğu saptandı. Literatürde bu konu ile ilgili çalışma mevcut olmadığı ve bizim çalışmamızın da hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle bel çevresi ölçüm

değerlerinin iskemik inmede bağımsız bir risk faktötü kabul edilebilmesi için daha ileri ve geniş popülasyonlu çalışmalara gereksinim olduğu kansına varıldı..

5.2 Laboratuar Bulgularının Tartışılması

Glukoz düzeyleri ile artmış iskemik serebrovasküler risk arasındaki ilişkiyi gösteren birçok kohort ve kesitsel çalışma mevcut olup bu çalışmalar inmeden korunmada sıkı glukoz kontrolünün önemini ortaya koymaktadır (123,124,125,126,127). Bazı prospektif kohort çalışmalarında, diyabeti olan veya bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda açlık glukoz seviyeleri ile artmış inme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (123,124,125,126,127). Aynı zamanda 2016 yılında Jae Hyang Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada açlık glukozunun diyabetik olmayan bireylerde serebrovasküler risk için oksidatif stres ve inflamasyon durumuyla ilişkili önemli bir gösterge olabileceği tespit edilmiştir (128). Fakat Renske G. Wieberdink ve arkadaşlarının 2012 yılında diyabet tanısı olmayan 55 yaş altı hastalarda yaptıkları çalışmada açlık glukoz düzeyi ile iskemik inme arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (129). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile paralel olarak diyabet tanısı olmayan hasta ve kontrol grupları arasında açlık kan şekeri düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Açlık insulin düzeyi ile iskemik inme riski arasındaki ilişki tartışmalı olsa da yapılan çalışmaların çoğunda açlık insulin düzeyinin iskemik inme üzerine anlamlı etkisi tespit edilememiştir (129,130,131). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında açlık insulin düzeyi açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Glikolize olmuş hemoglobin ölçümü uzun süreli glisemik kontrolün değerlendirilmesinde standart yöntemdir. Plazma glukozu sabit olarak yüksek olduğunda hemoglobinin nonenzimatik glikasyonunda artış olur ve bu değişiklik son 2-3 aydaki glisemik durumu yansıtır, çünkü eritrositlerin ömrü 120 gündür. HbA1c' nin normal değerleri %4,2- 6,2 arasındadır. Normal sınırlara yakın (%5-8) glikolize hemoglobin değerleri önceki 2-3 aydaki iyi diyabetik kontrolü gösterirken, %12-15 gibi değerler aynı süredeki diyabetik kontrolün zayıf olduğunu gösterir. Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun HbA1c ortalaması kontrol grubundan anlamlı bir şekilde fazladır. Yüksek HbA1c düzeyleri iskemik inme için önemli bir risk faktörü iken son zamanlarda yapılan çalışmalarda bu parametrenin iskemi sonrası kötü

fonksiyonel sonuçlar açısından da önemli bir öngörücü olduğu tespit edilmiştir. Sunanda ve arkadaşları prospektif, olgu-kontrol çalışmasında akut iskemik inme ile başvuran 130 hastayı incelemişlerdir. Bu çalışma sonucunda iskemik inme geçiren hastalarda giriş HbA1c düzeylerinin hastalığın nörolojik fonksiyonel sonuçları hakkında öngörücü olabileceğini tespit etmişlerdir (132). Gao ve arkadaşlarının küçük damar oklüzyonu ile başvuran 793 hastada yaptıkları çalışmada yüksek giriş HbA1c düzeylerinin 3 aylık fonksiyonel sonuçlar üzerine olumsuz etkisini saptamıştır (133). Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın modifiye Rankin skoru ile uzun sureli fonksiyonel sonuçlar açısından takipleri yapılamadığı için bu konuda değerlendirme yapılamadı.

Ülkemizde metabolik sendrom sıklığını ortaya koymak için 4259 kişi üzerinde gerçekleştirilen METSAR çalışmasında lipit değerleri de ölçülmüştür. HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 46.3 mg/dl, kadınlarda 52 mg/dl, genel ortalama ise 49.2 mg/dl bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunun ortalama HDL düzeyi METSAR çalışması ile benzer şekilde 49.7 mg/dl iken hasta grubumuzun ortalaması METSAR çalışmasındaki değerin belirgin bir şekilde altında olup 38.7 mg/dl'dir. 2013 yılında Kim ve arkadaşlarının iskemik inme hastalarında metabolik sendrom prevelansını araştırmak için yapmış oldukları çalışmada metabolik sendromun önemli parametrelerinden biri olan HDL kolesterol düzeylerinin iskemik inmeli hastalarda anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (134). Supanc ve arkadaşlarının 55 yaş altı (genç ve orta yaş olarak ifade edilmiş) iskemik inme geçirmiş 155 hastadan oluşan hasta grubu ve 150 hastadan oluşan kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada HDL düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir (135). Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde hasta grubunda HDL düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük tespit edildi.

METSAR çalışmasında ortalama LDL-kolesterol düzeyleri erkekte 98.5 mg/dl, kadında 100.5 mg/dl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hasta grubunun ortalama LDL düzeyi 134.6 mg/dl iken kontrol grubumuzun ortalama LDL düzeyi 118 mg/dl idi. Supanc ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 55 yaş altı iskemik inme geçiren hastaların LDL düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde

yüksek olduğu tespit edilmiştir (135). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubu arasında LDL düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edildi. Putaala ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada LDL düzeyleri ile iskemik inmenin ağırlığı, enfarkt genişliği ve 3 aylık modifiye Rankin skoru takiplerinin anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (136).

METSAR çalışmasında ülkemizde ortalama trigliserit düzeyi erkeklerde 148.3 mg/dl, kadınlarda 129.7 mg/dl olaraktespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama trigliserit düzeyleri hasta grubunda 162.1 mg/dl iken kontrol grubunda 140.6 mg/dl dir. Trigliserit düzeyleri ile iskemik inme riski arasındaki ilişki çelişkilidir. ARIC çalışması, Oslo çalışması ve Physicians' Health Çalışmalarında iskemik inme ile trigliserit düzeyleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (137,138,139). Asya-Pasifik bölgesinde yapılan bir çalışmada ve Kopenhag' da 14000 kişinin katılımıyla yapılan prospektif nüfusa dayalı kohort çalışmasında iskemik inme ile yüksek trigliserit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (140,141). Bizim çalışmamızda ise iki grup arasında trigliserit düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

İnsülin direnci sıklığı yapılan araştırmalarda ortalama olarak sağlıklı popülasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 DM tanısı olanlarda % 60-75 oranında görülür. Bizim çalışmamızda iskemik inme tanısı olan non-diyabetik hasta grubumuzda insülin direnci sıklığı %26.7 iken kontrol grubumuzda insülin direnci oranı %20' dir. İnsülin direncinin iskemik inme açısından risk faktörü olup olmadığına dair çelişkili çalışmalar mevcuttur. Matsumoto ve arkadaşlarının insülin direnci için insülin tolerans testini kullanarak yaptıkları çalışmada tip 2 DM tanısı olan hastalarda iskemik inme için HT ve yaşlanmanın yanında insülin direncinin de predispozan faktör olduğu tespit edilmiştir (142). 2010 yılında Rundek ve arkadaşları 1509 diyabet tanısı olmayan katılımcıdan oluşan araştırmalarında insülin direncinin diyabet tanısı olmayan kişilerde iskemik inme açısından artmış risk göstergesi olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada insülin direnci tanısını HOMA-IR yöntemini kullanarak koymuşlardır (143). Fawlor ve arkadaşlarının 60-79 yaş arası 3246 Britanyalı kadın katılımcı ile yaptıkları prospektif kohort çalışmasında insülin direncinin iskemik inme için önemli bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (144).

Fakat Wieberdink ve arkadaşlarının yaptıkları 55 yaş üstü DM tanısı olmayan 5234 katılımcıdan oluşan prospektif popülasyon bazlı kohort çalışmada insülin direncinin iskemik inme için bir risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir (129). Bizim çalışmamızda ise bu çalışma ile benzer şekilde diyabet tanısı olmayan 55 yaş altı hasta ve kontrol grubu arasında insülin direnci açısından anlamlı fark bulunmadı.

Ülkemizde, 2004 yılında yapılan METSAR sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (71). Fakat son olarak 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde >94 cm, kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57.7 olarak saptanmıştır.

MetS iskemik inmenin kesinleşmemiş değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Bu konuda yapılmış birçok çalışma mevcuttur.

R. Kowawoto, H. Towita ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inme geçirmiş 197 hasta ve 356 kontrol grubu hastası alınarak, yaş, cins ve sigara içme grubuna göre düzeltme yapıldıktan sonra MetS ile aterotrombotik inme riski arasında belirgin ilişki saptanmıştır (OR:3.08, %95 güven aralığı, 1,69 –5,61) (145).

HS Milionis, E. Rizos ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada inme geçirmiş 163 hasta ve 166 katılımcıdan oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. MetS prevalansı hasta grubunda %46,0, kontrol grubunda %15,7 olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (146).

G. Aygencel, A. Karamercan ve arkadaşlarının 2006 yılında akut iskemik inmeli 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, MetS prevelansı % 67.5 olarak belirlenmiştir. Cinsiyete göre bakıldığında erkeklerde % 72 kadınlarda % 64 olarak saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen erkekte MetS'un yüksek çıkma nedeni sigara içimi olabilir şeklinde yorumlanmıştır (147). Bizim hasta grubumuzda ise erkeklerde %87 oranında MetS tanısı mevcut iken kadınlarda %71.4

oranında MetS tanısı saptandı. İki grup arasında MetS sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.565).

Koren Morag ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 14000'den fazla koroner kalp hastasının analizinde, iskemik inme veya TİA riskinde, DM olmaksızın, MetS varlığı ile belirgin bir artış tespit edilmiştir. Tek başına MetS varlığında 1.5 kat, DM varlığında ise >2 kat risk artışı saptanmıştır. Bu durum yüksek risk taşıyan bu hastalarda DM ortaya çıkmadan MetS'un tanımlanmasıyla iskemik SVH yönünden daha fazla riskli olan hastaların tanımlanabileceğini göstermektedir. Kadınlarda bu risk erkeklere göre daha fazladır (148). Bizim çalışmamızda ise DM tanısı olmamasına rağmen iskemik inme geçiren hasta grubunun %83.3' ünde MetS tanısı mevcut iken DM tanısı olmayan kontrol grubumuzun ancak %33,3' ünde MetS tanısı mevcut idi ve iki grup arasında MetS tanısı açısından anlamlı fark tespit edildi.

N. Cansaran, Ş. Özbakır ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 100 akut SVH hastası ve 100 tane kontrol grubu hastası MetS yönünden karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun %76'sı iskemik, %24'ü hemorojik karekterde olan bu çalışmada, yaş eşitlenmiş hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MetS varlığı açısından anlamlı farklılık tespit edilmiş, hasta grubunda %61,5 kontrol grubunda %35,8 oranında MetS varlığı saptanmıştır (149).

Albala ve arkadaşlarının 3298 kişiyi izleyerek prospektif olarak yaptıkları Northern Manhattan çalışmasında MetS'in inme ve vasküler olay riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (150). Chen ve arkadaşlarının 2014 yılında 10292 Çinli katılımcıyı izleyerek yaptıkları kohort izlem çalışmasında MetS bileşenlerinin iskemik inme riski üstüne etkilerini araştırmışlardır. MetS bileşenlerinin sayısı arttıkça iskemik inme riskinin arttığını saptamışlardır. Bu durumun ortaya çıkmasında MetS bileşenlerinin kümülatif etkisi neden olarak düşünülmüştür (151).

Yıldız ve arkadaşlarının 2013 yılında iskemik inme tanısı olan ve ek olarak MetS tanı kriterlerini dolduran veya doldurmayan 137 hasta rasgele şekilde seçilerek değerlendirilmiş ve hastaların bir yıllık takipleri sonrasında MetS tanısı olan veya olmayan hastalar arasında mortalite açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir (152).

2016 yılında Wang ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları kohort çalışmasında 25 yaş üstü geçirilmiş iskemik inme öyküsü olmayan hastalar izlenmiş, MetS tanısı IDF-2005 tanı kriterleri ile konulmuştur. Bu çalışma sonunda MetS'un

minör iskemik inme için güçlü bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Ayrıca minör iskemik inme ile başvuran hastalarda MetS tanısı olanlarda tekrarlayan vasküler olay sıklığının arttığı tespit edilmiştir (153).

Oh ve arkadaşları yapmış oldukları 691 kişiden oluşan çalışmada MetS'un iskemik inme sonrası fonksiyonel takiplerin kuvvetli bir öngörücüsü olabileceğini saptamışlardır (154).

Sonuç olarak çalışmamızda kardiyo-embolik olmayan, büyük damar aterosklerozu ve laküner iskemi tanısı dışlanmış hasta grubunda da iskemik inme açısından MetS'un önemli bir risk faktörü olabileceği saptandı. MetS'un komponentlerinden olan sistolik, diyastolik tansiyon yüksekliğinin, HDL düşüklüğünün iskemik inme açısından risk faktörleri olduğu belirlenirken, artmış trigliserit düzeyinin iskemik inme riski ile ilişkisinin hâlâ tartışmalı olduğu sonucuna varıldı. Yine MetS komponentlerinden artmış bel çevresi düzeyinin iskemik inme riski açısından önemli bir yeri olabileceği belirlenirken, çalışmamızda çıkan veri sonuçlarına göre BKİ'nin iskemik inme riski açısından aynı düzeyde öngörücü olmadığı saptansa da, bu konuda daha geniş hasta sayılı çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine varıldı. Aynı zamanda bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarda vurgulandığı gibi, DM tanısı olmasa dahi iskemik inme hastalarında MetS'un kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü belirlendi. DM tanısı olmayan iskemik inmeli hastalarda insülin direncinin rolünün tartışmalı olduğu kanaatine varıldı. Bu çıkarımın çalışma analizimizde DM tanısı olmayan iskemik inme grubunda insülin direnci sıklığının, DM tanısı olmayan kontrol grubuna göre daha fazla olsa bile bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamasından kaynaklandığı düşünüldü.

6 KAYNAKÇA

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012; 380: 2095.
2. Feigin VL, 2. Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2014; 383: 245.
3. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2.baskı, Güneş Kitabevi 2002: 38-47
4. Groppo E, De Gennaro R, Granieri G, Fazio P, Cesnik E, Granieri E, Casetta I. Incidence and prognosis of stroke in young adults: a population-based study in Ferrara, Italy. Neurol Sci 2012; 33: 53-58.
5. Nencini P, Inzitari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L, Buccheri AM, Cecchi L, Passigli A, Rosselli A, Amaducci L. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. Stroke 1988; 19: 977-998.
6. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji,3. Baskı. 2002; 1: 1-27
7. Cerrato P, Grasso M, Imperiale D, Priano L, Baima C, Giraudo M, Rizzuto A, Azzaro C, Lentini A, Bergamasco B. Stroke in young patients: etiopathogenesis and risk factors in different age classes. Cerebrovasc Dis 2004; 18: 154-159.
8. Lipska K, Sylaja PN, Sarma PS, Thankappan KR, Kutty VR, Vasan RS, Radhakrishnan K. Risk factors for acute ischaemic stroke in young adults in South India. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; 78: 959-963.
9. Fowler SB, Moussouttas M, Manchini B.Metabolic Syndrome: Contributing Factors and Treatment Strategies, Health & Medical Complete, J Neurosc Nursing Aug 2005; 37(4): 220.
10. Işıldak, M. Metabolik sendrom ve insülin direnci, Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 96-99.
11. Özbakkaloğlu. M. Yüzyılın salgını: metabolik sendrom, SSK Tepecik Hast Derg 2003; 13: 121-122.
12. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1993; 72: 1-446
13. WHO. Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification, 1978.
14. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle J, Biller J, et. Al. and the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 35-41.
15. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles of Neurology,'Cerebrovascular Disease', 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997: 777-873.
16. Malgrem R, et al. Geographical and seculer trends in stroke incidence Lancet 1987; 2: 1196-1201.
17. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1993; 72(3): 25-27.

18. Shinkawa A, Veda K, Hasua Y: Seasonal variation in incidence in Hisayama, Japan. Stroke 1988; 21: 1262-1267.
19. Taraka H, et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata a Japanase provincial city. Preliminary report on risk factor for cerebral infarction. Stroke 1985; 16: 773-780.
20. Ashok P, Radhakrishnan K, et al. Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi, Libya. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 519-523.
21. Zuber M, Mas TL: Epidemiologie des accidents vascularies cerebraux. Rev Neurol 1992: 148; 245-255.
22. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M. The Stroke Registry. A Hospital Based Study in the Aegian Region İzmir, Turkey. Analysis of 2000 Patients. Cerebrovascular Dis 1998; 8: 278-288.
23. Bougusslavsky J, Van Mele G, Regli F. The Lausanne stroke registry. Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. Stroke 1998; 19: 1083-1092.
24. Balkan S. Serebro Vasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları 2005.
25. Bamford J, Sandercock P. Dennis M. Burn J. Warlow C. Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral in infarction. Lancet 1991; 337: 1521-1526.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560–2572.
27. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. 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: 1903-1913.
28. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31(7): 1281-1357.
29. Meschia JF, Bushnellet 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.
30. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. Evidencebased 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): 507-520.

31. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. Med Clin North Am 2008; 92: 17–40.
32. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Stroke 2008; 39: 1901-1910.
33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. Circulation 1998; 98: 946–952.
34. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. Stroke 2005; 36: 1115–1119.
35. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Chest 2010; 137: 263-272.
36. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. Chest 2010; 138: 1093-1100.
37. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 2007; 146: 857–867.
38. Culebras A, Messe SR, Chaturvedi S, Kase CS, Gronseth G. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2014; 82: 716–724.
39. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/ HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation 2014; 130: e199–e267.
40. Tokgözoğlu L. Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2009;37(2):11-16
41. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after miyocardial infarction with pravastatin the cholesterol and recurrent events study. Circulation 1999; 99: 216-223.
42. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Circulation 2014; 129 (25 Suppl 2): S1-45.

43. Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Stroke 2012; 43: 1212-1217.
44. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Diabetes Care 2005; 28: 355-359.
45. Grant RW, Clark NG, Desouza CV, Funnell MM, Goldfine AB, Laffel L, et al. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014; 37(1): 14-80.
46. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580–591.
47. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Lancet 1996; 348: 498-505.
48. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi Yayınları, 2002: 5-56.
49. Autret A, Saudeau D, Bertrand P, et al. Stroke risk in patients withcarotid stenosis. Lancet 1987; 1: 888-891.
50. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. N Engl J Med 2000; 342: 1693-1700.
51. Ohene Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease; rates and risk factors. Blood 1998; 91: 288-294.
52. Bradley WG, Daroff BR, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. The Neurological disorders. 3rd ed. Vascular diseases of the nervous system 2000; 1125-1126.
53. Abbot RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, et al. Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. Am J Epidemiol 1994; 139: 881-893.
54. Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC, et al. Physical activity and incidence of coronary heart disease and stroke in women. Circulation 1995; 91(5) Abstract.
55. Petiti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, et al. Ischemic stroke and use of estrogen and estrogen/progestogen as hormon replacement therapy. Stroke 1998; 29: 23-28.
56. Palomaki H, Kaste M, Regular Light to moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? Stroke 1993; 24: 1828- 1832.
57. World Health Organization. Recommendation on stroke prevention, diagnosis and therapy. Stroke 1989; 20: 1407-1431.
58. Sarkar PK, Lambert LA. Etiology and treatment of hyperhomocysteinemia causing ischemic stroke. Int J Clin Pract 2001; 55(4): 262-268.
59. Sloan MA, Kittner SJ, Freeser BR et al. Illicit drug associated ischemic stroke in Baltimore-Washington young stroke study. Neurology 1998; 50: 1688-1693.
60. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. J Amer Med Assoc 2000; 284: 72-78.

61. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A, et al. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. N Engl J Med 1996; 335: 8-15.
62. Khamasta MA, Cuadreado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospolipid-antibody sendrome. N Engl J Med 1995; 332: 993-997.
63. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C reactive protein and the risk of future cardiovasculer events among heathy women. Circulation 1998; 98: 731-733.
64. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-421.
65. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15: 539-553.
66. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37: 1595-1607.
67. Özbey N,Orhan Y. Diabetes Mellitus 2003; 69-70.
68. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 629-636.
69. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb 2005; 12: 295-300.
70. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287: 356-359.
71. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 548-553.
72. Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven, Metabolik Sendroma Güncel Bakış, İç Hast Derg 2011; 18: 125-131.
73. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S,Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163: 427-436.
74. Ferrannini E, Natali A, Bell P,et al. Insülin resistance and hypersecretion in obesity. J Clin Invest 1997; 100: 1166-1173.
75. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
76. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available at: URL:http://www.idf.org/ webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf
77. Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Derneği, Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009.

78. Lu KH, Chan YL, Chan WB, Chan JC, Chu CW. Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. Diabetes Care 2006; 29: 379-384.
79. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. FEBS Lett 2006; 80: 2917-2921.
80. Oğuz A, Uzunlulu M, Sevük A, Yaşlıda Metabolik Sendrom ve Önemi, Akademik Geriatri 2011;3(2):85-90.
81. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor Necrosis factor - alpha (TNF- alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- alpha in obesity. Diabetes 2002; 51: 1876-1883.
82. Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR, Adiponectin: more than just another fat cell hormone? Diabetes Care 2003; 26: 2442-2450.
83. Luheshi GN. Gardner Jd, Rushforth DA, et al. Leptin actions on food intake and body temperature are mediated by IL -1. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96: 7047-7052.
84. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) Circulation 2001; 104: 3052-3056.
85. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholoesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor . J Biol. Chem 2001; 276: 37402 –37408.
86. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoproetin E-deficient mice Circulation 2002; 106: 2767-2770.
87. Faraj M, Havel PJ, Phelis S,Blank D, Sniderman AD, Cianflone K, plasma acylation – stimulating protein adiponectin, leptin, and ghrelin before anda fer weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. J Clin Endo.Metab 2003; 88: 1594-1602.
88. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin diabetes, and mortality inmen in Norfolk cohort of Euoropean prospective investigation of cancer and nutrition (EPICNorfoik). BMJ 2001; 32215-32218.
89. Cleary P, Orchard T, Zinman B, et al. Coronary calcification in the DCCT / EDIC cohort. Program and abstratcs of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 13-17, 2003; New Orleans, Louisiana Abstract 652-P.
90. Ferrannini E, Hafner SM, Mitchell BD, Stern MP, Hyperinsulinaemia; the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome Diabetologia 1991; 34: 416-422.
91. Tominaga M,Eguchi H, Manaka H, et al. Impaired glucose tolerance is risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study, Diabetes Care 1999; 22 (6): 920-924.
92. Balcı M.K, Metabolik Sendrom, Turkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28: 102-106.

93. Satman İ, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25: 1551-1556.
94. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması II (TURDEP II) sonuçlarının özeti. Erişim: http://www.istanbul.edu.tr/itf/ attachments/021_turdep.2.sonuclarinin.aciklamasi.pdf.
95. Reaven GM. Insulin Resistance/ Compensatory hyperinsulinemia, essential hypertansion, and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2399-2403.
96. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003; 290: 199-206.
97. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23: 1817-1823.
98. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, et al. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. Proc. Natl Acad Sci USA 1996; 93: 12490- 12495.
99. Malhortra A, Kang BP, Cheung S, et al Angiotensin II promotes glucose induced Activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. Diabetes 2001; 50: 1918-1926.
100. Forbes JM, Cooper ME, Thallas V, et al. Reduction of the accumulation of advanced glycation end products by ACE inhibition in experimental diacetic nephropaty, Diabetes 2002; 51: 3274-3282.
101. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. N Eng. J Med 1989; 321: 868-873.
102. Julius S, Kjedlsen SE, Webel M, et al Outcomes in hypertensive patients at high risk of cardiovascular risk treated with regiments based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. Lancet 2004; 363: 2002-2031.
103. Brunzell JD, Hokanson JE. Dysilipidemia of central obesity and insulin reisstance. Diabetes Care 1999; 22 (suppl 3): C10 – C13.
104. Gingsber HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovascular Risk 2000; 7: 325-331.
105. Berger J, Moller DE. The mechanism of action of PPARS. Anual Review of Medicine 2002; 53: 409-435.
106. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone J Clin Endocrinol Metab 2002; 81: 5662-5667.
107. Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attack? Ann Intern Med 1999; 130:933-937.

108. Kluft C. De Maat MP, Determination of the habitual low blood level of C – Reactive protein in individuals. Ital Heart J: 2001; 2: 172-180.
109. Cefalu W. Mini review: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. Exp Biol Med 2001; 226: 13-26.
110. Mertens I, Van Der PM, Corthouts B, et al.Vicceral Fat is a Determinant of PAI-1 Activity in Diabetic and Nondiabetic Overweight and Obese Women. Horm Metab. Res 2001; 33: 602-607.
111. Oğuz A, Kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. Mas Matbaacılık İstanbul 2002.
112. Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome and Coronary Atherosclerosis. Circulation 2002; 105: 2696-2698.
113. Lauria G, Gentile M, Fassetta G, et al. Incidence and prognosis of stroke in the Belluno Province, Italy: first-year results of a community-based study. Stroke 1995; 26: 1787–1793.
114. Vibo R, Körv J, Roose M. The third stroke registry in Tartu, Estonia: decline of stroke incidence and 28-day case fatality rate since 1991. Stroke 2005; 36: 2544–2548.
115. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, et al. A case series of young stroke in Rome. Eur J Neurol 2006; 13: 146–152.
116. Yıldız M, Gül H.L, Türk Börü Ü, et al. İskemik inmede metabolik sendromun sıklığı ve mortaliteye etkisi. Türk Beyin Damar Hast Dergisi 2013; 19(3): 88-94.
117. Mi D, Jia Q, Zheng H, Hoff K, Zhao X, Wang C, et al. Metabolic Syndrome and Stroke Recurrence in Chinese Ischemic Stroke Patients – The ACROSS-China Study. PLoS One 2012; 7(12): e51406.
118. Owen C, Kapetanakis V, Rudnicka A, Wathern A, et al. Body mass index in early and middle adult life: prospective associations with myocardial infarction, stroke and diabetes over a 30-year period: the British Regional Heart Study. BMJ Open 2015; 5: e008105.
119. Song YM, Sung J, Smith GD, Ebrahim S, et al. Body Mass Index and Ischemic and Hemorrhagic Stroke A Prospective Study in Korean Men. Stroke 2004; 35: 831-836.
120. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B, et al. Waist circumference, body mass index, and risk for stroke in older people: a 15 year longitudinal population study of 70- year-olds. JAGS 2002 Sep; 50(9): 1510-1518.
121. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjonneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Buenode-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008; 359: 2105–2120.

122. Furukowa Y, Kokuba Y, Okamura T, Watanabe M, et al. The Relationship Between Waist Circumference and the Risk of Stroke and Myocardial Infarction in a Japanase Urban Cohort. Stroke 2010; 41: 550-553.
123. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, Disla N, Paik MC, Elkind MS, Sacco RL. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. Arch Neurol 2010; 67: 1195–1200.
124. Sung J, Song YM, Ebrahim S, Lawlor DA. Fasting blood glucose and the risk of stroke and myocardial infarction. Circulation 2009; 119: 812–819.
125. Cao W, Ling Y, Wu F, Yang L, Cheng X, Dong Q. Higher fasting glucose next day after intravenous thrombolysis is independently associated with poor outcome in acute ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015; 24: 100–103.
126. Vermeer SE, Sandee W, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, Dippel DW. Dutch TIA Trial Study Group. Impaired glucose tolerance increases stroke risk in nondiabetic patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. Stroke 2006; 37: 1413–1417.
127. Boden-Albala B, Cammack S, Chong J, Wang C, Wright C, Rundek T, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Diabetes, fasting glucose levels, and risk of ischemic stroke and vascular events: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). Diabetes Care 2008; 31: 1132–1137.
128. Lee JH, Yoon SR, Na GY, Jun M, Ahn MR, Cha JK, Kim OY. Fasting Glucose is a Useful Indicator for Cerebrovascular Risk in Non-Diabetic Koreans: Association With Oxidative Stress and Inflammation. Clin Nutr Res 2016 Jan; 5(1): 33-42. English.
129. Wieberdink RG, Koudstaal PJ, Hofmann A, et al. Insülin Resistance and the Risk of Stroke and Stroke Subtypes in the Nondiabetic Elderly. Am J Epidemiol 2012; 176(8): 699-707.
130. Howard G, Wagenknecht LE, Kernan WN, Cushman M, et al. Racial Differencesin the Association of İnsulin Resistance with Stroke Risk. Stroke 2014; 45: 2257-2262.
131. Xun P, Wu Y, He Q, He K, et al. Fasting insulin concentrations and incidence of hypertension, stroke, and coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. AJCN 2013; 98(6): 1543-1554.
132. Sunanda T, Kumar NSS, et al. Role of HbA1c at Admission on Severity and Functional Outcome of Ischemic Stroke in Patients with Diabetes Mellitus. J Neurol Neurophysiol 2016; 7(3): 377.
133. Gao Y, Jiang L, Wang H, Yu C, Wang W, Liu S, et al. Association between Elevated Hemoglobin A1c Levels and the Outcomes of Patients with Small-Artery Occlusion: A Hospital Based Study. PLoS ONE 2016; 11(8): e0160223.
134. Kim OJ, Hong SH, Jeon YJ, Oh SH, Kim HS, Park YS, Kim EJ, Kim NK. Gene-environment interactions between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C>T and metabolic syndrome for the prevalence of ischemic stroke in Koreans. Neurosci Lett 2013 Jan 15; 533: 11-16.

135. Supanc V, Senicki Z, Vukasovic I, Solter VV, Zavoreo I, Kes VB. The Role of Classic Risk Factors and Prothrombotic Factor Gene Mutations in Ischemic Stroke Risk Development in Young and Middle-Aged Individuals. J Stroke Cerebrovas Dis 2014; 23(3): 171-176.
136. Putaala J, Strbian D, Mustanoja S, Haapaniemi E, Kaste M, Tatlisumak T. Functional outcome in young adult ischemic stroke: impact of lipoproteins. Acta Neurol Scand 2013; 127(1): 61-69.
137. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR; Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Stroke 2003; 34: 623–631
138. Bowman TS, Sesso HD, Ma J, Kurth T, Kase CS, Stampfer MJ, Gaziano JM. Cholesterol and the risk of ischemic stroke. Stroke 2003; 34: 2930–2934.
139. Haheim LL, Holme I, Hjermann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality: a 12-year follow-up of the Oslo Study. Stroke 1993; 24: 1484–1489.
140. Patel A, Barzi F, Jamrozik K, Lam TH, Ueshima H, Whitlock G, Woodward M; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region. Circulation. 2004; 110: 2678–2686.
141. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008; 300:2142–2152.
142. Matsumoto K, Miyoko S, Yano M. Insulin Resistance and Classic Risk Factors in Type 2 Diabetic Patients With Different Subtypes of Ischemic Stroke. Diabetes Care 1999; 22(7): 1191-1195.
143. Rundek T, Gardener H, Xu Q, Goldberg RB, Wright CB, Boden-Albala B, Disla N, Paik MC, Elkind MS, Sacco RL. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. Arch Neurol 2010 Oct; 67(10): 1195-1200.
144. Lawlor DA, Fraser A, Ebrahim A, Smith GD. Independent Associations of Fasting Insulin, Glucose, and Glycated Haemoglobin with Stroke and Coronary Heart Disease in Older Women. PLoS Med 2007; 4(8): 1396-1404.
145. Kowawoto R, Towita H, Oka Y, Kodama A, Metabolic Syndrome as a Predictor of İschemic Stroke in Elderly Persons. İntern Med 2005 Sep; 44(9): 922-927.
146. Milionis HS, Rizos E, Goudevenos J, Seferiadis K, Components of the metabolic syndrome and risk for first ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects Stroke 2005 Jul; 36(7): 1372-1376.
147. Aygencel G, Karamercan A, Akıncı E, Demircan A, Keles A. Metabolic Syndrome and Its Association With Ischemic Cerebrovascular Disease. Advances in Therapi May / June 2006; 23(3): 495-501.
148. Koren Morag, et al. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack. Stroke 2005; 36: 1366-1371.

149. Cansaran N, Öztürk Ş, Özbakır Ş. Akut strok hastalarında metabolik sendrom ve komponentlerinin incelenmesi. Türk Nöroloji Dergisi 2006; 12(5).
150. Albala BB, Socco RY, Lee HS, et al. Metabolic Syndrome and Iscemic Stroke. Stroke 2008; 39: 30-35.
151. Chen YC, Sun CA, Yang T, Chu CH, Bai CH, You SL, Hwang LC, Chen CH, Wei CY and Chou YC. Impact of metabolic syndrome components on incident stroke subtypes: a Chinese cohort study. J Hum Hypertens 2014; 28: 689–693.
152. Yıldız Z, Gül H, Türk Börü Ü. İskemik İnmede Metabolik Sendromun Sıklığı ve Mortaliteye Etkisi. Türk Beyin Damar Hast Dergisi 2013; 19(3): 88-94.
153. Wang GS, Tong DM, Chen XD, Yang TH, Zhou YT, Ma XB. Metabolic Syndrome Is a Strong Risk Factor for Minor Ischemic Stroke and Subsequent Vascular Events. PLoS ONE 2016; 11(8).
154. Oh MY, Ko SB, Lee SH, Kim C, Ryu WS, Kim CH and Yoon BW. Association between metabolic syndrome and functional outcome in patients with acute ischaemic stroke. Eur J Neurol 2014, 21: 177–179.