

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç.Dr. Orhan YAĞIZ

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA
METABOLİK SENDROM**

Dr. Mulla BOZKURT

**Nöroloji
Tıpta Uzmanlık Tezi**

İSTANBUL – 2008

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA
METABOLİK SENDROM**

Dr. Mulla BOZKURT

**Nöroloji
Tıpta Uzmanlık Tezi**

Tez Danışmanı:

Uzm. Dr. Aysel KAYA TEKEŞİN

İSTANBUL – 2008

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince hem tıbbi bilgi ve deneyimlerinden hem de memuriyet hayatına dair tecrübelerinden yararlandığım, olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan servisimizin değerli şefi Sayın Doç. Dr. Orhan YAĞIZ'a,

Beceri ve bilgi birikimimde her zaman değerli desteklerini gördüğüm, tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları olan servisimizin uzmanlarından Sayın Dr.Himmet DEREÇİ'ye, Sayın Dr.Hüsniye ASLAN'a, Sayın Dr.Aysel TEKEŞİN'e, Sayın Dr. Şirin SAÇAK'a, Sayın Dr. Aytuğ HAYIRLI'ya, Sayın Dr. Sabire YILDIRIM'a,

Rotasyonlarım sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım 5. Dahiliye Klinik Şefi Sayın Dr.Cüneyit MÜDERRİSOĞLU'na, Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi A.B.D. başkanı Sayın Prof. Dr.Mefkure ERAKSOY ve Doç. Dr. Zuhul YAPICI'ya , Mazhar Osman Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6.Psikiyatri Klinik Şefi Sayın Doç.Dr. Doğan YEŞİLBURSA'ya Hastanemiz Başhekimi Sayın Dr. Özgür YİĞİT'e,

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım, her aşamasında değerli desteklerini gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım servisimizin değerli hemşire ve personeline,

Sevgi ve desteğini eksik etmeyen sevgili eşime, bana neşe kaynağı olan tatlı kızıma, sonsuz TEŞEKKÜRLER... .

Dr. Mulla BOZKURT

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR.....	2
1.1.İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	3
1.1.1.Değiştirilemeyen risk faktörleri.....	4
1.1.2. Değiştirilebilen risk faktörleri.....	4
1.2. İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ.....	9
1.3. HEMORAJİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	12
1.4. HEMORAJİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ.....	13
2. ATEROSKLEROZ.....	13
3. METABOLİK SENDROM.....	17
3.1.Metabolik sendromun klinik yansımaları.....	18
3.2.Epidemiyoloji.....	18
3.3.Patogenez.....	19
3.4.Klinik tanı.....	22
3.5.Metabolik sendrom tedavisi.....	23
MATERYAL VE METOD.....	26

BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	42



KISALTMALAR

SVH: Serebrovasküler Hastalıklar

MS: Metabolik Sendrom

GİA: Geçici İskemik Atak

DM: Diyabetes Mellitus

RDUS: Renkli Doppler Ultrasonografi

WHO: Dünya sağlık organizasyonu

AF: Atriyal fibrilasyon

USG: Ultrasonografi

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

TİT : Tam idrar tetkiki

EKG: Elektrokardiografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SPSS: Statistical Package for the Social Science

HT: Hipertansiyon

IFN-gama: İnterferon Gama

IL-1: İnterlökin 1

TNF-alfa: Tümör Nekrozing Faktör Alfa

GM-CSF: Granülosit- Monosit Koloni Sitümülan Faktör

ICAM-1: İnterselüler Adezyon Molekülü 1

VCAM: Vasküler Adezyon Molekülü

NCEP-ATP: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

BAA: Büyük Arter Ateroskleroza

KDO: Küçük Damar Oklüzyonu

TABLolar

Tablo1:Olguların strok alt gruplarına göre dağılımı.....	29
Tablo-2: Strok alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	30
Tablo-3: Strok alt gruplarının yaş ortalamalarına göre dağılımı.....	31
Tablo-4: Cinsiyete göre metabolik sendrom dağılımı.....	32
Tablo-5: 65 yaş ve altının 65 yaş üstüne göre metabolik sendrom dağılımı.....	32
Tablo-6: Metabolik sendromun strok alt gruplarına göre dağılımı	33
Tablo-7: İskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklarda metabolik sendrom oranı.....	34

GRAFİKLER

Grafik-1: Olguların strok alt gruplarına göre dağılımı.....	30
Grafik-2: Strok alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	31
Grafik-3:Metabolik sendromun strok alt gruplarına göre dağılımı.....	33
Grafik-4: Metabolik sendromun strok alt gruplarına ve yaşa göre dağılımı.....	34

ÖZET

Metabolik sendrom (MS) son yüzyılda gittikçe önem kazanmış olup, gelişmiş ülkelerde kardiovasküler mortalite ve morbiditede önemli rol oynayan faktörlerden biri olmuştur. Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen MS'un fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve yağ dokusu bozuklukları oluşturmaktadır. MS'un karakteristik özellikleri abdominal obezite, kan basıncı yükselmesi, glukoz intoleransı ve aterojenik dislipidemi olarak tanımlanmıştır. MS ayrıca protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir.

İnme, dünya toplumlarında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup, sakatlık ve özürlülük yapan en önemli hastalıktır. MS ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye dair çok sayıda çalışma olmasına karşın, MS ile serebrovasküler hastalıklar (SVH) arasındaki ilişkiye dair çok az çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada MS'un SVH'da görülme sıklığını ve inmenin alt gruplarıyla olan ilişkisini inceledik.

Çalışmaya İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde akut serebrovasküler hastalık tanısı olarak yatırılmış hastalardan, etyopatogeneze yönelik araştırmaları tamamlanabilmiş, yaş aralığı 34 ile 94 arasında olan ve yaş ortalaması 66.4 olan 131'i kadın 122'si erkek olmak üzere toplam 253 olgu alındı. Çalışmadaki kadın hastaların yaş ortalaması 68.2, erkek hastaların yaş ortalaması ise 66.3 olarak bulundu. Olguların 77'sinde (%30.4) büyük damar oklüzyonu, 55'inde (%21.7) küçük damar oklüzyonu, 60'ında (%23.7) serebral hematoma, 61'inde (%24.1) kardiy-embolik infarkt saptandı. MS tanısı için National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) tanı kriterleri kullanıldı. Cinsiyetler arasında MS görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, 65 yaş üzeri hastalarda MS sıklığı (%58,9), 65 yaş ve altına göre (54,2) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,456$). Büyük arter oklüzyonu ve küçük arter oklüzyonu olan hastalarda MS görülme oranları (sırasıyla: %75,3-%70,9) istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=000$). Kardiy-embolik hasta grubunda MS oranı %41,0 bulundu. Bütün iskemik SVH'lı hastalarda MS oranı %63,2 bulunurken, bu oran hemorajik SVH'lı grupta %36,7 düzeyinde saptandı.

Bu çalışmanın sonucunda; metabolik sendrom ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak hemorojik serebrovasküler hastalıklarla bu denli olmasa da önemli bir oranda birlikte olduğu saptanmıştır. Metabolik sendromlu hastaların erken dönemde yakalanarak tedavilerinin düzenlenmesi strok geçirmelerini önleyebilecektir.



ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) describes the clustering of factors including dyslipidaemia, glucose intolerance and hypertension with central adiposity. The syndrome is increasing in prevalence worldwide as a consequence of increasing obesity prevalence. The relationship between the MS and coronary heart diseases is well known but despite many studies its relationship between cerebrovascular diseases(CVD) is not defined clearly. In this study we aimed to investigate the effect of MS on cerebrovascular diseases.

Patients with ischemic cerebrovascular disease were grouped on the basis of the ‘Trial of Org 10072 in Acute Stroke Treatment’ study; and the ones have a specific cause, cryptogenic stroke, and inconclusive cases were excluded in the study. Total number of patients was 253(122 male,131 female) of which were ischemic CVD (including 61 cardioembolic, 77 large arterial atherosclerotic, 55 small vessel occlusion) and 60 were hemorrhagic.The ‘National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III’ criteria used for the diagnose of metabolic syndrome.

We found out that the incidence of metabolic syndrome in patient with ischemic cerebrovascular disease(63,2) was significantly higher than the ones with hemorrhagic CVD(36,7). This is statistically very meaningful($p=0,000$). Metabolic syndrome in the cardioembolic group (41,04) was found to be lower than the non-cardioembolic group (large atherosclerotic %75,3-small vessel occlusion %70,9) but it was higher than hemorrhagic group and it is statistically meaningful($p<0,05$).

This study showed that the incidence of metabolic syndrome is greater in ischemic cerebrovascular disease than intracerebral hemorrhage.

GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, dünya toplumlarında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup, sakatlık ve özürlülük yapan en önemli nedenlerdendir (1,2).

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). 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 (4).

Bu durumda sıklığı, özürlülük yapması ve mortalitesi bu kadar yüksek olan inme için, risk faktörlerinin belirlenmesi ve koruyucu hekimlik önem kazanmaktadır.

Metabolik sendrom son yüzyılda gittikçe önem kazanmış olup, gelişmiş ülkelerde kardiovasküler mortalite ve morbiditede önemli rol oynayan faktörlerden biri olmuştur.

Bu çalışmanın amacı serebrovasküler hastalıklarla metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi ve prevalansı incelemektir.

GENEL BİLGİLER

1.SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Serebrovasküler hastalıklar beynin bir veya birden çok kan damarının katıldığı patolojik süreçler sonucu oluşan genellikle ani başlangıçlı, fokal veya global nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Patolojik süreç, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü , kan viskozitesinde artış veya diğer kan içeriğindeki değişiklikler , ateroskleroz , hipertansif aterosklerotik değişiklikler , anevrizmal dilatasyon , arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir (5,6).

SVH dünyada kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olup, beynin en sık görülen hastalıklarındır. Hastaneye başvurularda önemli yer tutan SVH ölümcül olabildiği gibi çoğu zaman rehabilitasyon ve bakım gerektiren çeşitli bedensel işlevsizliğe yol açıp bireysel, sosyal ve ekonomik sorunlara neden olabilmektedir (6,7).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inme terimini “ ani gelişen , 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen damarsal kökenli , fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır”. Travma , enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici ataklar tanımlama dışında bırakılmıştır (7).

Tüm inmelerin %80-85'ini serebral infarkt, %10-15'ini intraserebral hematoma, %6-8'ini subaraknoid kanama oluşturur. İnmede temel özellikle nörolojik bulguların ani başlamasıdır. İnme insidansı; belirli bir zaman periyodunda, bir popülasyonda ortaya çıkan yeni inme olgularının risk altındaki nüfusa bölünmesi ile elde edilen hızdır. İnsidans çalışmalarında ideal sonuçlar elde etmek için; inmenin tanımı iyi yapılmalı, geçici iskemik atak (GİA) dışlanmalı, popülasyon sınırlama yapılmaksızın incelenmeli, ilk atak olmalı, yaşlara göre insidans incelenmeli ve inceleme kayıtları iyi tutulmalıdır.

Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş ve üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Kırkbeş yaş öncesi gelişen inmeler tüm inmelerin %3-5'ini oluşturdukları için inme insidansını tahmin etmek güçtür. Erkeklerde 55-64 yaş arasında inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (7). Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (8).

İNME PREVELANSI ; belirli bir zamanda bir popülasyondaki eski ve yeni olgu sayısının risk altındaki nüfusa bölünmesiyle elde edilen bir orandır. İnme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olan bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Batı toplumunda inme prevalansı 65 yaş üstü için 8/1000 olarak bildirilmiştir (9). Henüz bizim ülkemizde sağlıklı veriler yoktur.

Son on yılda yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeye bağlı ölümlerin azalması ortalama yaşam süresinin uzamasına ve inme, insidansının azalmasına bağlanmaktadır (10).Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranında yükselme olduğunu göstermektedir. Ancak iskemik inmelere oranla intraserebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesi ve korunmaya yönelik çalışmalara gerek duyulmaktadır (11).

1.1.İSKEMİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ:

İnmeye neden olan risk faktörleri sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Herhangi bir risk faktörü veya faktörlerinin bulunması mutlaka inmenin gelişeceğini ifade etmemektedir, ancak inme olasılığının arttığını göstermektedir. Akut iskemik inmenin etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi veya cerrahi yöntemler henüz

saptanamadığından inme için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi inmeyi önleyebilmektedir (7). SVH insidansı **yaşın** artması ile dramatik bir artış gösterir. İleri yaş (65 yaş ve üzeri) inme için önemli bir risk faktörüdür.

Erkeklerde 75 yaş üzerinde inme gelişme oranı kadınlara göre yüksektir (7).

Siyah ırkta serebral infarkt oranı beyaz ırka oranla daha yüksek olup bunun nedeni olarak siyah ırkta arteriyel hipertansiyon ve diyabet gelişme prevalansının fazla olması ile açıklanmıştır (12).

Heredite serebral infarkt patogeneğinde minör bir rol oynar. Ancak birinci dereceden akrabalarda inme öyküsü , inme nedeniyle maternal ölüm, paternal veya maternal inme öyküsü riski arttırır (12).

Genetik hastalıklar arasında Ehler-Danlos Sendromu,Marfan Sendromu,Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi aterosklerotik olmayan vaskülopatiler, herediter kardiyomyopatiler, familial atriyal miksoma, MELAS(mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizod), Fabry hastalığı, homosistinüri inme ile ilişkilidir (12).

1.1.1. DEĞİŞTİRİLEMİYEN RİSK FAKTÖRLERİ

- a)Yaş
- b)Cinsiyet
- c)İrk
- d)Aile öyküsü

1.1.2. DEĞİŞTİRİLEBİLEN RİSK FAKTÖRLERİ

a)Kesinleşmiş faktörler

1. Hipertansiyon
2. Diyabetes mellitus, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı
3. Kalp hastalıkları
4. Hiperlipidemi
5. Sigara
6. Asemptomatik karotis stenozu
7. Geçici iskemik ataklar

8.Hemostatik faktörler (orak hücreli anemi, hiperhomosistinemi, hiperkoagülabilité, fibrinojen yüksekliği, polisitemi, Protein C-S eksikliği ,antifosfolipit antikor varlığı)

b)Kesinleşmemiş faktörler

1. Alkol kullanımı
2. Obezite
3. Beslenme alışkanlıkları
4. Fiziksel inaktivite
- 5.İlaç kullanımı ve bağımlılığı
6. Hormon tedavisi (oral kontraseptif kullanımı, hormon replasman tedavisi
- 7.Enfeksiyonlar
- 8.Migren
- 9.Hiperürisemi (6,7,12)

1.1.1. DEĞİŞTİRİLEMEYEN RİSK FAKTÖRLERİ:

a)Yaş: Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki kat artmaktadır.

b)Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir.

c) İrk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir.

d)Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü olmasında benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler rol oynamaktadır.

1.1.2.DEĞİŞTİRİLEBİLEN RİSK FAKTÖRLERİ

Hipertansiyon inmenin her tipinde en önemli risk faktörüdür (13). Hem sistolik hem diastolik kan basıncı yüksekliği inme riski ile paralellik gösterir. Arteryel hipertansiyon ateroskleroza hızlandırıp kardiyak hastalığı arttırarak iskemik inmeye zemin hazırlar. Sistolik hipertansiyonun tedavisi aynı zamanda karotis arter stenozunun ilerlemesini de yavaşlatır (6,12,14).

Diyabetes mellitus inme riskini diyabetik olmayanlara oranla 2-3 kat arttırmaktadır. Diyabetik hastalarda makrovasküler hastalıklar başlıca ölüm nedenidir. Diyabete sekonder inme nedenleri arasında serebral ateroskleroz, kardiyak embolizm sayılabilir. Hipertansiyon ve hiperlipideminin eşlik etmesi inme riskini artırır.

Kardiyak hastalıklar arasında romatizmal kalp hastalığı ile birlikte mitral stenoz ve atrial fibrilasyon önemli predispozan faktörlerdir (6). Önceleri zararsız olduğu düşünülen romatizmal olmayan kronik atriyal fibrilasyonun ise yüksek inme riski taşıdığı ortaya konmuştur. Kronik atriyal fibrilasyonun sıklığı yaşla birlikte artmakta olup 65 yaş üzeri inmelerin yaklaşık %50sinde saptanmaktadır. Kalp yetmezliği, angina pectoris, sessiz veya belirgin miyokard infarktüsü şeklinde ortaya çıkan koroner kalp hastalığı, protez kalp kapak hastalığı, hasta sinüs sendromu gibi durumlarda da risk yüksektir. Koroner kalp hastalığı atriyal fibrilasyon ile beraber olursa risk 2 katına çıkmaktadır. Kalp hastalıkları ve kardiyak fonksiyon bozuklukları tedavi edilirse inme insidansı belirgin ölçüde azalmaktadır (12,15). EKG’de ST-T değişiklikleri, R yüksekliği ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları da inme risk faktörleri olarak değerlendirilmelidir. Sol ventrikül hipertrofisi bulguları yaş ve kan basıncı ile paralellik gösterir.

GİA(Geçici iskemik atak) sonrası inme görülme riski en çok ilk ay içinde olmak üzere yılda % 15-20’dir. Bu oranda sigara, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi diğer risk faktörlerinin de rolü vardır. Erken değerlendirilip inmenin gelişmesi veya rekürrensini önlemek için uygun girişimler gerektirir. Sık ataklar yüksek inme riski taşır. Tedavi edilmediği takdirde hastaların üçte birinde inme gelişebileceği göz önüne alınırsa uygun inceleme ve tedavinin yararı belirginleşmektedir (5,16).

Asemptomatik karotis stenozu; toplumda 65 yaş üzerindeki kişiler içinde %4-5 dolayında %50 stenoz saptanmıştır. Bu hastalarda inme riski %1-2 olup inme riski stenozun derecesiyle artmaktadır. %75 altında stenozu olan hastalarda inme riski %1.3 olup; %75 üzerindeki stenozlarda yıllık GİA ve inme riski %10.5 dolayındadır. Karotis arter hastalığı patofizyolojisinde plak oluşumu önemli bir faktördür. Ülser, ekolüsen, heterojen plaklar arteriyel emboli için yüksek risk taşırlar. Karotis üfürümü olan kişilerde ise inme insidansı yaklaşık %1-2’dir (9,12).

Kan lipidleri arasında total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksek oluşu ateroskleroz ile ilişkilidir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük oluşunun koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi olduğu bilinmesine rağmen SVH ile ilişkisi belirgin değildir. Bazı çalışmalarda iskemik inme sonrası ölümler ile serum kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmış olmasına rağmen bu ilişki kesinlik kazanmamıştır. Serum lipoprotein (a) seviyesinin yüksekliğinin de inme için yüksek risk taşıdığı düşünülmektedir. Serum lipid düzeyini azaltıcı ajanların kullanılması ile aterosklerotik plak gelişiminin yavaşlatılacağı ve plak oluşumunda gerileme olacağı düşünülmektedir (9,12,14).

Hemostatik faktörler arasında hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ile kan viskozitesinin artması iskemik inme için risk faktörlerindedir. Plazma fibrinojen yüksekliği iskemik inmede bağımsız risk faktörüdür. Yüksek fibrinojen düzeyi aterogenez gelişimini yansıtabilir. Fibrinojen düzeyi obezite, sigara, hipertansiyon, diyabet, hematokrit seviyeleri ile ilişkilidir. Antifosfolipid antikorlar 50 yaş altındaki kişilerde tromboz, GİA ve inme riskinin artmış olduğunu gösterir. Plazma homosistein düzeyinin yüksekliği inme ve trombotik olayların gelişme riskinin artması ile ilişkilidir. Serum folat düzeyinin düşük oluşu inme için tek başına risk faktörü olabildiği gibi plazma homosistein düzeyi ile de ilişkili olabilir. Faktör 5 Leiden mutasyonu protrombotik risk faktörü olanlarda derin ven trombozu ile ilişkilidir. Von Willebrand faktör yüksekliği de myokard infarktüsü ve iskemik inme için risk faktörüdür. Protein C ve S , antitrombin-III bozuklukları , Lupus antikoagülan ve antifosfolipid antikor varlığı, orak hücreli anemi diğer risk faktörlerindedir (9,12,14).

Sigara özellikle iskemik olmak üzere tüm inmeler için bir risk faktörüdür. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonu, hematokrit ve kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içmeyi bırakmakla bir risk faktörü de ortadan kalkar.

Alkol kronik kullanımı tüm inmeler için risk faktörüdür. Aşırı alkol alımı kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksizmal atriyal fibrilasyonu ve kardiyomyopatiyi artırır.

Obezite tüm yaş gruplarında her iki cinste kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diyabetes mellitus için risk faktörüdür ve bu şekilde inme için sekonder olarak risk faktörü olabilir.

Düşük fiziksel aktivite tek başına ateroskleroz için risk faktörü olabildiği gibi obesiteye yol açarak da etkili olabilir (12,14).

Oral kontraseptif kullanan kişilerde özellikle yüksek östrojen içerenlerde inme riski yüksek saptanmıştır. Genellikle 35 yaş üzeri, hipertansiyonu olan, sigara içenlerde daha belirgin olduğu saptanmıştır. Düşük doz östrojen ve progesteron içeren ilaçların kullanımı ile serebral infarkt riski azalmıştır. Bunun tersine postmenapozal östrojen ile hormon replasmanı inme risk ve mortalitesini azaltmaktadır. Gebelikte ise özellikle postpartum dönemde ilk 6 hafta içinde tromboz riski yüksektir.

Migren ve migrene bağlı inme tanılarının kriterleri çok iyi tanımlanmadığı ve araştırmaların çoğu retrospektif olduğu için migren- inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İnme hastalarının yaklaşık %10'unda migren anamnezi bulunmaktadır. Migren ataklarının kesin olarak belirlenmesi, migren atağı ile uzamış veya kalıcı nörolojik defisitinin zaman ilişkisinin olması, diğer vasküler hastalık ve predispozan faktörlerin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir (14).

Enfeksiyonlar arasında tüberküloz, malarya, sifiliz, leptospiroz, helmantik enfeksiyonlar iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle son bir hafta içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında inme için risk faktörü olabilir.

Hiperürisemi sıklıkla asemptomatik olup bu kişilerde ektrakraniyal boyun damarlarında stenoz predispozisyonu vardır. Hipotiroidi de muhtemel risk faktörü olup ateroskleroza eşlik edebilir (12,14).

1.2.İSKEMİK İNMENİN FİZYOPATOLOJİSİ

Beyin, gerekli sabit oksijen ve glukozu, kardiyak debinin % 15'ni oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılar. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 ml'dir (16). Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncının serebrovasküler rezistansa oranı ile belirlenir. Serebral perfüzyon basıncı ise kanı serebral sirkülasyona yollayan arteryel basınçla geri dönen venöz basınç arasındaki farktan elde edilir (17). Fizyolojik şartların korunduğu durumda beyin kan akımı sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenmez. Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizma otopregülasyon olarak adlandırılır. Otopregülasyon başlıca prekapiller damarlardaki direnç değişikliği ile sağlanır(18). İnsanda beyin kan akımı 10-20 ml/dak/100gr olduğunda iskemik penumbra oluşur (17). İskemik penumbra, serebral arter tıkanıklığında infarktın geliştiği ağır iskemik çekirdeği çevreleyen kolleteral dolaşımın sağladığı rezidüel serebral kan akımı nedeni ile akut hücre nekrozunun görülmediği bir bölgedir (20). Beyin kan akımı tekrar sağlandığında potansiyel olarak kurtarılabilen öne sürülmektedir (16). Bu durumda iskemik dokunun enerji ihtiyacı alt düzeydedir. Böylelikle bir süre için de olsa hücre bütünlüğünü korur. İskemi süresi uzarsa hücre ölümü başlar. Beyin kan akımı 10 ml/dak/100gr ve altında olduğunda ise hücre harabiyeti başlar (18).

Beyin kan akımının tamamen durması, saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji halinin ve kan homeostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerji fosfatları tükenir ve membran iyon pompası iflas eder, potasyum(K) hücre dışına çıkar, sodyum(Na), kalsiyum klorür ve su hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. Enerji tüketimi Na, K transport sisteminin iflası, elektriksel sessizlik, reversibl olduklarından irreversibl yıkım oluşmayabilir. ATP'nin kaybolmasını tam iskemide dahi beyin hücreleri bir saat kadar tolere edebilir. İskemik hücrede ATP anaerobik olarak zayıf olan glukoz ve glikojen depolarından yeterli miktarda üretilmez. Karbonhidrat depolarının oranına göre, laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar. Hidrojen iyonları, demire bağlı olan serbest radikallerin oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi arttırır. Bu arada iyon pompasının bozulması intrasellüler ve

ekstrasellüler iyonlar arasındaki dengenin bozulmasına yol açmaktadır (anoksik depolarizasyon). Anoksik depolarizasyon sonucunda K hücre dışına, Na, Klor ve Kalsiyum iyonları hücre içine girer ve bunlara eksitatör aminoasitlerin (glutamat, aspartat) toksik oranlarda salınması eşlik eder. İskemik nöronda kalsiyumun hücre içine girmesi zedelenmeyi artırır. Özellikle ATP'nin kalmaması, bol miktarda kalsiyumun hücre içine girmesine ve intrasellüler bölümlerden salınmasına neden olur. Kalsiyum fosfolipazı aktive ederek membrana bağlı gliserofosfolipidlerin serbest yağ asitlerine hidrolizine ve sonuçta da diğer membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum, proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentatazın aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur. Tüm bunların sonucunda da irreversibl hücre hasarı meydana gelir (19).

Arterin tıkanmasına bağlı önce sitotoksik ödem ve sonra vazojenik ödem oluşur (iskemik beyin ödemi). Sitotoksik ödem akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra gelişir ve reversibl olabilir. İskemik ödem inmeden 24-72 saat sonra giderek artar ve beş gün dolayında maksimuma varır, böylece de inmelerde ödem ve intrakraniyal herniasyonlar açısından, antiödem sağaltım akut olarak gereklidir (17). İlk beş gün içinde uygulanmalıdır.

Global veya fokal iskemi sonrası parenkimal dokunun hasarı iskemi sırasındaki kan miktarına ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemiye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda, dokular normal fonksiyonlarına dönebilir. Ancak, hasarlanmış dokuyla kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir, kan akımı normalleşmesi sırasında oluşan hasarlanmaya "reperfüzyon hasarı, injury" denir (21).

Serebral iskemik infarktın genel mekanizmaları:

Aterotrombotik infarkt: Aterosklerozun infarkt oluşturmasında iki mekanizması vardır. Birincisi plak ciddi bir şekilde genişleyerek kan damarının duvarını bozar; ancak böyle bir gelişim sık olarak bir süperempoze trombüs ile oluşur. Bir damar tıkanığında orjinal tıkanmanın üzerinde bir durgunluk pıhtısı oluşabilir ve distal olarak yayılır. İkinci mekanizma, aterosklerotik plak, trombüs embolizmi veya plak parçaları ile infarkt oluşturur.

Kardiyembolik infarkt: Kalp kökenli serebral embolinin birincil nedeni, kalpte oluşan trombus olup tüm iskemik inmelere %13-23'nü oluşturur. Kardiyojenik beyin embolisinin tanısı bulgu ve belirtilerin birlikteliğine dayanır. Primer bulgular; maksimal defisitini ani başlangıcı, potansiyel bir emboli kaynağının varlığı, kortekste multipl beyin infarktları veya serebellumda multipl damar alanlarında infarktlar. Sekonder bulgular; Bilgisayarlı Beyin Tomografi(BBT)'de hemorajik infarkt, angiografide aterosklerotik damar hastalığının yokluğu, angiografide rekanalizasyon, diğer organlarda embolizmin varlığı, ekokardiyografi, kateterizasyon, kardiyak bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans ile trombusun gösterilmesidir. Bir emboliye bağlı bir beyin arterinin tıkanmasında nörolojik işlev yitimi ani ve hızlıdır. Çoğu kez tek ve ani bir atakla maksimal nörolojik defisit gelişir. Emboli çoğunlukla arter bifurkasyonunda ve/veya lümenin daraldığı yerlerde duraklar, bazen de damar lümeninde duraklayan emboli ufak parçalara ayrılarak distaldeki ufak damarları tıkar. Arteria karotis internalardan geçen kanın %80'ni arteria serebri medialara yönelir (19). Bu nedenle kardiyojenik embolilerin çoğu arteria serebri media ve dallarında oluşur (22). Kardiyojenik serebral embolik inmenin en sık nedeni nonvalvüler atrial fibrilasyondur. Diğer nedenler; iskemik kalp hastalığı (akut miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma), romatizmal kalp hastalığı, prostetik kalp kapakları, mitral valv prolapsusu , mitral anulusu kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit, kalsifik aortik stenoz, kardiyak miksuma, konjenital kalp hastalığı, paradoksal emboli, iskemik olmayan dilate kardiyomyopati, enfektif endokardittir.

Laküner infarkt: Büyük serebral arterlerin derin delici dallarının tıkanması sonucu beyin derin bölümlerinde veya beyin sapında oluşan 3-15 mm çapında küçük infarktlardır. Lakünlerin gelişiminde en önemli neden hipertansiyondur. Hipertansiyon lipohyalinozis ve miliyer anevrizmalar yaratabilir (23). Lipohyalinozis diğer adıyla da ufak arterlerin arteriosklerozu duvar destrüksiyonu trombotik tıkanma ile infarkta neden olur. Lakünlerin gelişiminde, diyabetes mellitus, kardiyomyopatiler, kan basıncında ani düşmeler, polisitemi, arterden artere emboliler olası nedenler arasındadır (24).

1.3.HEMORAJİK İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Anatomik faktörler:

- Serebral kan damarlarının malformasyonu veya değişiklikleri
- Küçük damarların lipohyalinosisi veya mikroanevrizması
- Serebral AVM
- Amiloid anjiopati
- Sakküler anevrizmalar
- Intrakranyal venöz trombozlar
- Mikroanjyomlar
- Dural AVM
- Septik arteritis ve mikotik anevrizmalar
- Moyamoya sendromu
- Arteryal diseksiyonlar
- Karotikokavernoz fistüller

Hemodinamik faktörler:

- Arteriyel hipertansiyon
- Migren

Hemostatik faktörler:

- Antikoagülan veya antitrombosit ilaç kullanımı
- Trombolitik tedavi
- Hemofili
- Lösemi ve trombositopeni

Diğer faktörler:

- İntraserebral tümörler, vaskülit
- Alkol
- Amfetamin kullanımı
- Kokain ve diğer sempatomimetik (propalomin) kullanımı (25).

1.4. HEMORAJİK İNMEMİN FİZYOPATOLOJİSİ

Serebral otoregülasyon, kronik hipertansiyonlu hastalarda bozulur. Bununla birlikte kan basıncındaki ani bir artış, kanamaya neden olabilir. Travma da otoregülasyonu bozabilir ve oluşan parankim hasarı sonucu intraserebral hemoraji oluşumu kolaylaştırır. Kapiller, arterioller ve küçük damarların yırtılması kanın beyin parankimi içine sızmasına yol açar. Hematom lokal basınçta artışa neden olur. Bu basıncın etkisiyle kapiller de doku içine yırtılarak hematomun genişlemesine yol açar. Artmış sistemik kan basıncı ve azalmış kan pıhtılaşma hızı genişlemeye yardım eder. Hematomlar sıklıkla bu bölgeden ilerleyen traktusları kesintiye uğratar ve nörolojik tabloyu oluşturur. İlerleyen dönemlerde ventrikül veya beyin yüzeyindeki spinal sıvıya bası yapacak kadar genişleyebilir. Bu ise geç komplikasyonlardan sorumludur.

Putaminal kanamalar çoğunlukla lentikülostriat, talamik kanamalar talamoperforan, pontin lokalizasyonda görülen kanamalar ise baziller paramedian arterlerin rüptürü ile ortaya çıkar. Serebellar kanamalar ise dentate nükleus bölgesine yoğunlaşmış olup superior ve anterior-inferior serebellar arterlerin küçük dallarının rüptürü sonucu oluşabilir (25).

2. ATEROSKLEROZ

Önceleri bir lipid depo hastalığı gibi bakılan aterosklerozun monosit ve makrofajların hakim olduğu kronik bir iltihabı hastalık olduğu anlaşılmıştır (26). Yeni görüşler, aterosklerozun oluşumunda immün mekanizmaların ağırlıklı bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu modelde olay, oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) endotel yüzeyinde enflamasyonu başlatması ile gelişmektedir.

Kan plazmasında kolesterol, LDL partiküllerinde sirküle eder. LDL partiküllerinin görevi, kolesterolü ihtiyacı olan dokulara taşımaktır. Bu partiküller, polar olmayan bir göbek (core) ile polar nitelik taşıyan bir yüzeye sahiptirler. Arteriyel intimanın ekstrasellüler matriksi negatif yüklü proteoglikan ağından oluşmuş olup, LDL'nin pozitif yüklü sekanslarını bağlayarak LDL partiküllerinin ekstrasellüler birikimini (retansiyonunu) sağlar. Fakat yaşam boyu süreklilik gösteren bu süreç sırasında, arter intimasında tutulan LDL kısmen modifiye (oksitlenmiş LDL) forma dönüşerek endotel hücrelerine zarar veren

bir nitelik kazanır. Patolojinin ilk belirtisi modifiye LDL ve monositlerin subendotelial mesafeye toplanmasıdır (27). Oksitlenmiş LDL enflamasyon tetikleyici olabilen birtakım oksidan etkenlerin; proteazlar, sfingomyelinaz, fosfolipaz A2, kolesterol esteraz gibi enzimlerin; serbest kolesterolün ve oksitlenmiş lipidlerin sentez ve salınmasına neden olur. İntimada giderek artan proteoglikan miktarı, damar yüzeyinde daha fazla LDL tutulmasına yol açar ve böylece zararlı bir pozitif feedback doğar. Oksitlenmiş LDL bu suretle, endotel hücrelerinde ve damar duvarında, önemsiz sayılabilir bir düzeyden başlayarak yaş ilerledikçe artan ve sonuçta tipik aterosklerozun ortaya çıkmasına kadar giden bir inflamasyonu başlatmakta ve sürdürmektedir. Başlangıçta zayıfça oksitlenmiş LDL'lerin lokal olarak, damar hücrelerinden MCP-1 ve GM-CSF sentezlenmesini indüklediği ve monositlerden makrofajların gelişmesine ve bu hücrelerin endotel yüzeyinde birikmesine neden olduğu bir olay tetiklenmektedir. Damar yüzeyinde birikim yapan monosit ve makrofajlar, giderek LDL peroksidasyonunu daha güçlü biçimde stimüle ederler. Bu oksitlenmiş LDL molekülleri, toplayıcı makrofajlarla ortamdan alınırlar ve böylece "köpük hücreleri" oluşur. Oksitlenmiş LDL, monositler için kemotaktik aktiviteye sahiptir ve monositlerin endotele bağlanmasını provoke eder. Bu monositler, endotelyumu geçerler fakat, oksitlenmiş LDL'nin, bunların arter duvarından geçmelerini engellemesi nedeniyle subendotelial mesafede kalırlar ve burada toplanırlar. Oksitlenmiş LDL, vasküler hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterir; lipidlerin ve lizozomal enzimlerin intimada salınmasını hızlandırır; vasküler endotelial fonksiyonu giderek bozar. Normal vasküler endotelyum, gereksiz lökosit, trombosit adezyonuna ve vazospazma izin vermediği halde oksitlenmiş LDL, normal arter endotelinden Nitrik oksit(NO) salınmasını, hem G protein –bağımlı NO stimülasyonunun kesilmesi, hem de lipid peroksidasyon ürünleri ile NO'nin doğrudan inaktivasyonu suretiyle bozar. Bu olaylar trombositlerin damar duvarına adezyonuna ve vazospazma yol açarlar. Damar duvarındaki süregen enflamasyon, makrofaj ve lenfositlerin kandan göç ederek aterosklerotik lezyonlarda sürekli artmalarının nedenidir. Bu hücrelerin aktivasyonu, hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınmasına neden olur. Lezyon bölgesindeki CD4 T hücreleri oksitlenmiş LDL'yi tanırlar ve spesifik immün cevap

oluştururlar. Gerçekten, hastalarda, oksitlenmiş LDL'ye karşı antikorların sentezlendiği gösterilmiştir.

Oksitlenmiş LDL'ye karşı oluşan antikorların titresini ile aterosklerozun gelişmesi arasında bir paralellik bulunduğu ileri sürülmüşse de bu kanıtlanmış değildir. Aterosklerozun gelişim hızı ile antikor titreleri arasındaki ilişkiler biraz karışık görünmektedir. Bir görüşe göre, oksitlenmiş LDL'ye karşı oluşan immün cevapların güçlendirilmesi, hayvan modellerinde aterosklerozun ilerlemesini yavaşlatarak aterojenik süreci modüle eder. Antikardiyolipin antikorları ile immün aktivasyon, trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna, makrofajlarda LDL alımının artmasına, yağlanma çizgilerinin artmasına neden olduğu halde, LDL epitopları ile immünizasyon, aterosklerotik lezyonların azalmasına ve gerilemesine yol açar. Üzerinde fikir birliği oluşmuş olmamakla birlikte, oksitlenmiş LDL'ye karşı humoral immün cevabın, ateroskleroza karşı koruyucu olabileceği anlaşılmaktadır (28). Diğer taraftan ilginç olarak, plazma kolesterol düzeyleri arttıkça, Th1 profili Th2 profiline kayar. Ayrıca endotel hücrelerinin hsp-60 ekspresyon etmeleri nedeniyle, hsp-60'a karşı oluşan reaktif T hücreleri ortaya çıkar (otoimmünite). Bu hücrelerin endotele saldırıda bulunarak lezyonu büyütebilecekleri düşünülür (29).

Aterosklerozu geliştiren olaylarda CD40 ve CD40L'nin de rol aldığı ortaya konmuştur. CD40 ve CD40L'nin makrofajlarda, T hücrelerinde, endotelde ve aterosklerotik lezyonlarda düz kas hücrelerinde belirgin olarak ekspresyon edildiği ve CD40-CD40L ilişkisinin, humoral ve hücre immün cevapların oluşmasındaki önemli fonksiyonu bilinmektedir. Aterom plaklarında CD40L ekspresyon eden T hücrelerinin erkenden akümüle oldukları görülür. Oksitlenmiş LDL makrofajlarda, plak oluşumu ile ilgili bazı pro-enflamatuar genlerin (NOS; toplayıcı reseptörler, metalloproteinazlar, IL-1B, IL-6 genleri) ekspresyonunu regüle eder. CD40-CD40L etkileşimi, pro-enflamatuar sitokinlerin, matriks metalloproteinazların, adezyon moleküllerinin ve doku faktörlerinin yapımını indükler. T hücreleri ve makrofajlar karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederler (makrofaj aktivasyonu ve IL-12 salınımı ile T hücrelerinde IFN-gama yapımının artması). Eğer zararlı etken kaldırılmaz veya enflamatuar cevaplarla etkisiz duruma getirilemezse ve enflamasyon gelişmeye devam ederse, bu cevap hasarlayıcı nitelik kazanır ve lezyon fibroproliferatif bir cevap niteliği kazanır. Bu fibröz örtü erozyona uğrarsa rüptür

oluşabilir. Lezyon yerinde birikmiş aktive T hücreleri, makrofajlardan kollejenazlar, elastazlar ve stromelizinler gibi metalloproteinazların sentezlenip salınmasını stimüle ederler. Böylece bunlarla birlikte, prokoagülan doku faktörü ve diğer hemostatik faktörlerin de etkisi ile trombüs gelişimi tetiklenebilir. Endotel disfonksiyonu aterosklerozda erken ortaya çıkan bir fenomendir. Enflamasyonun markerleri olarak CRP ve fibrinojen düzeylerindeki anlamlı artışlar zaman içinde gelecek öldürücü bir koroner sendromu riskini işaret edebilir(30). Anlaşıldığı gibi LDL oksidasyonunun zaman içinde ortaya çıkan sonucu aterosklerozun gelişmesidir. Bu nedenle LDL'nin oksidasyona karşı etkin biçimde korunması, aterosklerozun gelişmesi üzerinde tam bir etkinlik sağlamasa bile, trombosit adezyonu, vazospazm ve koroner damarlarda plak rüptürü riskini belirgin biçimde azaltabilir. Günde 100 mg'ın üzerinde E vitamini alınması, bir anti-oksidan olarak(LDL'nin oksidasyona direncini artırarak ve oksitlenmiş LDL'nin toksisitesini azaltarak) bu olayı yavaşlatabilir.

Aterosklerozda bu temel mekanizmaların işlemlerini kolaylaştıran birtakım hazırlayıcı nedenlerin bulunduğu öteden beri bilinmektedir.

1-Hipertansiyon: Biyomekanik alterasyonlara, lökosit adezyonunun artmasına, solubl E-selektin ve ICAM-1 düzeylerinin artmasına neden olur.

2-Artmış homosistein düzeyleri: Bu molekül endotel için toksik olup, protrombotik aktiviteye sahiptir; kollajen yapımını artırır; NO sentezini azaltır.

3-Diyabet: Diyabetik hastaların plazmalarının, nötrofillerin endotele adezyonunu artırdığı gösterilmiştir. Diyabetiklerde artmış glikozilasyon ürünleri, endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanırlar; VCAM-1 ve ICAM-1'in ekspresyonunu ve dolayısıyla hücre adheransını ve lipid peroksidlerin yapımını artırırlar.

4-Hiperkolesterolemi: Artmış LDL düzeyleri vasküler hücreler üzerinde sitotoksik etkiler gösterir.

5-Sigara: Lökositlerin endotele aderanslarını artırır.

6-Enfeksiyonlar: Özellikle herpes viruslar ve Clamidia pneumoniae'nın veya her ikisinin birlikte, endotelyal hücre disfonksiyonuna neden olarak aterosklerotik kalp hastalığının muhtemel tetikleyicileri olabilecekleri üzerinde durulmuştur. İskemik kalp hastalarında aterosklerotik plaklarda C. pnömoniae gösterilmiş olmakla beraber, etkenin pro-aterojenik

etkilerinin ne ölçüde önemli olduğu açık değildir. C. pneumoniae MCPİ aktive eder ve kemokin reseptörü CCR2 taşıyan monositleri endotel yüzeyine toplar. Endotele yapışan monositler güçlü pro-koagulan aktivite gösterirler. Monositler doku faktörü eksprese ederler. Sitokinle aktive endotel hücrelerine monosit adezyonu, bu hücrelerin pro-koagulan etkisini 10 kat arttırabilir. C.pneumoniae monositlerin makrofajlara farklılaşmasını da doğrudan indükler. C.pneumoniae'nin trombozla seyreden kardiyovasküler hastalık etyolojisindeki rolü araştırılmaktadır. Bu olaylar aterosklerozun, endotel yüzeyinde başlayan ve monositlerin, makrofajların, T hücrelerinin IFN-gama , IL-1, IL-2, TNF-alfa, gibi çeşitli sitokinlerin, çeşitli adezyon moleküllerinin akut faz proteinlerinin ve sinyalizasyon moleküllerinin katıldığı kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır (31). Bu nedenle aterosklerozun patogenezindeki klasik konseptin, doğal ve kazanılmış immün cevapların yönettiği ve yönlendirdiği immünopatogenez ile yer değiştirmesi herhalde uygun olacaktır.

3.METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom(MS), günümüze kadar kardiyovasküler hastalığa yol açan risk faktörleri topluluğu olarak bilinmekteydi. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar bu sendromun serebrovasküler hastalıklar için de bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Metabolik sendrom tarihsel gelişim sürecinde birçok farklı isimle nitelendirilmiştir:

Aterotrombojenik sendrom

Beer-belly sendrom (Bira göbeği sendromu)

Kardiyovasküler sendrom

Kardiyovasküler risk faktör sendromu

Ölümcül dördlü

Dismetabolik sendrom X

İnsülin Rezistans Sendromu

Metabolik kardiyovasküler sendrom

Metabolik sendrom

Metabolik sendrom X

Multipl Metabolik Sendrom

Plurimetabolik sendrom

Sendrom X

Reaven's Sendromu(32)

Genetik ve çevresel faktörler sonucu meydana geldiği düşünülen metabolik sendromun fizyopatolojisinin temelini insülin direnci ve yağ dokusu bozuklukları oluşturmaktadır. Metabolik sendromun karakteristik özellikleri abdominal obezite, kan basıncı yükselmesi, glukoz intoleransı ve aterojenik dislipidemi olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendrom ayrıca protrombotik ve proinflamatuvar bir süreç olarak ifade edilmiştir.

Metabolik sendromu oluşturan beş ana komponent dışında temelinde insülin direncinin yattığı düşünülen bir çok klinik tablo da bu sendromun klinik yansımaları olarak kabul edilmektedir (33).

3.1. Metabolik sendromun klinik yansımaları:

- Dislipidemi
- Esansiyel hipertansiyon
- Hiperkoagülabilite
- Visseral obezite
- Hiperürisemi
- Osteoporoz
- Yağlı karaciğer sendromu
- Polikistik over sendromu
- Uyku apnesi

3.2. Epidemiyoloji:

Metabolik sendrom ABD'de popülasyonun %24'ünü etkilemektedir. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kriterlerine göre ABD'de 47 milyon bireyde metabolik sendrom mevcuttur (75). Bu bireylerin %44'ü de 50 ve üstü yaş grubundandır (76). Metabolik sendrom normal glukoz toleransı olan erkeklerin %15'inde,

kadınların %10'unda, bozulmuş açlık glukoz toleransı olan erkeklerin %64'ünde, kadınların %42'sinde, tip2 diyabeti olan erkeklerin %84'ünde, kadınların da %78'inde rastlanmaktadır (77).

Türkiye'de yapılan TEKHARF çalışmasında NCEP kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı 1990 yılında %24.4,2000 yılında ise %36.2 bulundu (78).

3.3. Patogenez:

Metabolik sendrom patogenezinde şu faktörler sorumlu tutulmaktadır:

A-Genetik faktörler

B-İnsülin direnci

C-Obezite

D-Hipertansiyon

E-Dislipidemi

F-Vasküler anormallikler

G-İnflamasyon

H-Hiperandrojenizm

I-Ürik asit

J-Vitamin D eksikliği

Bu faktörlerin bir kısmının direkt olarak, bir kısmının ise insülin direncine neden olarak metabolik sendrom patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir (34).

İnsülin Direnci:

Metabolik sendrom ilk tanımlandığı günden beri patogenezindeki birlikteliğinden olsa gerek her zaman insülin ve insülin direnci ile birlikte ele alınmıştır. Bu durum bir dönem metabolik sendroma 'İnsülin Rezistans Sendromu' denmesine neden olmuştur (35).

İnsülinin esas fonksiyonu enerji homeostazisini kontrol etmektir. İnsülin, bu görevini yaparken üç hedef doku olan; karaciğer, yağ ve kas dokusunda etkinlik gösterir.İnsülin direnci, başta Tip2 Diyabetes Mellitus (DM) olmak üzere Tip1 DM, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır. Beslenme bozukluğu ve fiziksel aktivite kısıtlılığı gibi faktörlerde periferik insülin direncinin

gelişiminde rol oynamaktadır. Tip2 DM gelişiminde ana mekanizma, beta hücre yetmezliğinin yanı sıra hedef dokuların insülin etkisine direnç geliştirmesidir. İnsülin, kan şekeri regulasyonu fonksiyonunu, özellikle iskelet kası ve yağ dokusuna glukoz uptake'ini arttırıp karaciğerde endojen glukoz yapımını azaltarak yapmaktadır. İnsüline direncin geliştiği durumlarda ise bu organlar insüline yanıt vermezler, hiperglisemi olur ve pankreasın beta hücrelerinden daha fazla reaktif insülin salınımı gerçekleşir. Bu kısır döngü sonucu Tip2 DM oluşur. İnsülin direncinin patogenezinde ise hem hücre yüzeyindeki reseptörler hem hücre içi moleküler mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (36,37).

İnsülin direnci; dolaşımda normal veya artmış düzeylerde bulunan insülin hormonuna verilen biyolojik yanıtın yeterli olmaması ile karakterize klinik bir durumdur (38). Bu durum metabolik sendrom ve tip2 DM'un gelişiminde rol oynayan ana patolojik parametredir. İnsülin direnci her ne kadar insüline duyarlı dokularda (kas ve yağ dokusu) insülinle indüklenen glukoz transportundaki bozulma olarak tanımlanabilirse de yol açtığı klinik sonuçları dolayısı ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonuna da neden olmaktadır (39).

Obezite ve artmış bel çevresi: Artmış bel çevresi metabolik sendrom tanısında kullanılmaktadır (40,41). Abdominal obezlerde genellikle insülin direnci oluşmaktadır. Abdominal obezlerde insülin direnci ile metabolik sendrom arasındaki ilişki, alt obeziteye kıyasla daha güçlü bir korelasyon göstermektedir (42).

Kalıtısal olarak insülin direnci olan Güney Asyalı kişilerde hafif veya orta derecede total obezite metabolik sendrom gelişmesine yetmektedir (43). Ayrıca insülin direnci olmayan kişilerde belirgin abdominal obezite oluşursa metabolik sendrom gelişebilmektedir. Bu bulgular vücuttaki yağ dağılımının özellikle abdominal bölgede olmasıyla, metabolik sendrom etyolojisinde önemli rol oynadığı fikrini desteklemektedir (44).

Aterojenik dislipidemi: Yüksek trigliserid düzeyi(>150 mg/dl), düşük HDL kolesterol düzeyi(kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl) ve artmış küçük yoğun LDL partikülleri ile karakterizedir. Bu sendromda total non-HDL kolesterol düzeyi yükselmiş olabilir, sıklıkla

gerçekte LDL kolesterol düzeyi anlamlı olarak artmamıştır. Fizyolojik şartlarda insülin VLDL'nin sistemik dolaşıma geçmesini önler (45). İnsülin direnci durumunda abdominal yağ gluteal ve femoral yağdan daha aktiftir ve lipolizi stimüle eden adrenerjik agonistlere daha hassastır. Bu nedenle yağ dokusundan salınan serbest yağ asidi miktarı artar (46,47). Açığa çıkan bu serbest yağ asitlerinin bir kısmı yağ hücresince tutulur ve tekrar trigliseride dönüştürülürken büyük bir kısmı da albümine bağlanarak sistemik dolaşıma geçer.

İnsülin direnci durumunda, insülin lipolizi arttıran lipoprotein lipazı yeterince suprese edemediğinden abdominal yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımını engelleyemez. Her iki şekilde açığa çıkan serbest yağ asitleri, hem karaciğerde VLDL sentez ve sekresyonunun artmasına, hem de karaciğerde yağ depolanmasına neden olur. Bu şekilde plazma VLDL ve LDL kolesterol düzeyleri yükselir (47,48,49).

Aterojenik dislipidemi gelişmesindeki anahtar faktör, obezitede hepatik lipaz aktivitesinin artmasıdır. Hepatik lipaz HDL kolesterol partikülünü parçalar ve kandaki düzeyini düşürür.

Diğer bir major lipoprotein bozukluğu HDL kolesteroldeki düşüklüktür. Bu azalma HDL yapı ve metabolizmasındaki değişikliklerdir. Karaciğerde artmış serbest yağ asidi stimülasyonu ile trigliseridden zengin VLDL yapımı artar. Lipoprotein çekirdeğinde trigliserid artarken kolesteril ester azalmasından dolayı HDL içindeki kolesterol azalır. Trigliseridden zengin HDL ve LDL oluşur. HDL ve LDL'nin trigliseridden zengin yapıları metabolizmalarını değiştirir. Bu HDL'ler çabuk hidrolize olur ve düzeyleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri lipolize maruz kalarak küçük yoğun LDL partiküllerini oluşturur. Meydana gelen dislipidemi oldukça aterojeniktir ve insülin direnci olan bireylerde kardiyovasküler riski artırır.

Küçük yoğun LDL, normal LDL'den daha aterojeniktir. Çünkü:

- Endotel için toksiktir,
- Küçük olduğu için endotelden rahat geçer,
- Glukozaminoglikanlara iyi yapışır,
- Oksidasyona hassastır,
- Makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörlere seçici olarak bağlanır(50,51).

Hipertansiyon: Metabolik sendromlu her üç hastadan birinde görülen hipertansiyonun nedeni olarak insülin direnci suçlanmaktadır. Bu ilişki birçok mekanizmaya dayandırılmaktadır. İnsülin normal kilodaki bir kişiye intravenöz yoldan verildiğinde vazodilatasyon yapmaktadır (52,53). Oysa insülin direncinde insülinin bu etkisi yok olmaktadır (53). Ayrıca insülin renal sodyum tutulumuna da neden olmaktadır(54). Metabolik sendromlu beyaz toplumda sodyum retansiyonunun arttığı, Afrikalı veya Asyalı'larda bu etkisinin olmadığı görülmüştür (55).

Proinflamatuvar sitokinler: Metabolik sendromun düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yakın zamanda metabolik sendromun risk faktörlerini arttıran adipokinlerin yapımının arttığı gösterilmiştir (56). Yağ dokusuna yerleşen makrofajların, lokal ve sistemik dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olabileceği ileri sürülmektedir (57). Yağ dokusunda, kasta ve karaciğerdeki insülin direncinin; proinflamatuvar sitokinler ile anti-inflamatuvar sitokin adiponektinin relatif eksikliği ile ilişkili olmasının yanında bunların yaptığı zararların direkt sonucu olabileceğine dair bulgular vardır (56,57).

3.4.Klinik tanı:

Birçok farklı organizasyon metabolik sendromu klinik pratiğe sokmak için, sendromun tanısı yönünde basit kriterleri formülize etmişlerdir.

İlk öneri 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü(WHO)' nden geldi (58). Bu organizasyon insülin direncini major risk olarak aldı ve ilave iki risk faktörünün olmasının metabolik sendrom tanısı için yeterli buldu. Burada insülin direncinin klinikte tespit edilmesinin güç olmasından dolayı; bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, tip2 DM varlığı insülin direnci olarak kabul edildi.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre metabolik sendrom tanı kriterleri:

- Bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet,
- İnsülin direnci,
- Yüksek kan basıncı($\geq 140/90$ mmHg.),
- Yüksek plazma trigliserid düzeyi(≥ 150 mg/dl.),
- Düşük HDL kolesterol düzeyi(erkeklerde < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl),

-Santral obezite(bel/kalça oranı; erkeklerde $>0,90$; kadınlarda $>0,85$ ve/veya vücut kitle indeksi >30 kg/m),

-mikroalbuminüri (üriner albümin ekskresyon hızı ≥ 20 g/dk) albümin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/g.

European Group For Study of Insulin Resistance (EGIR) 1999' da Dünya Sağlık Örgütünün önerisine değişiklik önerdi(59). Bu grup insülin direnci sendromu terimini kullandı.İnsülin direncinin tanı için gerekli olduğunu ve sendromun major nedeninin bu olduğunu benimsediler.İnsülin düzeyi ile birlikte diğer faktörlerden en az ikisinin olmasının insülin direnci sendromunun tanısı için yeterli olduğu görüşünü benimsediler.Bu grup WHO'nun aksine abdominal obezite üzerinde durmakta ve insülin direncinin diyabet için primer risk faktörü olduğunu ileri sürerek kapsamdan tip2 DM'u çıkarmaktadır.

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) metabolik sendromu tanımlamak için alternatif bir klinik kriter öne sürdü (60). NCEP-ATP III kriterlerine göre tanı için tek bir faktör değil abdominal obezite (insülin direnci ile anlamlı korelasyonu var), yüksek trigliserid, azalmış HDL kolesterol, yüksek kan basıncı ve yükselmiş açlık glukozundan (bozulmuş açlık glukozu veya tip2 diyabet) ibaret beş faktörden tanı için üçünün varlığının yeterli olduğunu kabul etti.

NCEP-ATP III'e göre metabolik sendrom tanı kriterleri;

-Bel çevresi ölçümü: Erkek için >102 cm, kadın için >88 cm.

-Trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl.

-HDL-Kolesterol düzeyi; erkek için <40 mg/dl, kadın için <50 mg/dl.

-Kan basıncı sistolik ≥ 130 mmHg ve/veya diastolik ≥ 85 mmHg.

-Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/dl.

3.5.Metabolik Sendromun Tedavisi:Metabolik sendromun en önemli klinik sonuçları kardiyovasküler hastalıklar ve tip2 DM'tur. Kural olarak metabolik sendromda major kardiyovasküler risk, metabolik sendromu olmayanlara göre iki kat daha fazla, diyabet içinse beş kat daha fazladır (60). Diyabetin kendisi de kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür ve dolayısıyla metabolik sendromla birlikteliği bu riski daha da arttırmaktadır.

-**Abdominal obezite;** bu kişilerin zayıflaması en iyi enerji alımını azaltmak ve enerji harcamasını arttırmakla olur. Haftada 0,5-1 kg verebilmek için kalori alımı 500-1000

kaloriye düşürülmelidir. Hedef ilk bir yıl içinde kilo kaybının %7-10 civarında olmasıdır. Zayıflamaya hedef kiloya ulaşıncaya kadar devam edilmelidir. Düzenli egzersiz yapması önerilerek bu yönde telkinde bulunulmalıdır.

-Fiziksel inaktivite; Düzenli orta şiddette, en az 30 dk. tercihen 60 dk. aralıklı ya da devamlı egzersiz, haftanın beş-altı günü yapılmalıdır. Hastanın egzersiz düzeni mevcut kalp hastalıklarına göre düzenlenmelidir (61).

-Aterojenik dislipidemi; Metabolik sendromda dislipidemisi olan yüksek riskli hastalarda statin ve fibrat grubu ilaçlar kullanılabilir. Statinler Hidroksi Metil Gluteril Koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri olup en güçlü LDL kolesterol düşürücü ilaçlardır. Karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler. Fibratlar ise trigliseridden zengin partiküllerin katabolizmasını hızlandırır ve VLDL oluşmasını azaltırlar. Yine fibratlar PPAR-a' yı aktive ederek, apoA genlerinin up-regülasyonu ile , apoC III, PAI-1 ve fibrinojen gen serilerinin ekspresyonunu azaltarak, HDL'yi yükseltirler. Niasin ise adipositlerden serbest yağ asidi mobilizasyonunu azaltarak ve karaciğerden VLDL çıkışını azaltarak gösterir.

Statinler major kardiyovasküler hastalıkla ilgili olayları azaltırken fibratlar da aterojenik dislipidemiyi azaltır. Bazı durumlarda ikisinin birlikte kullanılması yüksek düzeydeki aterojenik dislipideminin düşürülmesinde başarılı olur. Fakat bu iki ilacın beraber kullanımı miyopati riskini artırır (62).

-Diyet; Diyette dikkat edilmesi gereken konulardan en önemlileri doymuş yağların ve kolesterolün azaltılmasıdır. Doymuş yağ total kalorinin %7'sinden az olmalı, kolesterol alımı 200 mg/dl'yi geçmemelidir. Diyette alınan yağ büyük oranda doymamış yağ olmalıdır. Glukoz şeklindeki şeker azaltılmalı, meyve, sebze, tahıl alımı artırılmalıdır (60).

-Kan basıncı'nın biraz yükselmesi yaşam tarzı değişiklikleri ile kontrol altına alınabilse de, düşmemesi durumunda antihipertansif bir ajan başlanmalıdır. Metabolik sendromu olan özellikle tip2 diyabeti olanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri etkili olmaktadır (63).

-İnsülin direnci ve hiperglisemi; sadece yaşam tarzı değişikliği ile bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransının tip2 diyabete dönüşümü

engellenebilmektedir(63). Metformin ve thiazolidindionlar da bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olanlarda tip2 diyabet gelişim riskini azaltmaktadırlar (64). Tip2 DM'lu bir hasta aynı zamanda metabolik sendromun diğer faktörlerini de taşıyorsa önce dislipidemi ve hipertansiyon tedavi edilmelidir. Hemogloblin A1c %7 civarında tutulursa mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar azalır (65).

-Protrombotik durum; protrombotik olaylarda kullanılabilecek yöntemler; tromboza olan eğilimi azaltmak için düşük doz aspirin ve diğer antitrombotik ilaçları kullanmaktır. Ayrıca yüksek riskli metabolik sendromlu hastalarda da aspirin verilmesi uygun bulunmaktadır (66).

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya 10.12.2006- 07.07.2007 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji kliniğinde akut serebrovasküler hastalık tanısı alarak yatırılmış hastalardan, etyopatogeneze yönelik araştırmaları tamamlanabilmiş, metabolik sendrom tanı kriterlerini karşılayan veya karşılamayan 131' i kadın, 122' si erkek olmak üzere toplam 253 hasta alınmıştır. Tüm hastaların anamnez bilgileri alınarak, sistemik ve nörolojik muayeneyi takiben kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrokardiyografi, hemoglobin A1c, oniki saatlik açlık sonrası kan şekeri ve lipid profili tetkikleri en erken 1. gün, en geç 3. günler arasında yapıldı. Anamnezde madde bağımlılığı (alkol, eroin, kokain, amfetamin ..vb.), malignensi, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar (sistemik lupus eritematozis, ülseratif kolit, crohn hastalığı,..vb.), akut travma hikayesi olan olgular çalışmaya alınmadı.

Etyopatogenezinde şüphede kalınan olgulara ileri tetkik öngörülerek, trans-torasik ekokardiyografi, trans-ösafagial ekokardiyografi, karotid-vertebral arter renkli Doppler ultrasonografi, manyetik-rezonans anjiyografi, kranyal manyetik rezonans görüntüleme(MRG), kardiyak holter monitörizasyonu, vaskülit testleri, koagülasyon testleri hastaya göre seçilerek uygulandı.

İskemik serebrovasküler inmeli hastalar:İskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalar etyopatogeneze yönelik “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment”(TOAST) çalışmasına göre sınıflandırıldı (67).

Belirlenen nedeni olanlar (kan hastalıkları, diseksiyon, vaskülit, malignensi, kollajen doku hastalıkları), sebebi belirlenemeyenler ve yapılan tetkiklerde birden fazla faktör bulunarak

karar verilemeyenler çalışmaya alınmadı. Toplam 193 iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastada (104 kadın, 89 erkek) metabolik sendrom varlığı veya yokluğu araştırıldı. Daha sonra bu hastalar; büyük damar aterosklerozu, küçük damar oklüzyonu ve kardiyembolik stroke subgruplarına ayrılarak her bir grubun metabolik sendromla ilişkisi incelendi.

İntraserebral hemorajili hastalar: Bilgisayarlı beyin tomografisi ile intraserebral hemoraji tespit edilen hastalardan hemorajiye eğilim yaratan durumların dışlanması için hemostatik faktörler (antitrombotik-antikoagülan-trombolitik tedavi), vasküler malformasyonlar, yer kaplayıcı lezyonlarla ilişkili olabilecek kanamalar dışlandı. Toplam 60 intraserebral hemorajili (27 kadın, 33 erkek) hastada metabolik sendrom varlığı ya da yokluğu araştırıldı.

Metabolik sendrom tanı kriterleri: "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" (NCEP-ATP III)' ün önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri uygulandı.

Bu tanı kriterleri:1-Abdominal obezite (bel çevresi: kadın cinsiyet için>88 cm, erkek cinsiyet için>102 cm).

2-Kan şekeri yüksekliği (açlık kan glukozu \geq 110 mg/dl), ya da (antidiyabetik tedavi alıyor olmak).

3-Serum trigliserid yüksekliği (açlık serum trigliserid \geq 150mg/dl).

4-Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol düzeyinde düşüklük (kadın cinsiyet için <50 mg/dl, erkek cinsiyet için<40 mg/dl).

5-Kan basıncı yüksekliği (sistolik \geq 130mmHg ve/veya diastolik \geq 85mmHg), ya da (antihipertansif tedavi alıyor olmak).

NCEP-ATP III tanı kriterlerine göre bu beş maddeden üç ya da daha fazlasının varlığı metabolik sendrom tanısı için yeterlidir(68).

Bel çevresi ölçümü: : Hasta ayakta dururken sağ iliyak yarımının en yüksek noktasından yere paralel karşı iliyak yarımaya doğru uzanan horizontal hatla, sağ aksillar orta hattan inen dikey planın kesiştiği nokta işaretlendi. Kesişme noktası referans alınarak çıplak cilt

üzerinden, hafif inspiyumda, mezura yardımıyla hastanın beli kuşak gibi sarılarak ölçüldü(69,70).

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

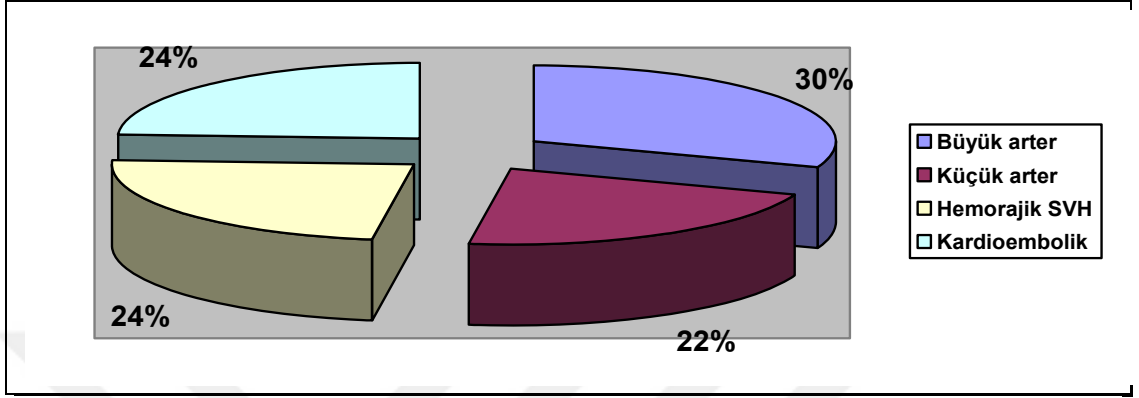
Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, ANOVA ve ki-kare testleri kullanıldı.p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş aralığı 34 ile 94 arasında olan ve yaş ortalaması 66.4 olan 131'i kadın 122'si erkek olmak üzere toplam 253 olgu alındı.Çalışmadaki kadınların yaş ortalaması 68.2, erkeklerin yaş ortalaması ise 66.3 olarak bulundu.Olguların 77'sinde (%30.4) büyük damar oklüzyonu, 55'inde (%21.7) küçük damar oklüzyonu, 60'ında (%23.7) serebral hematom, 61'inde (%24.1) kardiyo-embolik infarkt saptandı.

	n	%
Büyük arter	77	30,4
Küçük arter	55	21,7
Hemorajik SVH	60	23,7
Kardiyoembolik	61	24,1

Tablo 1. Olguların strok alt gruplarına göre dağılımı.



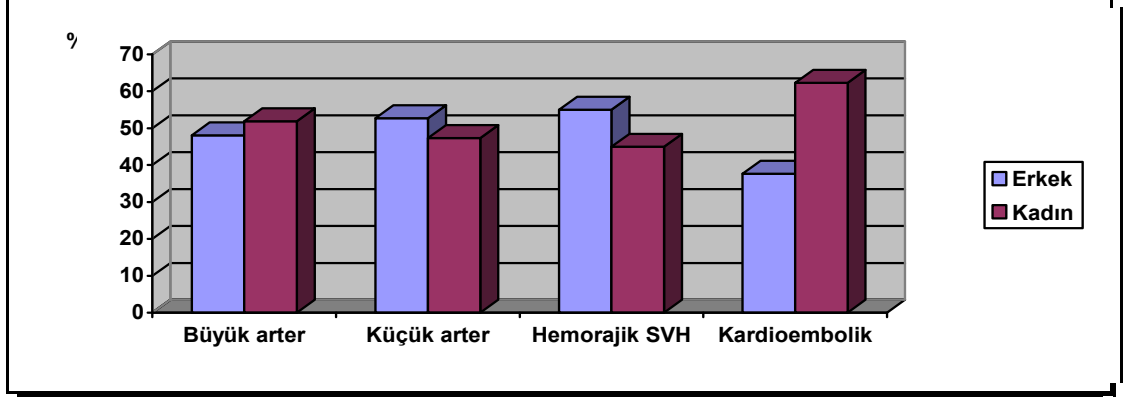
Grafik 1. Olguların strok alt gruplarına göre dağılımı

CİNSİYET	Büyük arter		Küçük arter		Hemorajik SVH		Kardioembolik	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkek	37	48,1	29	52,7	33	55,0	23	37,7
Kadın	40	51,9	26	47,3	27	45,0	38	62,3

$\chi^2=4,25$ $p=0.235$

Tablo 2. Strok alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

Çalışmaya alınan olguların strok alt gruplarının cinsiyete göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı..



Grafik 2. Strok alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

YAŞ	N	Ortalama	SS	p
Büyük arter	77	67,68	7,68	
Küçük arter	55	64,71	7,87	
Hemorajik SVH	60	65,25	11,29	
Kardioembolik	61	68,67	9,91	,056

Tablo 3. Strok alt gruplarının yaş ortalamalarına göre dağılımı.

Strok alt gruplarının yaş ortalamalarının dağılımı tablo 3’de görüldüğü gibi birbirine son derece yakın.

Metabolik sendrom	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Erkek	55	45,1	67	54,9	122	48,2
Kadın	54	41,2	77	58,8	131	51,8

$$\chi^2=0,38 \quad p=0.535$$

Tablo 4. Cinsiyete göre metabolik sendrom dağılımı.

Metabolik sendromun cinsiyete göre dağılımında $p=0.535$ bulundu; yani istatistiksel açıdan anlamlı cinsiyet farklılığı saptanmadı.

Metabolik sendrom	Yok		Var		Toplam	
	n	%	n	%	%	
65 ve altı	49	45,8	58	54,2	107	42,3
65<	60	41,1	86	58,9	146	57,7

$$\chi^2=0,55 \quad p=0.456$$

Tablo 5. 65 yaş ve altının 65 yaş üstüne göre metabolik sendromun dağılımı.

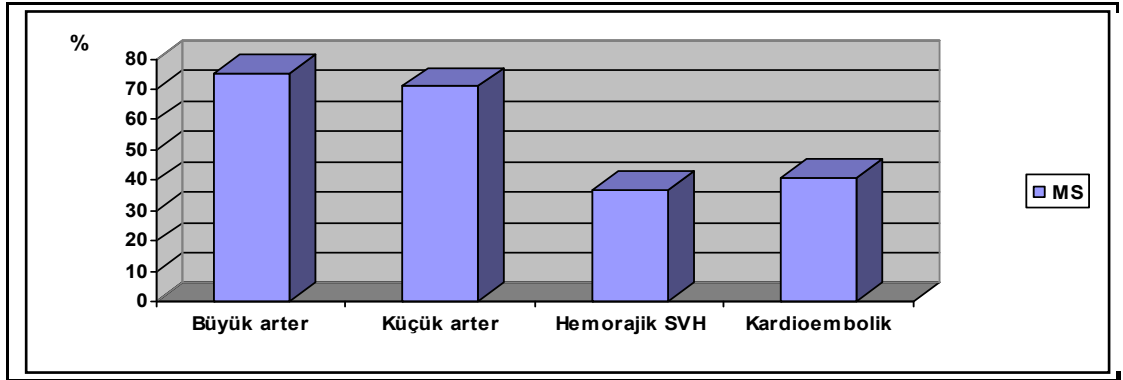
65 yaş üzerinde metabolik sendrom sıklığı, 65 yaş altına göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.456$)

Metabolik sendrom	Büyük arter		Küçük arter		Hemorajik SVH		Kardioembolik	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Yok	19	24,7	16	29,1	38	63,3	36	59,0
Var	58	75,3	39	70,9	22	36,7	25	41,0

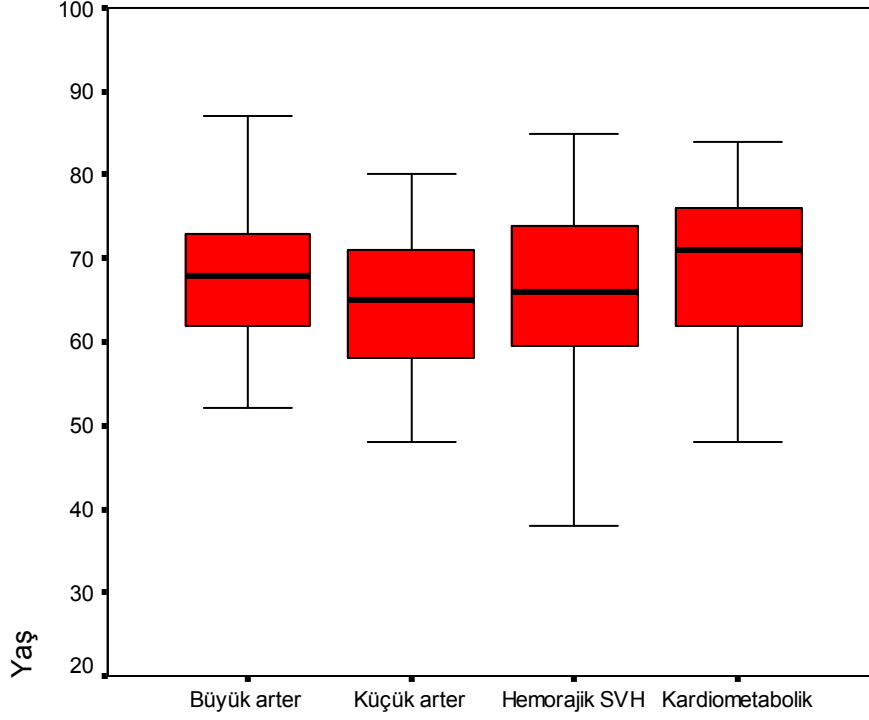
$$\chi^2=31.38 \quad p=0.000$$

Tablo 6. Metabolik sendromun strok alt gruplarına göre dağılımı.

Tablo 6' da görüldüğü gibi kardioembolik olmayan iskemik serebrovasküler hastalıklarda metabolik sendrom sıklığı hemorajik serebrovasküler hastalıklara oranla yüksek düzeyde anlamlı bulundu. İskemik strok alt gruplarında ise büyük damar oklüzyonlarında, küçük damar oklüzyonlarına oranla metabolik sendrom sıklığı daha yüksek oranda tespit edildi.



Grafik 3. Metabolik sendromun strok alt gruplarına göre dağılımı.



Grafik 4. Metabolik sendromun strok alt gruplarına ve yaşa göre dağılımı. (Kareler içindeki kalın çizgi metabolik sendrom oranını yansıtmaktadır.)

Metabolik sendrom	Yok		Var	
	n	%	n	%
İskemik	71	36,8	122	63,2
Hemorajik	38	63,3	22	36,7

$\chi^2=13,15$ $p=0.000$

Tablo 7. İskemik ve hemorajik serebrovasküler hastalıklarda metabolik sendrom oranı.

TARTIŞMA

Metabolik sendrom komponentlerinin vasküler risk faktörlerini içermesi hastalığın güncel kalmasını dolayısıyla bu konudaki araştırmaların da artarak sürmesine neden olmaktadır. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve uzak doğuda MS'un serebrovasküler hastalıklarla olan ilişkisine dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar MS ile iskemik CVH'lar arasında anlamlı, hemorajik CVH'lar arasında ise zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen en önemli sonuçlardan bir tanesi iskemik serebrovasküler hastalığı olan hastalarda MS oranı intraserebral hemorajili hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Bu sonuç; iskemik serebrovasküler hastalıklı hastalarda metabolik sendrom varlığının, intraserebral hemorajili hastalarla kıyaslandığında daha fazla risk faktörü olabileceğini düşündürbilirdi. Ancak MS'un herhangi bir hastalıkta risk faktörü olarak kabul edilebilmesi için, toplumdaki oranının bilinmesi gerekmektedir. Türk Halkı'nda MS yaygınlığını öğrenmek amacıyla TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) 2000 yılı takibine ilişkin veri tabanı NCEP-ATP III kılavuzuna uyumlu olarak araştırılmış; 30 yaş üzeri nüfusun %37'sinde metabolik sendrom olabileceği söylenmiştir (71). Çalışmaya alınan iskemik inmeli hastalardan büyük arter oklüzyonu olanlarda %75,3 oranında, küçük arter oklüzyonu olanlarda %70,9 oranında bulunan MS düzeyi, Türk Halkı MS sıklığından yüksektir. İntraserebral hemorajili hastalarımızdaki %36,7 MS varlığı ise Türk Halkı MS sıklığına yakın değerlerdedir. Ülkemizde MS araştırmaları koroner kalp hastalarını ve risk azaltıcı tedaviyi amaçlayarak başlamış; koroner kalp

hastalarını ve risk azaltıcı tedaviyi amaçlayarak başlamış; koroner kalp hastalarında %53 oranında var olduğu, koroner kalp hastalığı gelişme riskini yaştan bağımsız olarak arttırdığı gösterilmiştir (71).

Bu çalışmadaki bir diğer önemli sonuç ise kardiyembolik inmeli hastaların %41.0'ında metabolik sendrom saptanmasıdır..Kardiyembolik olmayan gruba göre bu oran biraz düşük görünse de metabolik sendromla atriyal fibrilasyon(AF) arasında pozitif bir ilişkinin olduğu görülmektedir. ABD'de AF'nin değişen epidemiyolojisi üzerine yapılan bir çalışmada obezite ve metabolik sendromun AF'nin gelişiminde bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (72). AF'li hastaların iskemik strok açısından beş kat risk altında olduğu ve AF nedeniyle kullanılan antikoagülan sonucu görülen intraparakimal serebral hemorajinin ciddi bir sağlık sorunu olduğu düşünüldüğünde metabolik sendromun rolü daha iyi anlaşılmaktadır (72).

Bu çalışmadaki veriler akut serebrovasküler inmeli hastalarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldı.Finlandiya'da yapılan bir çalışmada; 64-75 yaş arasındaki metabolik sendromlu 991 olgunun 14 yıl süreyle yapılan takibinde iskemik strok riski yüksek bulunmuştur. Özellikle glukoz tolerans bozukluğu olan metabolik sendromlu hastalarda strok riski diğerlerine oranla daha anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (73). Japonya'da yapılan bir çalışmada, 1151 sağlıklı olgu MRG ile taranarak sessiz infarktlar saptanmıştır. Periventriküler hiperintensite ve subkortikal beyaz cevher lezyonları saptanan hastalar metabolik sendrom açısından incelenmişlerdir.Çalışma sonucunda görülmüş ki sessiz infarktı olan hastalarda metabolik sendrom komponentleri mevcuttur. Hipertansiyon tüm lezyon tiplerinde yüksek oranda bulunurken, glukoz tolerans bozukluğu ve dislipidemi subkortikal infarktlı hastalarda daha yüksek düzeyde bulunmuştur (74).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerinde MS varlığının iskemik inme riskini [OR:2.16, %95 CI:1.48-3.16] ve miyokard infarktüsü (MI) riskini [OR:2.01, %95 CI:1.53-2.64] iki kat artırdığı bildirilmiştir (79). Bu çalışmada MS varlığı, MS bileşenleri, yaş, cinsiyet, etnik köken ve sigara içimi araştırılmış; inme ve MI varlığı anamneze dayanılarak sorgulanmıştır. Anamnezde inme bulunanlarda %43,5 MS varlığı gösterilmiştir. Anamnez özelliği olmayanlarda ise MS oranı %22,5 olarak tespit edilmiştir (79). Bizim çalışmamızda ise iskemik inmeli hastaların %63,2'sında metabolik sendrom

saptandı. Avrupa kökenli bir çalışmada ise aterosklerotik olduğu bilinen bir populyasyonda MS varlığı araştırılmış ve %46 oranında tespit edilmiştir. Alt gruplarında periferik arter hastalığı olanlarda %58, koroner kalp hastalığı olanlarda %41, iskemik inme grubunda %43, aortik anevrizma grubunda %47 oranında MS bildirilmiştir (80). Bu çalışmada iskemik inmeler için verilen %43 MS oranı, bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçla koreledir. Avrupa toplumu MS oranı ve unsurlarını hedefleyen başka bir çalışma; NCEP-ATP III kriterlerine göre %17,8 MS olduğunu, MS oranının yaşla arttığını, fiziksel olarak aktif yaşayanlarda ise düştüğünü belirtmiştir (81). Avrupa ve Amerika toplumlarından daha yüksek MS oranına sahip olan Türk Halkı'nda koroner kalp hastalarında olduğu gibi iskemik serebrovasküler inmeli hastalarda da yüksek MS oranı görülmesi pek de şaşırtıcı olmasa gerek.

Yunanistan kaynaklı bir çalışma ise akut iskemik inmede etyopatogeneze göre sınıflama yaparak embolik olmayan akut iskemik serebrovasküler inmeli hastalarda MS varlığını %46 olarak belirtmiştir. Bu çalışma, öncesinde vasküler hastalık hikayesi olmayan akut iskemik inmeli 70 yaş üzeri bireylerde gerçekleştirilmiş ve yine aynı kriterlere uyan gönüllü yaşlılardaki MS oranı (%15,7) ile karşılaştırılmıştır. Embolik olmayan inme grubu kesin ya da muhtemel kardiyemboli kaynağı olanlar ve arterden artere emboli olanlar dışlanarak oluşturulmuştur (82). Bizim çalışmamızda ise kardiyembolik olmayan iskemik inmeli hastalarda metabolik sendrom oranı %73 bulunurken, kardiyembolik inmeli hastalarda bu oran %41 bulundu. Belli bir yaş aralığı seçilmediği gibi, kardiyembolik inme ayrı, arterden artere emboli düşünülen hastalar da eğer şüphe yoksa büyük arter ateroskleroza içinde yer almıştır. Şüphe duyulan ya da kararsız kalınanlar ise değerlendirilmeye alınmamıştır.

Bir başka çalışmada metabolik sendrom ve komponentlerinin laküner stroklerle olan ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmaya, yaşları 40 ile 59 arasında olup daha önce strok öyküsü olmayan 2076 olgu alınmıştır. Olgular check-up için başvuran sağlıklı bireyler arasından seçilerek MRG ile incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda MRG' de laküner infarkt saptanan olgularda metabolik sendrom prevalansı yüksek bulunmuştur (83). Bizim çalışmamızda ise küçük arter infarktı olan hastalarda %70,9 oranında metabolik sendrom saptanmıştır.

Northern Manhattan çalışmasında metabolik sendrom ile iskemik stroke arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmaya 3298 olgu alınmıştır. Bunların %44'ünde metabolik sendrom saptanmıştır. Bütün olguların 6,4 yıllık izlemi sonucunda metabolik sendromlu grubun iskemik stroke açısından ciddi risk altında olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca metabolik sendromlu kadınların erkeklerden daha fazla risk taşıdıkları tespit edilmiştir (84). Bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı.

İskemik serebrovasküler inme hastalarında MS ve unsurlarını araştıran başka bir çalışma iskemik inme hastalarının %44,1'inde MS olduğunu bildirmiş ve hastalarını aterosklerotik (intrakranyal, ekstrakranyal) ve aterosklerotik olmayanlar şeklinde üç gruba ayırmıştır. İntrakranyal aterosklerotik grupta %55,2, ekstrakranyal aterosklerotik grupta %40,3 ve aterosklerotik olmayanlar diye belirttiği üçüncü grupta ise %39,7 MS oranı vermiştir. İntrakranyal aterosklerotik grupta MS varlığının anlamlı olarak diğer iki gruptan yüksek olduğunu belirtmiş ve çalışmasını MS'un oksidatif stres sonucu endotelial hasar yaparak intrakranyal ateroskleroz gelişimini hızlandığı şeklinde MS ve endotelial hasar ile ilgili başka çalışmaları referans göstererek yorumlamıştır (85,86). Bizim çalışmamızda iskemik inme hastalarında saptadığımız MS oranı (%63,2), bu çalışmadaki iskemik hastalarda saptanan orandan (%44,1) yüksektir. Ancak bizim çalışma dışında tuttuğumuz belirli nedeni olan iskemik serebrovasküler inme hastaları ve bir neden belirlenemeyenler bu çalışmada kardiyembolik ve küçük damar oklüzyonları ile beraber aterosklerotik olmayan grup içinde toplama dahil edilmiştir (85). Bizim çalışmamızdan farklı bir sınıflama yapılmış olan bu çalışmada, aterosklerotik olmayanlar diye belirtilenlerin yarıya yakınının küçük damar oklüzyonu hastalarından oluştuğu ve aterosklerotik olmayan grup için verilen MS oranının ekstrakranyal aterosklerotik grup MS oranına yakın değerlerde olduğu dikkatimizi çekmiştir.

Asya'da yapılan bir çalışmada arteriyel damar sertliğinin, metabolik sendromlu iskemik inme geçiren hastalarda belirgin düzeyde yüksek olduğu saptanmış. Bu çalışmada damar sertliği, karotis ve femoral arterde pulse akım hızları ölçülerek saptanmıştır. Metabolik sendromu olan iskemik inme hastalarında belirtilen arterlerdeki pulse akım hızları belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca inflamasyon markırı olarak sedimentasyon hızı kullanılmış ve metabolik sendromlu iskemik inme hasta grubunda

sedimentasyon hızı yüksek saptanmıştır. Bu sonuç metabolik sendromun inflamasyonu arttırdığı ve strok için bir risk faktörü olduğu kanaatine varılmasına neden olmuştur (87).

Çin'de yapılan bir çalışmada ilk strok atağını geçiren 1934 olgu ile 1839 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; metabolik sendromlu olguların 2,5 ile 4 kat oranında sağlıklı gruba göre iskemik strok riski taşıdıkları saptanmıştır (88).

Metabolik sendrom ile ilk strok atağı ve/veya transient iskemik atak arasındaki ilişkiyi incelemek için yapılan bir çalışmada, non-diyabetik metabolik sendromlu hastalarda strok riski 1,20 ile 1,84 kat daha yüksek bulunurken diyabeti olan metabolik sendromlu olgularda bu oran 2,29 bulunmuştur.

Aynı çalışmada metabolik sendromun tüm komponentleri strok ile ilişkili bulunurken bozulmuş glukoz toleransı ve hipertansiyonun diğer metabolik sendrom komponentlerine göre çok daha güçlü risk faktörleri oldukları bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda MS komponentlerinin strok ile ilişkileri ayrı ayrı ele alınmadı ancak bu çalışma metabolik sendromun strok ile ilişkisinin belirlenmesi açısından bizim çalışmamızla koreledir.

ABD'de yapılan bir çalışmada strok risk faktörleri açısından metabolik sendrom ve tip2 diyabet karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda metabolik sendromun tip2 diyabete göre daha yaygın olduğu ve non-diyabetik hastalara göre strok açısından belirgin bir şekilde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (90).

Yapılan bir başka çalışmada metabolik sendromlu hastalarda lipoprotein oranının yüksek olduğu ve bunun iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olmasının yanında karotisteki ekolüsent plaklarla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (91).

Bir başka çalışmada, ilk strok atağı geçiren 587 hastalık bir grupla rekürren strok geçiren 475 vakalık bir grup metabolik sendrom varlığı ve metabolik sendrom ile strok subgrupları arasındaki ilişki açısından incelenmiştir. Rekürren strok geçiren grubun risk faktörü analizinde metabolik sendromun üç parametresi (HT, DM, HDL düşüklüğü) bariz bir şekilde yüksek oranda bulunmuş ve metabolik sendromun rekürren iskemik strok gelişiminde kritik bir role sahip olduğu tespit edilmiştir. Strok subgrup dağılımında ise büyük arter infarktlarının olduğu hastalarda metabolik sendrom oranı yüksek bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda rekürren stroklar dahil edilmediği için bu konuda karşılaştırma

yapamamaktayız ancak büyük arter infarktı olan grupta metabolik sendrom oranı %75,3 saptadık. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuç literatürle uyumludur (92).

Li W. ve arkadaşları, metabolik sendromla strok riski arasındaki ilişkiye dair yapılan 13 çalışmanın meta-analizini yapmışlar ve sonuç olarak metabolik sendromlu olgularda strok riskinin metabolik sendromu olmayan gruba göre 1,6 kat daha yüksek olduğunu tespit etmişler. WHO tanımlamasına göre bu oran 2,2 iken, NCEP-ATPIII tanımlamasına göre bu oran 1,6 bulunmuş ve metabolik sendrom komponentlerinin tedavisinin strok riskini azaltacağı kanaatine varılmıştır (93).

Türkiye’ de yapılan bir çalışmada 474 akut stroklu hastada metabolik sendrom prevalansı ve akut mortalite üzerine MS’un etkisi araştırılmış. İskemik serebrovasküler hastaların %67,2 sinde, intraserebral hemorajili hastaların %33,3’ünde MS tesbit edilerek; iskemik inmeli hastalarda MS varlığı intraserebral hemorajili hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İskemik serebrovasküler hastalık alt grupları ve intraserebral hemoraji grubu MS varlığına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık tesbit edilmiştir. Kardiyembolik grupta MS varlığı hemorajili gruptan anlamlı olarak yüksek, kardiyembolik olmayan iskemik gruptan [büyük arter ateroskleroza (BAA) ve küçük damar oklüzyonu (KDO)] anlamlı olarak düşük saptanmıştır. BAA ve KDO gruplarında MS varlığı benzer oranlarda bulunmuştur (94).

Bizim çalışmamızda ise iskemik serebrovasküler hastaların %63,2’sinde, intraserebral hemorajili hastaların %36,7’sinde metabolik sendrom saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kardiyembolik grupta metabolik sendrom %41, büyük damar oklüzyonu olan grupta %75,3, küçük damar oklüzyonu olan grupta ise %70,9 oranında bulunmuştur. Kardiyembolik gruptaki MS oranı hemorajik gruptan anlamlı olarak düşük bulunurken kardiyembolik olmayan gruptan ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ile bizim sonuçlarımız uyumlu bulunmuştur.

SONUÇ

Serebrovasküler hastalıkların toplumdaki ölümlerin üçüncü, sakatlık ve özürllülüğün ise birinci nedenidir. Bundan dolayı bu hastalığın etyolojisi ne kadar iyi bilinirse ona yönelik koruyucu ve tedavi edici tıbbi gelişmeler de o denli artacaktır. Bu da serebrovasküler hastalıkların prevalansını ve toplum sağlığı üzerindeki olumsuz yükünü azaltacaktır.

Metabolik sendrom komponentlerinin her biri strok açısından birer risk faktörü olmakla beraber bu faktörlerin birlikte bulunmasının kümülatif bir etki yarattığı aşıkardır.

Bu çalışmanın sonucunda; metabolik sendrom ile iskemik serebrovasküler hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ancak hemorojik serebrovasküler hastalıklarla bu denli olmasa da önemli bir oranda birlikte olduğu saptanmıştır. Metabolik sendromlu hastaların erken dönemde yakalanarak tedavilerinin düzenlenmesi strok geçirmelerini önleyebilecektir.

Ülkemizde metabolik sendrom ile serebrovasküler hastalıkların ilişkisine dair çalışmalar son derece azdır. Bu konu hakkında hem hekimler hem de toplum bigilendirilerek özellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında metabolik sendromun tanınıp tedavi edilmesi amaçlanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles Of Neurology,'Cerebrovascular Diseases'. 6th ed. USA: Mc Grawhill, New York,1997:34:777-873
2. Ralph L. Patogenenesis, classification and epidemiology of cerebrovascular disease. Rowland PL. Merritt's Neurology. Tenth Edition,USA,Lippincott Williams & Wilkins,2000;:217-274
3. Kumral E, Balkır K. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar.2.baskı,Güneş Kitabevi,İstanbul, 2002:38-47
4. Oğul E. Beyin damar hastalıkları. Oğul E. Klinik Nöroloji,3. baskı,2002;1:1-27
5. 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.
6. Adams RD, Victor M, Ropper HA. Principles of Neurology,'Cerebrovascular Disease', 6th ed. USA: Mc Graw Hill Co, 1997: 777-873.
7. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları.Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993;3:25-27.
8. Shinkawa A, Veda K, Hasua Y: Seasonal Variation in Incidence In Hisayama, Japan. Stroke. 1988; 21: 1262-1267.
- 9.Kumral E, Kumral K: İnme risk faktörleri. Nöropsikiatri arşivi 1985: 28; 55-58.
10. Kuller LH: Incidence rates of strokes of in the 80 s. The end of the decline in stroke (Editorial). Stroke. 1989: 20; 841-843.
11. Zuber M, Mas TL: Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux. Rev Neurol. 1992: 148; 245-255.
12. Biler J, Love BB : Vascular disease of the nervous system . In; Bradley WG, Daroff RB, Neurology in Clinical Practice. 3.th ed. Vol 2. USA: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-1166.
- 13.Wolf PA, D'Agostina RB, Belanger AJ. Probability of stroke: a risk profile from the framingham study. Stroke. 1991; 22: 312-318.

14. Gilroy J: Cerebrovascular disease. In Basic Neurology . 3rd ed. USA: Mc Graw Hill Co, 2000: 225-27
15. Wolf PA, Abbott Rd, Kannel Wb. Atrial Fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. Stroke. 1991; 22: 983-988.7.
16. Heiss WD . Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. Stroke 1992;23:1668-1672.
17. Kumral K: İskemik serebrovasküler hastalıklarda sağaltım. Sağlık hastanesi dergisi 1987;2:19-23.
18. Kırış T. Sinir Sistemi Hastalıkları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları 2004;19:183.
19. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Serebral dolaşımın fizyolojisi ve fizyopatolojisi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993;3:25-27.
20. Garcia j, Yoshida Y, Li Y, et. al, Progression from ischemic injury to infarct following middle cerebral artery occlusive in the rot Am J Pathol 1993;142:623-645
21. Hallenbeck JM, Dutka AJ: Background review and current concepts of reperfusion injury. Arch Neurol. 47: 1245-1254, 1990
22. Gasc G, Merel F, Bodosi M: Balloon Catheter as a model of cerebral emboli in humans. Stroke 13: 39-42, 1982
23. Fisher CM: Lacunes: small, deep cerebral infarcts. Neurology 15: 774-784, 1965
24. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Lakuner inmeler ve infarktlar. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:72, 1993; 10:166-167
25. Özdemir G, Özbabalık D. İntraserebral hemoraji. Ed: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 2. baskı. Güneş Kitabevi. Ankara, 2005: 167-170.
26. Libby P, Ridker PM, Maseri A. İnflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 505:1135-1143.
- 27- Greaves DR, Gordon S, İmmunity, atherosclerosis and cardiovascular disease, Abstract.. Trends immunol 2001;22:180-181.
- 28- Nicoletti A, Caliquiri G, Hansson GK. Immunomodulation of atherosclerosis: myth and reality. J Intern Med 2000;247:397-405.

- 29- Kılıçturgay K İmmunoloji. Aterosklerozda immunopatogenez. 3.baskı. İstanbul, 2003; 240.
- 30- Rader DS, Inflammatory markers of coronary risk N Engl J Med 2000; 343: 1179-1182.
31. Ross R. Atherosclerosis -An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
- 32.Grundy SM.Hypertriglyceridemia,atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome Em J Cardiol 1988; 18-25
- 33.Chamber T, Ludwig H, Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the 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). JAMA 2001;285:
34. Arslan M. Metabolik Sendrom: Tanım, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. Türkiye Klinikleri J. Int. Med Sci 2006,2(3):1-7.
35. Bolu E, Taşlıpınar A. Metabolik sendrom, Türkiye klinikleri J.Int.Med.Sci. 2006,2(3):8-17.
36. Amer P,Poliare T,et aL. Different aetiologies of type 2 diabetes mellitus in obese and nonobese subjects. Diabetologia 1991;34:483-7.
37. DeFronzo RA. The triumvitate:B-cell, muscle or liver. A Collusion responsible for NIDDM patients. Diabetes Care 1993; 16: 1158-66.
38. Cefalu WT. Insulin Resistance: Celular and clinical concepts. EBM 2001;226:13-26
39. Libby P, Ridker PM, Maseri A. İnflammation and atherosclerosis. Circulation 2002; 505:1135-1143.
40. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosos and classification of diabetes mellitus and its complication, part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. Diabet Med 1998;37:1595-607.
41. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for he study of Insulin Resistance (EGIR) .Diabet Med 1999;16:442-3.
42. Jansen MD, Haymond MW, Rizza RA, Miles JIM. Influence of body fat distrubition on free fatty acid metabolism in obesity. J Clin Invest 1989;83:1168-73.

43. Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehiman ET. Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normal-weight young women. *Diabetes* 1999;84:2329-35.
44. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalance and associated risk factor findings in the US population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1999. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
45. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in human. Implication for the insulin resistant state. *Diabetes Care* 1996;19:390-3.
46. Kaplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1991;87:536-44.
47. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(Suppl 1): S16-S21.
48. Foufelle F, Free P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein 1c. *Biochem J* 2002;366:377-91.
49. Gingberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Lancet Clin Invest* 2000;106:453-8.
50. Lada AT, Rudel LL. Associations of low density lipoprotein particle composition with atherogenicity. *Curr Opin Lipidol* 2004 15:19-24.
51. Sacks FM, Campos H. Clinical review 163: Cardiovascular endocrinology 4: Low density lipoprotein size and cardiovascular disease: A reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:45:5-32.
52. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin mediated skeletal muscle vasodilation in nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94:1172-79.
53. Tooke JE, Hannemann MM. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 2000;247:425-31.
54. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Falona GR, Davis PJ. The effect of insulin renal handling of sodium, potassium, calcium and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
55. Barbato A, Cappuccio FP, Folkard EJ. Metabolic syndrome and renal sodium handling in three ethnic groups living in England. *Diabetologia* 2004;47:40-6.

56. Matsuzawa Y. Adipocytokines and metabolic syndrome. *Semin Vasc Med* 2005;5:34-9.
57. Weisber SP, Mc Cann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808.
58. 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 WHO consultation. *Diabet Med* 1998;37:1595-607.
59. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3.
60. 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; 106:3143-42 i.
61. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et. AL. American college of endocrinology position statement on the insulin resistance Syndrome. *Abstract. Endocr Pract* 2003;9:237-52.
62. van Puijenbroek EP, Du Buf-verenjkonPW, Spooren PF. Possible increased risk of rhabdomyolysis during concomittant use of simvastatin and gemfibrozil. *J Intem Med* 1996;240:403-4.
63. Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: A realistic view. *Diabet Med* 2003;20:693-702.
64. Knowler WC, Baret- Connor E, Fowler SE, et Al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl Med* 2002;346:393-403.
65. Green J, Soundler R. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1): S15-S35.
66. Coldwell JA. Antiplatelet agents 'for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus'. *AM J Cardiovasc Drug* 2004;4:87-106.

67. Adams HP, Bendixen BH, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24(1): 35-41.
68. 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(25): 3143-421. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/25/3143>
69. Ninomiya JK, L'Italien G, Chen RS: Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Abstract. *Circulation* 2004; 6;109(1): 42-6.
70. Handler D, Sandy F. The practical guide identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda MD: National institutes of health, 2000; NIH publication no:00-4084. Abstract.
71. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8-15.
72. Lakshminarayan K, Anderson DC, Herzog CA. Clinical epidemiology of atrial fibrillation and related cerebrovascular events in the United States. Abstract. *Neurologist*. 2008 May;14(3):143-50.
73. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. Abstract. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1078-83.
74. Bokura H, Yamaguchi S, Iijima K. Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. Abstract. *Stroke*. 2008 May;39(5):1607-9.
75. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third national health and nutrition examination survey. Abstract. *JAMA*. 2002;287:356-359.
76. Alexander CM, Landsmann PB. NCEP- defined metabolic syndrome, diabetes and prevalance of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Abstract. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214.
77. Ginsberg NH, Stahlenhoef AF. Metabolic syndrom: Targeting dyslipidemia to reduce coronary risc. *Cardiovas Risc*. 2003;10:121-128.

78. Altan O. Matabolik Sendrom: Hekimlerimiz için odak.In:Altan Onat, ed.Türk erişkinlerinde kalb sağlığı. Halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbi katkıya. İstanbul. Yelken Basım 2005. p. 104-10.
79. Ninomiya JK, L'Italien G. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* 2004; 6;109(1): 42-6.
80. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y. SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004; 173(2): 363-9.
81. Bonora E, Kiechl S, Willeit J; Bruneck Study. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(10): 1283-9.
82. - Milionis HJ, Rizos E, Goudevenos J. Components of the metabolic syndrome and risk for first-ever acute ischemic nonembolic stroke in elderly subjects. *Stroke* 2005; 36(7): 1372-6.
83. Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Tsubosaki .Significant associations of metabolic syndrome and its components with silent lacunar infarction in middle aged subjects.*J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun;79(6):719-21.
84. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS.Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study.*Stroke*. 2008 Jan;39(1):30-5. Epub 2007 Dec 6.
85. Bang OY, Kim JW, Lee JH. Association of the metabolic syndrome with intracranial atherosclerotic stroke,Abstract. *Neurology* 2005; 26;65(2): 296-8.
86. Bushnell CD, Guzik D. Metabolic syndrome and intracranial atherosclerosis: a new link? *Neurology* 2005; 26;65(2): 188-9.
87. De Silva DA, Woon FP, Gan HY, Cameron J.Arterial stiffness, metabolic syndrome and inflammation amongst Asian ischaemic stroke patients,Abstract.*Eur J Neurol*. 2008 Jun 12.
88. Dou XF, Zhang HY, Sun K, Wang DW.Metabolic syndrome strongly linked to stroke in Chinese *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2004 Apr 2;84(7):539-42. Chinese. PMID: 15144585 Abstract[PubMed - indexed for MEDLINE]

89. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease, *Abstract. Stroke*. 2005 Jul;36(7):1366-71.
90. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2006 Jan 9;166(1):106-11.
91. Nakamura T, Obata JE, Takano H, et al. **High serum levels of remnant lipoproteins predict ischemic stroke in patients with metabolic syndrome and mild carotid atherosclerosis**, *Abstract. Atherosclerosis*. 2008 Mar 29.
92. Liou CW, Tan TY, Lin TK, Wang PW. Metabolic syndrome and three of its components as risk factors for recurrent ischaemic stroke presenting as large-vessel infarction, *Abstract. Eur J Neurol*. 2008 May 27.
93. Li W, Ma D, Liu M, et al. Association between metabolic syndrome and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies, *Abstract. Cerebrovasc Dis*. 2008;25(6):539-47. Epub 2008 May 15
94. Figen VARLIBAŞ, Mehmet GENCER, Cihat ÖRKEN, ve ark. Metabolic syndrome in cerebrovascular diseases. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 2006, Volume 23, Number 2, 093-101.