

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İSKEMİK STROKLU HASTALARDA METABOLİK  
SENDROM VARLIĞI

Dr.Tuba KOPAL

Nöroloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2009



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

İSKEMİK STROKLU HASTALARDA METABOLİK  
SENDROM VARLIĞI

Dr.Tuba KOPAL

Nöroloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Doç.Dr.Serhat ÖZKAN

ESKİŞEHİR  
2009

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Tuba KOPAL'a ait "İskemik Stroklu Hastalarda Metabolik Sendrom Varlığı" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih: 30.01.2009

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR Nöroloji Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Doç.Dr. Serhat ÖZKAN Nöroloji Anabilim Dalı	İmza:
Üye	Yrd. Doç.Dr. A. Özcan ÖZDEMİR Nöroloji Anabilim Dalı	İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun ..... tarih ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr. Zübeyir KILIÇ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR' e, sayın Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'e Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, sayın Prof. Dr. Demet ÖZBABALIK'a, sayın Doç. Dr.Ceyhan KUTLU'ya ve tezimin her aşamasında, beni yönlendiren, bilimsel katkı ve yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Serhat ÖZKAN'a ve sayın Yrd. Doç. Dr. A.Özcan ÖZDEMİR'e, ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi sayın Ahmet MUSMUL'a teşekkür ederim.

## ÖZET

**Kopal T. İskemik Stroklu Hastalarda Metabolik Sendrom Varlığı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2009.** Bu çalışmada akut dönem iskemik stroklu hastalarda metabolik sendrom varlığı ve prognoza etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 60 erkek ve 60 kadın olmak üzere toplam 120 hasta alınmıştır. Metabolik sendrom tanısında “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III” tanı kriteri kullanılmıştır. Strok başlangıcı ve beşinci günü arasındaki strok şiddeti NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ile belirlenmiş ve iki hesaplama arasında iki ya da daha fazla puan farkı, erken nörolojik progresyon olarak değerlendirilmiştir. Strok sonrası birinci ay sonunda hastalar rekürren strok veya başka bir vasküler olay geçirme, mortalite ve Modifiye Rankin Skoru (MRS) ile dizabilite yönünden değerlendirilmişlerdir. İskemik stroklu hastalarda metabolik sendrom prevalansı %48,3 bulunmuştur. Prevalans kadınlarda daha yüksekti; kadın hastaların 39’unda (%65), erkek hastaların 19’unda (%31,7) metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendromlu hastalarda %82,8 oranı ile bel çevresi, %75,9 oranı ile hipertansiyon ve %74,1 oranı ile HDL kolesterol düzeyleri en güçlü komponentler olarak saptandı. Metabolik sendromun akut progresyona, akut mortaliteye ve prognoza anlamlı etkisi saptanmadı. Bu çalışma iskemik stroklu hastalarda metabolik sendrom varlığını, kadınlarda metabolik sendrom prevalansının daha yüksek olduğunu desteklemiş, akut mortaliteye ve kısa dönemde prognoza etkisinin olmadığını göstermiştir.

**Anahtar kelimeler:** İskemik strok, metabolik sendrom.

## ABSTRACT

**Kopal T. Metabolic Syndrome Existence In Ischemic Stroke Patients. Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Neurology. Medical Specialty Thesis, Eskişehir, 2009.** In this study metabolic syndrome existence and its effect to prognosis in ischemic stroke patients within a acute period is analyzed. 60 men and 60 women, in total 120 patients were examined. To diagnose the metabolic syndrome "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III" criteria was used. The severity difference between the onset and fifth day of stroke was determined by NIHSS (National Institute Of Health Stroke Scale) and two or more score difference between these groups was determined as a early neurological progression. At the first month of stroke onset, the patients were examined for mortality and disability with MRS (Modified Rankin Score) for having stroke recurrens or another vascular disease. The prevalence of metabolic syndrome in ischemic stroke patients calculated as 48.3%. Prevalance was relatively higher in female patients; metabolic syndrome was established in 39 of 60 female patients (65%), 19 of 60 male patients (31.7%). The primary components for metabolic syndrome determined as abdominal diameter (82.8%), hypertension (75.9%) and HDL cholesterol (74.1%). No significant effects of metabolic syndrome to acute progression, acute mortality and prognosis were determined. This study supported the existence of metabolic syndrome in ischemic stroke patients and the higher prevalences of metabolic syndrome in female patients and proved that metabolic syndrome has no significant effects on acute mortality and short-term prognosis.

**Keywords:** Ischemic Stroke, Metabolic Syndrome

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Strok Epidemiyolojisi	2
2.2. Strok Sınıflandırması	3
2.3. İskemik Strokta Risk Faktörleri	6
2.4. Metabolik Sendromun Tanımı	16
2.5. Metabolik Sendromun Tanı Kriterleri	17
2.6. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi	20
2.7. Metabolik Sendromun Etyolojisi	21
2.8. Metabolik Sendromun Komponentleri	21
2.9. Metabolik Sendromda Klinik Değerlendirme	26
2.10. Metabolik Sendrom Tedavisi	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	40
6.SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AF	Atriyal Fibrilasyon
All	Anjiyotensin II
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AHA/ NHLBI	American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute
APC	Aktive Protein-C
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AT III	Anti Trombin III
BÇÖ	Bel Çevresi Ölçümü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CABG	Koroner arter by-pass greft
CADASIL	Cerebral Autosomal Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DSA	Dijital Subtraction Anjiyografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kalp Cemiyeti
GAA	Geniş Arter Ateroskerozu
GiA	Geçici İskemik Atak
HbA1 C	Hemoglobin A1 C
HDL- K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HOT	Hypertension Optimal Treatment
HT	Hipertansiyon
HTG	Hipertrigliseridemi
ICAM	Hücre içi adezyon molekülü
IDF	Uluslar arası Diyabet Federasyonu
IL 1	İnterlökin 1

IL 6	İnterlökin 6
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KDH	Küçük Damar Hastalığı
KE	Kardiyoembolik
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LACI	Laküner infarkt
LDL - K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MetS	Metabolik Sendrom
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
MI	Miyokard İnfarktüsü
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	Modified Rankin Scala
NCEP ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NO	Nitrik Oksit
OCSP	The Oxfordshire Community Stroke Project
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PACI	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı
PAI-1	Plazmanojen Aktivatör İnhibitör 1
PI-3K	Fosfoinositid-3 kinaz
POCI	Posterior sirkülasyon infarktı
POS	Polikistik Over Sendromu
PPAR	Peroksizom Prolifefatör Aktivated Reseptör
PROGRESS	The perindopril protection against recurrent stroke study
RAS	Renin Anjiyotensin Sistemi
SSS	Santral Sinir Sistemi
SPARCL	Stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels
TACI	Total anterior sirkülasyon infarktı
TCD	Transkraniyal Doopler Ultrasonografi

TEKHARF	Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TG	Trigliserid
TNF- $\alpha$	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TOAST	Trial of 10172 in Acute Stroke Treatment
TURDEP	Türkiye Diabet Epidemiyoloji Projesi
TZD	Thiazolidinedion
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
USG	Ultrasonografi
VaO	Vasküler Olay
VCAM	Vasküler adezyon molekülü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL- K	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER

	Sayfa
<b>4.1.</b> İskemik stroklu hastalarda MetS	32
<b>4.2.</b> MetS'li hastalarda komponentlerin dağılımı	33
<b>4.3.</b> OCSP, TOAST, Sirkülasyon alanına göre dağılım	35

## TABLOLAR

	Sayfa
<b>2.1.</b> İskemik Strokta Risk Faktörleri	7
<b>2.2.</b> İskemik Strokta kalp hastalıklarının risk durumu	9
<b>2.3.</b> WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	18
<b>2.4.</b> ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	18
<b>2.5.</b> 2005 IDF Kriterleri	19
<b>4.1.</b> Çalışmadaki Hastaların Özellikleri	33
<b>4.2.</b> MetS Komponentlerinin Hastalarda Cinsiyete göre Dağılımı	34
<b>4.3.</b> Akut Progresyon, Mortalite ve Prognoz	36
<b>4.4.</b> Akut Dönem Mortalite ve MetS	37
<b>4.5.</b> MetS'li hastalarda Prognostik Faktörler	38



## 1. GİRİŞ

Strok, özür lülü ğe neden olan hastalıkların başında gelmektedir ve ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Hem bireysel hem de toplumsal boyutta sosyal, ekonomik ve psikolojik zararlara neden olmaktadır. Bu nedenle strok risk faktörlerinin epidemiyolojik verilerle belirlenmesi ve önlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Strok için bazı de ğiştirilemeyen ve de ğiştirilebilir risk faktörleri tanımlanmıştır. Strok insidans ve prevalansının azaltılmasına yönelik önlemlerin başında hipertansiyon (HT), diyabet (DM), hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, kalp hastalıkları, hiperlipidemi, sigara kullanımı, karotis stenozu gibi kesinleşmiş ve de ğiştirilebilir risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi ön plandadır. Son yıllarda, bu risk faktörleri arasında dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen metabolik sendromun (MetS) önemi artmıştır.

MetS, insülin direnci (İD) veya DM, abdominal obesite, HT ve dislipidemi kapsayan bir metabolik bozukluklar toplulu ğudur. Bu metabolik anormalliklerin temelindeki mekanizma tamamen açıklanamamakla birlikte hem sedanter yaşam ve beslenme alışkanlıkları gibi de ğiştirilebilir risk faktörleri, hem de genetik predispozisyon patogeneizde yer almaktadır. Klinik çalışmalarda, bu risk faktörlerinin etkin şekilde ve erken kontrol altına alınmasının kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini azalttığı gösterilmiştir. DM, koroner arter hastalıkları (KAH) ve di ğer aterosklerotik KVH'nın gelişiminde ve mortalitede risk faktörü olduğu gösterilmiştir. MetS, gelişmiş ülkelerin yanı sıra ülkemizde de ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) verilerine göre, ülkemiz vasküler ölümler açısından yüksek riskli ülkeler grubuna dahil edilmektedir. Sakatlık ve ölümün getirdi ği yükler bir arada ele alındığında, günümüzde küresel ölçekte zaten önemli bir hastalık olan strok, gelecekte şimdikinden daha da önemli bir yer alacaktır. Önemli risk faktörlerini içeren MetS'in erken tanınması ve etkin tedavisiyle DM, strok ve kardiyovasküler olayların oluşması engellenebilir.

Çalışmamızda akut iskemik stroklu hastalarda MetS varlığını ve bunun yanısıra MetS'in prognoza, dizabiliteye etkisini de araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre strok, "görünürde vasküler kaynaklı nedenler dışında bir nedene bağlanamayan, hızla gelişen ve 24 saat ya da daha uzun süren, ölüme veya serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna neden olan bir sendromdur" (1).

### 2.1. Strok Epidemiyolojisi

#### **Strok İnsidansı:**

Her bir yıl başına akut strok sayısı olarak tanımlanan strok insidansı, temel olarak popülasyonun yaş, cinsiyet ve ırk karışımının durumuna; yalnız ilk strokların mı yoksa tüm strokların mı sayıldığına; geçici iskemik atakların (GİA) tamamlanmış stroklar gibi sayıya dahil edilip edilmediğine ve kullanılan tanısal ölçütlere bağlıdır. Strok insidansına ilişkin değerler konusunda küresel bir eksiklik söz konusudur. Batı toplumlarındaki epidemiyolojik veriler, toplumların %0,2'sinin strok geçirdiğini göstermektedir. Bunların üçte biri bir yıl içerisinde ölmekte, üçte biri özürlü kalmakta, üçte biri de kısmen iyileşmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak yıllık 750,000 yeni veya tekrarlayıcı strok olgusu görülmektedir (3). Bu olguların %88'i iskemik olup bunların da %8-12'si ilk 30 gün içinde ölüm ile sonuçlanmaktadır. Kadınlarda 55-64 yaş arası strok insidansı erkeklere oranla 2-3 kat artmaktadır (4). Seksenbeş yaşa doğru bu fark azalmaktadır. Tüm olguların %3-5'ini oluşturdukları için, 45 yaş öncesi strok insidansını tahmin etmek zordur. Nencini ve arkadaşları 15-45 yaş arası strok insidansını 10/100000 olarak bildirmişlerdir (5). Kış aylarında strok insidansının arttığı görülmektedir (6).

#### **Strok Prevalansı:**

Yapılan popülasyon tabanlı çalışmalarda strok prevalansının yaşla birlikte arttığı görülmektedir. Yaşın standardize edildiği prevalans çalışmalarında 65 yaş ve üzerinde 1000 kişilik popülasyonda %46,1-73,3 oranında bulunmuştur (7). Erkeklerde strok prevalansı 58,8-92,6 /1000 kişi olup, kadınlarda 32,2-61,2 /1000 kişidir (8). Coğrafi faktörler de prevalansı



etkilemektedir. Batı ülkelerinde strok prevalansı 8/1000, Japonya'da 20/1000'dir (9-11). İskemik strok alt tiplerine ait veriler çok açık değildir. Bogousslavsky ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, tüm strokların %89'u iskemiktir, bunun da %42'sini aterosklerotik nedenli stroklar oluşturmaktadır (12). Ülkemizde, 1995-1996 yılları arasında Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği önderliğinde, 3100 hastalık bir grupta gerçekleştirilen Çok Merkezli Strok Çalışması'nda iskemik strok oranı %72, hemorajik strok oranı %28 olarak bulunmuştur (13). İskemik stroklarda ortalama yaş  $63 \pm 12$ , hemorajik stroklarda ortalama yaş  $59 \pm 12$  dir (14).

Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda, iskemik stroklar tüm strokların %80-90'ını oluşturmaktadır. İskemik stroklarda aterosklerozun rolü %27-43 arasında değişmektedir (12). Tilbourg ve arkadaşları aterosklerozun payını %76 olarak bildirmiştir, fakat bu çalışmada aterosklerozun yeterli tanımı yapılmamıştır (15,16). Laküner infarktların sıklığı %13-20 arasında değişmektedir. Kardiyak kökenli strokların sıklığı ise %22-33 arasındadır. Kırkbeş yaştan önce hemorajik stroklar, strokların %45'ini oluşturur. Onbeş yaştan önce ise iskemik ve hemorajik strokların oranı birbirine yakındır. Subaraknoid kanamalara 35 yaşdan önce strokların %50'sinde rastlanırken, 45 yaştan sonra %10'dan daha azında rastlanmaktadır (16, 17).

## 2.2. Strok Sınıflandırması

Strok, kaynaklandığı damara göre arteriyel veya venöz olabilir. Arteriyel kaynaklı olan strok da iskemik veya hemorajik özelliktedir. Strok, nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkikler göz önüne alınarak aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (18);

### A) Arteriyel Strok

#### 1. İskemik Strok

##### a. Geçici iskemiler

- i. Tekrarlayıcı iskemik ataklar (1-24 saat arası)
- ii. Uzun GİA (1 gün – 3 hafta arası)

##### b. İnfarkt

#### 2. Hemorajik Strok

### B) Venöz Strok

1. Yüzeyel Kortikal Ven Trombozu
2. Sinüs Ven Trombozu
3. Derin Ven Trombozu

Strok sendromları sınıflandırması, The Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) sınıflandırması ya da Akut Strok Tedavisi Org 10172 Çalışması (TOAST) ölçütlerine göre de yapılabilir (19).

OCSP'de strokun türünü klinik olarak belirlemek için arteriyel sulama alanlarını temel alan anatomik yöntem kullanılır. Bu sınıflandırmada klinik bulgular ön plandadır.

- 1- Total anterior sirkülasyon stroku (TACS)
- 2- Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACS)
- 3- Posterior sirkülasyon infarktları (POCS)
- 4- Laküner infarktlar (LACS)

Strok ya da sendrom için kullanılan "S"nin yerini infarkt ortaya çıktığında "I" alır (TACI, PACI, LACI, POCI).

TOAST (Trial Of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), iskemik strok alt tiplerinin etyolojilerini temel alarak sınıflandıran bir sistemdir (19).

- 1- Geniş arter ateroskerozu (Tromboz veya Emboli)
- 2- Kardiyoembolizm
- 3- Küçük damar oklüzyonu (Laküner)
- 4- Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik strok
- 5- Nedeni belirlenemeyen iskemik strok

Bazen serebral infarktların alt tip klasifikasyonu güçtür. Örneğin; laküner infarkt küçük penetran arter hastalığına ilaveten intrakraniyal dal ateromu, büyük arter oklüzyonu ya da emboliyle meydana gelebilir. Ek olarak hem atriyal fibrilasyonlu (AF) hem de yüksek karotid stenozlu vakaların iskemik strok etyolojisine karar vermek güçtür (20).

### **Geniş Arter Ateroskerozu**

Tüm iskemik strokların %50'si geniş arter ateroskerozuna bağlıdır (20). Bu grupta klinik olarak; serebral kortikal bozukluk (örneğin afazi, ihmal, apraksi, anopi) veya serebellar disfonksiyonu olan hastalar yer alır. İntermittan klaudikasyo öyküsü, aynı vasküler sulama alanındaki GİA veya

karotid üfürümü klinik tanıyı destekler. Radyolojik olarak; anjiogram veya ultrasonografi ile ipsilateral ekstrakraniyal ya da intrakraniyal %50'nin üzerinde darlık/oklüzyon veya ülsere plaklar görülmelidir. Aynı zamanda bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) ya da magnetik rezonans görüntülemesinde (MRG) saptanan infarkt alanlarının çapının 1,5 cm'den büyük olması gereklidir (20). Bu tetkiklerin normal olduğu durumlarda, strok geniş arter aterosklerozuna bağlı düşünülmez. Ayrıca tanısal çalışmalarla kardiyojenik emboli kaynağı dışlanmış olmalıdır (21).

### **Kardiyoembolizm**

Stroklı hastaların yaklaşık %14'ünü oluşturur (12). Hastalarda klinik olarak ani başlangıçlı serebral kortikal bozukluk ya da beyin sapı veya serebellar disfonksiyon vardır. Arteriyel oklüzyonun nedeni kalpten kaynaklanan embolilerdir. Örneğin; AF ile birlikte ya da tek başına romatizmal mitral kapak hastalığı, nonvalvuler AF, hasta sinus sendromu, yakın zamanda geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyak trombus, valvuler vejetasyon, sol ventrikülde akinetik segment, atriyal miksuma, dilate kardiyomiyopati, parodoksal emboli, prostetik aort ve mitral kapak gibi kardiyak emboli kaynakları bulunmalıdır (20). Başlangıçta sıklıkla epileptik nöbetler stroka eşlik eder, bazı vakalarda ise, ilerleyen saatlerde nörolojik defisit hızla düzelmeler gözlenebilir (2). Beyin BT ve MRG bulguları geniş arter aterosklerozunda görülen infarktlar ile benzerdir. Anjiogram ya da ultrasonografide proksimal geniş arterde %50'nin üstünde darlık ya da ülsere plaklar gözlenmemelidir (20).

### **Küçük Damar Hastalığı**

Bütün strokların %25'ini oluşturur. Klinik olarak hastalarda klasik laküner sendromlardan biri (örn; saf motor strok, saf sensoriyal strok, sensorimotor strok, ataksik hemiparezi, dizartri ve beceriksiz el sendromu) olmalıdır (2). Kortikal disfonksiyon yoktur. HT ya da DM öyküsü tanıyı destekler. BT veya MRG'de normal görüntüler ya da çapı 1,5 cm'nin altında küçük derin infarktlar vardır (20). Embolizm için kardiyak kaynak olmamalıdır ve anjiogram ya da ultrasonografide ipsilateral arterde %50'nin üzerinde

darlık gözlenmemelidir (21).

### **Diğer Belirlenen Etyolojiler**

Bu sınıfta; non aterosklerotik vaskülopati (örneğin; diseksiyon, postradyasyon vaskülopati, fibromuskuler displazi, CADASIL (Cerebral Autosomal Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy), serebral amiloid anjiopati, arterit, migren, ilaca bağlı vaskülopati), hematolojik bozukluklar (örneğin Protein C, protein S ya da AT III eksikliği, trombotik ya da idiyopatik trombositopenik purpura, antifosfolipid sendromu, nefrotik sendrom) ve diğer vaskülopatiler yer alır (2, 20). Tüm iskemik strokların %5'inden azına neden olur (2).

### **Sebebi Belirlenemeyenler**

Bu grupta kapsamlı değerlendirmeye rağmen olası etyoloji saptanamayan hastalar vardır. Tedavi eden doktor ya da hastadan kaynaklanan nedenler ile gerekli araştırmalar yapılmamış hastalar da bu grupta yer alır (12, 21). Strokun eşit öncelikli iki ya da daha fazla potansiyel nedenine sahip hastalar bazı yayınlarda sınıflandırılmayan grupta yer alırken (20), bazı yayınlarda rastlantısal olarak birlikte bulunan etyolojiler olarak ayrı bir grupta incelenmişlerdir (21). Tüm stroklu hastaların %28'ini oluşturur (12).

## **2.3. İskemik Strokta Risk Faktörleri**

Strok görülme sıklığında artışa neden olan risk faktörleri başlıca değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak iki gruba ayrılır (Tablo 2.1).

### **a-Değiştirilemeyen Risk Faktörleri**

#### **Yaş**

İleri yaş strok için en güçlü risk faktörüdür. Ellibeş yaşından sonraki her dekada strok riski iki kat artmaktadır (2). Tüm strokların yaklaşık yarısı 70 yaş sonraki bireylerde görülmektedir (22). Kırkbeş yaşından önce strok insidansını tahmin etmek oldukça zordur. Çünkü tüm strokların ancak %3-5'i

bu yaş grubunda görülmektedir (4).

Tablo 2.1. İskemik Strokta Risk Faktörleri.

<p><b>Değiştirilemeyen Risk Faktörleri</b></p>	<p>Yaş Cinsiyet İrk Aile Öyküsü</p>
<p><b>Değiştirilebilen Risk Faktörleri</b></p>	<p>Hipertansiyon DM, hiperinsülinemi ,glukoz intoleransı Hiperlipidemi Sigara Asemptomatik Karotis stenozu Orak hücreli anemi Alkol kullanımı Obezite, Beslenme alışkanlıkları Fiziksel inaktivite Hiperhomosisteinemi Madde kullanımı ve bağımlılığı Hormon tedavisi Hiperkoagülabilité Migren Fibrinojen İnflamasyon</p>

### **Cins**

Erkeklerde strok sıklığının kadınlara oranla daha fazla olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak kadınlarda strok nedeni ölüm hızı daha yüksektir. Erkeklerde ateroskleroz kadınlara göre ortalama 10-15 yıl daha erken yaşta meydana gelmektedir (23).

### **İrk**

Asyalılar, özellikle Çinliler ve Japonlar'da strok insidansı oldukça yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah ırka mensup olanlar beyaz ırka mensup olanlara göre iki kat daha fazla strok nedeni ile ölmektedir (2).

### **Aile öyküsü**

Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etkenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir. Monozigot ikizlerdeki strok riskinin, dizigot ikizlere göre daha yüksek olduğu belirtilmektedir (2). Ayrıca apolipoprotein E4 aleli, yüksek homosistein düzeyleri, faktör V Leiden mutasyonu potansiyel genetik risk faktörlerindedir (3).

### **b-Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

#### **Hipertansiyon**

Popülasyon tabanlı çalışmalarda, iskemik strok açısından en fazla rastlanan risk faktörü HT'dir (14). Hem sistolik hem de diastolik kan basıncı yüksekliği ile koroner olay ve strok gelişme sıklığı arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Kronik HT doğrudan endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak aterosklerozun hem nedeni hem de bu süreci hızlandırıcı bir faktördür. Arteriyel embolik ve hemodinamik tipte iskemik stroklara, mikrodamarlarda anevrizmalara neden olarak laküner infarktlara yol açar. Ayrıca HT ile ilişkili KAH'nin kardiyak komplikasyonları (akut miyokard infarktüsü gibi) serebral büyük arterlerde hastalık olmaksızın kardiyoembolik stroklara neden olabilir. HT'nin idyopatik AF için de bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (24). Kan basıncı yüksekliği ile strok riski artışı doğru orantılıdır. Framingham Çalışması'nda 45-62 yaş arası, kan basıncı 160/95 mmHg üzeri olan erkeklerde; normotansiflere oranla iskemik kalp hastalığının arttığı saptanmıştır (25). İzole diastolik HT ve sistolik/diastolik kombine HT kontrolünün strok insidansını azalttığına dair veriler mevcuttur. Strok riskinin azalmasında hangi değerlerin optimal değer olduğu tartışmalı olmakla birlikte "Hypertension Optimal Treatment" (HOT) çalışmasında, 140/85 mmHg ve altındaki değerlerin yararlı olduğu ortaya konmuştur (26).

#### **Kalp Hastalıkları**

İskemik strokların %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise bu oran %35-40'a kadar çıkmaktadır. TOAST çalışmasının araştırmacıları

kalp hastalıklarını yüksek ve düşük riskli gruplar olarak tanımlamışlardır (27) (Tablo 2.2).

AF, strokun en güçlü ve tedavi edilebilir kardiyak risk faktörüdür. İskemik strokların %6-24'ünün AF'si olan hastalarda görüldüğü, romatizmal kalp hastalığının eşlik ettiği valvüler AF'nin strok insidansını 17 kat arttırdığı, kardiyovasküler veya tirotoksikoz gibi sistemik hastalıklarla birlikte görülen nonvalvüler AF'nin strok insidansını 5 kat arttırdığı ileri sürülmektedir (24). İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski taşıyan hastalık, nonvalvüler AF (NVAf)'dir. NVAf'de yıllık strok görülme hızı %3-5 olup, daha önce geçirilmiş olan GİA veya strok, sistolik HT ve sol ventrikül fonksiyonlarında azalma, ileri yaş, DM ve kadın cinsiyet bu riski arttırmaktadır (28). AF hastalarında aortta aterom plakları bulunma olasılığının kontrollere göre fazla olduğu kanıtlanmıştır. İntermittan AF hastalarında strok riski de yerleşmiş AF'si bulunanlar kadar yüksek gözükmemektedir. AF'de yeterli antikoagülan tedavinin (INR: 2.5 ve üzeri) strok riskini %80-90 azalttığı gösterilmiştir (29).

Tablo 2.2. İskemik strokta kalp hastalıklarının risk durumu.

<b>Yüksek Riskli Durumlar</b>	<b>Düşük Riskli Durumlar</b>
Mekanik Protez Kapak	Miyokard İnfarktüsü (<6 ay)
Valvüler AF	Sol Ventriküler Anevrizma
Nonvalvüler AF	Sol Ventriküler Hipokinezi
Miyokart İnfarktüsü (<4 hafta)	Mitral Stenoz
Sol Ventriküler Akinezi	Mitral Anulus Kalsifikasyonu
Enfektif Endokardit	Biyoprotez Kapak
Hasta Sinüs Sendromu	İzole AF
Dilate kardiyomiyopati	Konjestif Kalp Yetmezliği
Sol Ventriküler Trombüs	Atrial Septal Defekt
Sol Atrial Trombüs	Atrial Septal Anevrizma
Sol Atrial Miksoma	Patent Foramen Ovale
Mitral Valv Prolapsusu	
Atrial Flutter	

Enfektif endokarditi olan hastaların %54-87'sinde transtorasik ekokardiyografide tespit edilen vejetasyonlar mevcut olup embolizm için artmış risk ile ilişkilidir (30). Nonbakteriyel trombotik endokardit, kanserli hastaların %27'sinde iskemik strok nedeni olarak bulunmuştur ve sıklıkla kemoterapi esnasında ortaya çıkmaktadır. Miyokard infarktüsü (MI) geçiren hastalarda emboli, akut MI'dan sonraki ilk birkaç hafta içinde gelişme eğilimindedir ama daha düşük düzeyde bir riskin 5 yıla kadar süregeldiği bulunmuştur (18). Trombüs en sık akut MI'yı izleyen ilk 24 saat içinde gelişir. Geniş anteryor MI'ları daha sık stroka neden olurlar. Mural trombüs oluşumu ve emboli riski en fazla dilate kardiyomyopatilerde görülür. Trombüs oluşumuna yol açan en önemli faktörler; endokard yüzeyinin tutulması, ventriküler kasılmanın azalarak ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi, trombosit ve koagülasyon sisteminin aktive olmasıdır.

İskemik kalp hastalığı nedeniyle koroner arter by-pass greft (CABG) uygulanan hastalarda perioperatif strok riski %1-7 olup, daha önce strok geçirme, yaş, DM ve AF bu riski arttırmaktadır. Mitral stenoz tek başına strok riskini 3-7 kat arttırmaktadır. Mekanik kalp kapağı olan olgularda antikoagülan tedavi kullanılmasına rağmen %4-5 oranında tromboemboli gelişirken, biyoprotez kapaklarda bu oran %1-2 dir (31).

### **Diyabetes Mellitus**

DM, artmış ateroskleroz ve protrombotik durum ile birlikte. Bu da MI, strok ve periferik arter hastalığı (PAH) risklerinde belirgin artışa yol açmaktadır. DM'li kişilerin %75'i KVH nedeniyle ölmektedir ve diyabetik hastalar bilinen koroner hastalıkları olmasa bile, KAH olan bireylerle aynı kardiyovasküler riski taşırlar (31). Diyabetli hastalarda İD nedeniyle plazma insülin düzeyi artmıştır. Bu durum ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Değişik çalışmalarda DM'nin iskemik strok riskini 2-6 kat arttırdığı gösterilmiştir (32). Honolulu Heart Program Çalışması'nda diyabette iskemik strok riski 2,45 olarak hesaplanmıştır. Fakat diyabetli hastaların %40-60'ında birlikte bulunan HT tedavisi strok riskini %44 azaltmaktadır (33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) ve The Diabetes Control and Complication Trial Research Group çalışmalarında



uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken strok riskinde bir düşme görülmemiştir (34).

### **Hiperlipidemi**

Hiperlipideminin, iskemik strok için, özellikle de aterosklerozun rol oynadığı strok alt tipleri ve bununla ilişkili olarak karotid arter stenozu için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerotik plaklar, kolesterol ve kolesterol esterlerinden zengindir. Serum kolesterol düzeyleri 240-279 mg/dl değerlerinde strok riski 1,8 kat, 280 mg/dl ve üzerinde ise 2,6 kat artmış olarak bulunmuştur (35). Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolün (HDL-K) 35 mg/dl altında olması ateroskleroz gelişmesi için bağımsız bir risk faktörüdür. HDL-K düşüklüğüyle birlikte TG (Trigliserid) yüksekliği, kardiyovasküler olay sıklığı bakımından bir risk faktörüdür (36).

Yaşlı popülasyonda yapılan bir çalışmada (North Hern Manhattan Stroke Study 2001) yüksek HDL-K seviyelerinin yaşlılarda (75 yaş ve üzeri) iskemik strok riskini azalttığı ve koruyucu etki için HDL-K'nin 35mg/dl'nin üzerinde olması gerektiği tespit edilmiştir (37). Honolulu Heart Program Çalışması'nda ise kolesterol seviyesindeki artışın hem KAH hem de tromboembolik strok riskini arttırdığı gösterilmiştir (33). Ekstrakranial Doppler USG kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Son zamanlarda lipid düşürücü ajan olan statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik strok riskini %32 - 50 arasında azalttığı gösterilmiştir (38).

### **Daha Önceden Strok ya da GİA Geçirmiş Olması**

Daha önceden strok ya da GİA geçirmiş olanlar strok bakımından daha yüksek risk altındadır. Bu risk stroktan sonraki ilk altı ayda en yüksek olup, birinci yıl %10 ve sonraki her yıl %5'dir. GİA'lı hastalarda bir sonraki strok için; yaş, cinsiyet, geçen üç ay içindeki GİA'ların sayısı, PAH, sol ventrikül hipertrofisi, rezidüel nörolojik bulgular, hem vertebral hem de karotis bölgesinde GİA'ların bulunması, amorozis fugaks önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (39).

### **Sigara**

Kohort çalışmalarında, sigara kullanımının hem erkeklerde hem de kadınlarda iskemik strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Strok riski sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat kadar artmaktadır (40). Günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde koroner kalp hastalığının içmeyenlere göre 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde meydana gelen endotel disfonksiyonunda kanda CO artışının rolü olduğu düşünülmektedir. Sigara, kanda fibrinojen seviyesini ve trombosit aktivasyonunu, sonuç olarak da koagülasyona eğilimi artırır. Sigara dumanına maruz kalanlarda strok riskinde 1,2 kat artış bulunmuştur (41).

### **Asemptomatik Karotis Stenoza**

Karotis üfürümünün strok için bir risk faktörü olduğu ve genel popülasyonda Doppler USG ile yapılan çalışmalarda 65 yaşın üzerinde %50' den fazla asemptomatik karotis stenozunun %4-5 oranında görüldüğü, bu olgularda strok riskinin %1-2 olduğu ve strok riskinin stenozun artmasıyla yükseldiği ileri sürülmektedir (2).

### **Orak Hücreli Anemi**

Otozomal dominant geçişli, serebrovasküler olaya yol açabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Trombotik infarktlara, venöz oklüzyonlara neden olabilir. Orak hücreli anemi vakalarında strok prevalansı %11 olarak bulunmuştur (42).

### **Alkol Kullanımı**

Alkol tüketimi ile strok arasındaki ilişki karmaşıktır ve beyaz ırk ile diğer ırklar, örneğin Japonlar arasında farklılık gösterebilmektedir. İkininç yılında Reynolds ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde, yoğun alkol tüketiminin (günde 60 gr'dan fazla) strok riskinde artışla, günde 12 gr'dan az alkol tüketiminin toplam strok riskinde ve iskemik strok riskinde azalma ile, orta düzeyde alkol tüketiminin ise (12-60 gr/gün) iskemik strok riskinde azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (43). Bu olumlu etkinin HDL-K konsantrasyonlarının yükselmesi aracılığıyla meydana geldiği, ama fibrinoliz sürecine de olumlu etkide bulunduğu ilişkin yayınlar

giderek artmaktadır. Yoğun alkol tüketimi, hiperkoagülabilité, kardiyak aritmi, HT, paroksizmal AF ve kardiyomiyopatiye yol açar (44).

### **Obezite**

Özellikle santral (abdominal) obezitesi olan olgularda, büyük damar aterosklerozunun daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. Vücut kitle indeksinin (VKİ) artışına paralel olarak strok riski 1,75-2,37 kat artmaktadır. Ancak son zamanlarda abdominal obezitenin, VKİ'den daha önemli bir risk faktörü olduğu üzerinde durulmaktadır (45). Kadınlarda VKİ'nin 32 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması ile iskemik strok riskinin arttığı bildirilmektedir (45).

### **Fiziksel İnaktivite**

Düzenli ve tempolu bir fizik aktivite strok riskini azaltır. Fizik egzersiz, vücut ağırlığı, kan basıncı, glukoz toleransı ve serum kolesterol düzeyini olumlu etkiler. Serum fibrinojen düzeyini azaltır, trombosit aktivitesini azaltır, HDL-K düzeyini artırır. Günde en az 30 dakika olmak üzere haftanın çoğu gününde (mümkünse hergün) egzersiz yapılmalıdır. Fizik aktivite ile birlikte diyet alışkanlıklarında değişiklik, kilo verme ve sigarayı bırakma gibi olumlu gelişmeler strok sıklığında azalmaya neden olabilir (46).

### **Hiperhomosisteinemi**

Homosistein, esansiyel bir aminoasit olan methioninin metabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi, aterosklerotik ve tromboembolik hastalıklar, venöz tromboz için yaygın, bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörüdür (47). Son yıllarda yapılmış çalışmalarda yüksek homosistein seviyesi ve serebral infarkt arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yüksek hiperhomosisteinemi, ateroskleroz ve serebral tromboemboli nedeni, orta hiperhomosisteinemi ise vasküler risk faktörü olarak bildirilmiştir (48). Homosistein veya metabolitine bağlı aterotrombozun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, çok sayıdaki epidemiyolojik kanıt, koroner, serebral ve periferik damarlardaki ateroskleroz için hafif hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Homosistein, vasküler endotel hücrelerinde hasara neden olarak; endotelin antikoagülan etkisini değiştirip, düz kas hücrelerinde proliferasyona

neden olur. Stamler ve arkadaşları, hiperhomosisteineminin, güçlü bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörü olan nitrik oksitin endotelial hücrelerden salınımını bozarak trombotik olaylara yol açabileceğini bildirmişlerdir (48).

### **Madde Kullanımı ve Bağımlılığı**

Madde kullanımı ve bağımlılığına bağlı olarak her tipte strok görülebilmektedir. Amfetamin ve psikostimülan ilaçlar vaskülitte yol açarak stroka neden olurlar. Kokain daha çok hemorajik stroka neden olsa da iskemik stroka da yol açarak kognitif bozulma ve beyin atrofisine yol açabilmektedir (49).

### **Hormon Tedavisi**

Aterotrombotik kökenli iskemik strok premenapozal kadınlarda nadir gelişmektedir. Bu durum over hormonlarının ateroskleroza karşı koruyucu etkisine bağlanmıştır. Klinik çalışmalarda hormon replasman tedavisinin hem sağlıklı postmenapozal kadınlarda hem de önceden iskemik strok geçirmiş kadınlarda yararlı etkisinin olmadığı, aksine riski arttırabileceği gösterilmişse de çelişkili verilerin elde edildiği farklı çalışmalar da vardır (50).

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda iskemik strok riskinin 5-25 kat arttığı bildirilmektedir (51). Oral kontraseptif ilaçlar, içerdikleri östradiol miktarı ile ilişkili olarak platelet ve koagülasyon faktörlerine etki ederek tromboza eğilimi arttırmaktadırlar. Özellikle 50 mikrogramdan fazla östradiol içeren ilaçların son zamanlarda kullanılan düşük östradiollü kombine preparatlara oranla riski daha çok arttırdığı, ilacın bırakılması ile riskin azalacağı belirtilmektedir (52).

### **Hiperkoagülabilitte**

Stroklı hastaların %1'inde hiperkoagülabilitteye yol açan hastalıklar gözlenir. Genç stroklularda bu oran %2-7 arasında bulunmuştur (53). Protein C ve Protein S eksikliği, faktör V Leiden mutasyonu, APC rezistansı, AT III eksikliği ve Protrombin 20210 mutasyonu öncelikle venöz tromboza yol açmakla birlikte, iskemik strok nedeni de olabilirler. Değişik çalışmalarda antikardiyolipin ve lupus anti koagülanları ve artmış trombosit agregasyonuna

neden olan ya da fibrinolitik sistem elemanlarının aktivitesinde değişiklik yapan durumların (Von Willebrand faktör, faktör VIII c yüksekliği, fibrin, D-Dimer gibi) strok için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Gebelik, nefrotik sendrom, malignensiler, oral kontraseptif ilaç kullanımı, hiperviskozite sendromları, miyeloproliferatif hastalıklar sekonder olarak hiperkoagülasyona yol açan nedenlerdendir (54).

### **Fibrinojen**

Fibrinojen, plazma viskozitesinin major belirleyicisidir ve reversibl eritrosit agregasyonuna neden olur. Bu iki durumda da kan akımı güçleşir. Platelet agregasyonu için temel kofaktör olmakla beraber stimüle olmuş düz kas hücrelerinin proliferasyonunu da sağlar. Ancak strok risk faktörü olarak çalışmalardan elde edilen sonuçlar farklılıklar göstermektedir (55, 56).

### **İnflamasyon**

Birçok klinik çalışmada, strokta arterlerde inflamasyonun varlığına işaret eden makrofaj ve T lenfositlerin biriktiği gösterilmiştir. İnflamatuvar hücrelerden ve endotelden salınan, aterosklerotik damar duvarında da bulunan adezyon molekülleri ve sitokinler, ilgili damar yataklarındaki aterosklerotik plakları duyarlı ve rüptüre yatkın hale getirir. Böylece strok da dahil olmak üzere akut klinik olaylara zemin hazırlanmış olur. İnflamasyonu yansıtan CRP (C-Reaktif Protein) yüksekliği ile strok ve KVH riski arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır (57). Yüksek CRP düzeyleri stabilize plakların güçlü bir belirteçidir. CRP'nin yaşlılarda fatal strok için güçlü fakat spesifik olmayan bir risk faktörü olduğu ve bunun sistemik vasküler inflamasyonu yansıtan bir belirteç olduğu bildirilmiştir (57). Dolaşımdaki yüksek CRP seviyelerinin iskemik strokun akut faz cevabıyla da ilişkisinin olduğu belirtilmektedir (4). CARE (Cholesterol and Recurrent Events) ve Physicians Health çalışmalarında aspirin ve pravastatin'in CRP'yi düşürerek strok riskini azalttığı bulunmuştur (58). Bu bulgular, infeksiyonun ateroskleroza hızlandırdığını veya uygun bir ortam hazırladığını desteklemektedir.

## **Migren**

Yapılan bazı çalışmalarda migren öyküsü, iskemik strok gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmektedir. Physicians Health Study Çalışması'nda migrenin iskemik strokta risk faktörü olduğu (OR: 2-3.8) ve auralı migrenlilerde bu oranın aurasız migrenlilere göre daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir (59). Özellikle genç kadınlarda auralı migrenle ilişkili olarak strok riskinin arttığı ve bunlarda sigara içiminin daha da olumsuz etki yarattığı bildirilmektedir.

## **2.4. Metabolik Sendrom Tanımı**

MetS, abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, HT, İD veya glukoz intoleransı, protrombotik ve proinflamatuvar durum birlikteliği ile karakterize bir sendromdur (60). Dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir ve bazı araştırmalara göre son 5 yılda %100 oranında artmıştır. Çağımızın hastalık kompleksi haline gelen MetS'in hızla yaygınlaşmasında, sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme gibi çevresel etkenlerin yanı sıra, kalıtımla gelen bazı faktörler de rol oynamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda toplulukların sosyokültürel özelliklerine, yaşa ve cinsiyete göre değişen oranlar verilmektedir. İD ile beraber tip 2 DM, esansiyel HT, nonalkolik yağlı karaciğer, polikistik over, uyku apne sendromu, hiperürisemi, mikroalbüminüri, endotelyal hasar, protrombotik süreç, subklinik inflamasyon, İD Sendromu veya "Sendrom X" olarak bilinen bu duruma eşlik edebilen klinik ve laboratuvar bulgularıdır.

MetS ilk kez İsveçli bir doktor olan Kylin tarafından 1920'de HT, hiperglisemi ve gut birlikteliği şeklinde tarif edilmiştir (61). Daha sonra 1947'de Vague, tip 2 DM ve kalp damar hastalıklarıyla beraber görülen metabolik anormalliklerin vücudun üst bölümüne lokalize obezite (erkek tipinde obezite) ile ilişkisine dikkat çekmiştir (61). Gerald M Reaven, 1988 yılında insülinle uyarılmış glukoz uptake'ine direnç, glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, artmış çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (VLDL-K), azalmış HDL-K düzeyleri ve HT'den oluşan bulguların tümüne "Sendrom X" adını vermiştir (62). Vücut üst yarısı şişmanlığı, HTG, glukoz intoleransı ve HT birlikteliği ölümcül dörtlü olarak adlandırılırken; İD buzdağının yüzeyde

görünen kısmı olan obezite, DM, hipertrigliseridemi (HTG), HDL-K düşüklüğü, HT ve ateroskleroz birlikteliği ölümcül beşli; bunlara ilaveten eritrositoz ve ürik asit yüksekliğinin eklenmesi ölümcül orkestra olarak isimlendirilmiştir (63). WHO tarafından 1998 yılında yapılan tanılamada normal OGTT varlığında İD ölçümü gerekmektedir. Buna göre mutlaka bulunması gereken İD'yi gösteren tip 2 DM veya glukoz tolerans bozukluğuna ek olarak abdominal obezite, HTG, HDL-K düşüklüğü, albuminüri veya HT kriterlerinden en az ikisinin daha bulunması gerekmektedir (64). MetS artmış KVH ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir (65). DM'nin KAH gibi aterosklerotik hastalıkların gelişiminde bir risk faktörü olduğu gösterilmiş, ayrıca iskemik serebrovasküler hastalıklarla ilişkisini araştıran çalışmalar da artmıştır (66). MetS komponentleri, iskemik serebrovasküler hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörleri arasındadır. MetS iki yaygın bozuklukla ilişkilidir. Bunlardan birincisi tip 2 DM, diğeri aterosklerozdur. Ateroskleroz varlığında kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık riski belirgin olarak artar.

## 2.5. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

MetS için çeşitli tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bunlardan ilki 1998'de WHO'nun bildirdiği kriterlerdir (Tablo 2.3). Burada İD, obezite, HT, yüksek TG, azalmış HDL-K düzeyi ve mikroalbuminüri yer almıştır (64, 67).

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Program) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) MetS'in tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (68). ATP III kriterleri, İD'nin gösterilmesine zorunluluk getirmemiştir. İD'nin doğrudan ölçümü standartlaştırılmamıştır ve zordur. Dahası, glukoz tolerans testleri gibi daha az özgün ölçütler klinik uygulamada rutin şekilde kullanılmamaktadır. Her ne kadar ATP III paneli metabolik risk faktörlerinin gruplanmasını benimsemişse de, patogenez hakkında sonuçlar çıkarmamıştır. Bu nedenle ATP III kriterleri tanı için tek bir faktörün değil, bunun yerine tanı konması için 3 ile 5 faktörün varlığını temel almıştır (Tablo 2.4). Bunlar abdominal obezite, yükselmiş TG, azalmış HDL-K düzeyi, yükselmiş kan basıncı ve yükselmiş açlık kan glukozudur (bozulmuş açlık

glukozu veya tip 2 DM).

Tablo 2.3. WHO Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

---

Tip 2 DM, bozulmuş glukoz tolerans testi yada İD'nin gösterilmiş olmasına ek olarak aşağıdaki kriterlerden 2 veya fazlası;

- 1- Hipertansiyon: Mevcut antihipertansif tedavi veya kan basıncının 140/90 mm/Hg üzerinde olması
- 2- Dislipidemi: Plazma TG seviyesi >150 mg/dL, erkeklerde HDL-K <35 mg/dL, kadınlarda HDL - K <40 mg/dL
- 3- Obezite: VKİ >30 kg/m<sup>2</sup> veya erkekte bel / kalça oranı >0.90, kadında bel / kalça oranı >0.85
- 4- Mikroalbuminüri: Üriner albumin atılım hızı >20 µg/dakika veya albumin/kreatin >30 mg

---

Abdominal obezite için 1998'de Ulusal Sağlık Enstitüleri obezite klinik kurallarında belirtilen bel çevresinin erkekler için ≥102 cm ve kadınlar için ≥88 cm olmasıdır. Bu eşik noktalarında abdominal obezite, sıklıkla diğer ATP III kriterleri ile ilişkili olduğundan tanı için zorunlu görülmemiştir.

Tablo 2.4. ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

---

1. Abdominal obezite (bel çevresi)
  - Erkek için >102 cm
  - Kadın için >88 cm
2. Serum TG ≥150 mg/dL
3. HDL-Kolesterolü
  - Erkek için <40 mg/dL
  - Kadın için <50 mg/dL
4. Kan basıncı ≥130/85 mmHg
5. Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ≥110 mg/dL

---



Tanı için bu 5 kriterden 3'ünün olması yeterlidir (68). ATP III, abdominal obezitenin sendrom için önemli bir altta yatan risk faktörü olduğu durumunu ileri sürmüştür. Son olarak 2005 yılının Nisan ayında Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından Berlin'de düzenlenen "1.Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresi'nde", MetS tanı kriterlerinin son şekli verilmiştir (69).

Tablo 2.5. 2005 IDF Kriterleri

---

Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak aşağıda belirtilen 4 faktörden ikisinin varlığı;

1. TG düzeyinin 150 mg/dl'den fazla oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması
  2. HDL-K düzeyinin erkeklerde <40 mg/dL, kadınlarda <50 mg/dL oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması
  3. Sistolik kan basıncının  $\geq 130$  mmHg veya diastolik kan basıncının  $\geq 80$  mmHg olmaları veya daha önce HT tanısı konulup ilaç kullanılıyor olması
  4. AKŞ'nin 100 mg/dl üzerinde bulunması veya daha önce tip 2 DM tanısı konulmuş olması
- 

Temelde ATP III'e benzeyen IDF tanımlamasındaki en önemli yenilik abdominal obezitenin MetS tanısında olmazsa olmaz bir kriter (abdominal obezite ve ona eşlik eden en az iki kriter) kabul edilmesidir. Yazar grubu (WHO'nun yazarlarının çoğunu içeriyor) buna gerekçe olarak abdominal obezitenin İD ile yeterince korele olmasını ve pratik uygulamada İD'nin laboratuvar yöntemleriyle ölçülmesine gerek olmamasını göstermiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu abdominal obezitenin diğer MetS risk faktörleriyle olan korelasyonunun etnik gruplara göre farklılık göstereceğini vurgulayarak bel çevresi sınır değerini Avrupalı erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm, Asyalı erkelerde  $\geq 90$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm olarak belirtmiştir. Açlık hiperglisemisinde ise sınır değer 100 mg/dl'ye çekilmiştir

(69). MetS için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmış olması, klinikte uygulanmasının kolay olması avantajlarıdır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orjinal ATP III tanımı MetS tanısı için geçerliliğini korumaktadır (70).

## 2.6. Metabolik Sendromun Epidemiyolojisi

MetS prevalansı, WHO'ya göre Amerika'da %25,1, NCEP-ATP III'e göre %23,9'dur. Erkekler genelde MetS için daha yüksek bir riske sahiptir ve bazı popülasyonlarda özellikle siyah erkeklerde insidansın yüksek olduğu bulunmuştur (71).

Yaş ile prevalans artmaktadır. 20-29 yaş grubunda %6,7, 60-69 yaş grubunda ise %43,5 oranında görülmektedir (71, 72). Onat ve arkadaşlarının yapmış olduğu TEKHARF (Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) Çalışması'nda NCEP kılavuzunun önerdiği ATP III kriterlerinin uygulanması yoluyla Türkiye'de MetS'in 30 yaş ve üstü nüfusun %37'sinde yani yaklaşık 9,1 milyon yetişkinde bulunduğu tahmin edilmektedir (73). MetS sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada HDL-K düzeylerinin Türk Halkı'nda düşük olduğuna dair veriler elde edilmiştir. Ortalama HDL- K düzeyi 49 mg/dl olarak bulunmuştur. Obezite sıklığı erkeklerde %21,1, kadınlarda %43 oranında bulunmuş; İD göstergesi olarak açlık insülin konsantrasyonlarının 10 mIU /l'nin üzerinde olma sıklığı her 5 kişiden ikisinde saptanmıştır (73). Aynı çalışmada MetS'in Türkiye'deki koroner kalp hastası olgularının yarısından sorumlu olduğu, bu oranın erkeklerde %42, kadınlarda %64 olduğu da belirtilmiştir (73).

METSAR araştırmacıları tarafından 2004 yılında tamamlanan ve 2005 yılında İstanbul'da yapılan 2. Metabolik Sendrom Sempozyumu'nda sonuçları açıklanan 4264 kişinin tarandığı METSAR Çalışması'nın sonuçlarına göre ülkemizde erişkinlerde MetS görülme sıklığı %33,9 olarak tespit edilmiş ve yaşın artmasıyla her iki cinsiyette MetS görülme oranının arttığı görülmüştür (74). Bu araştırmada kadınlarda erkeklere göre daha yüksek bir oran bulunmuştur (Kadın: %41,1, Erkek: %28,8). MetS, tüm toplum ve ırklarda görünen bir durumdur. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip toplumlarda

sıklığı giderek artmaktadır (71, 72).

## 2.7. Metabolik Sendromun Etyolojisi

MetS'in etyolojisi obezite ve yağ dokusu bozuklukları, İD ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) olarak üç kategoride incelenebilir (75). Obezitenin ve özellikle abdominal obezitenin anahtar rol oynadığı söylenebilir. MetS'i oluşturan hastalıkların (dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon, obezite) hepsi ve İD endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz sürecini hızlandırarak KAH, strok ve PAH gibi yüksek mortalite ile seyreden tablolara neden olmaktadır (72). Tip 2 DM'de sıklıkla görülen İD, normal glukoz toleransı olan ve DM'li olmayan bireylerde de görülebilir (76). Tip 2 DM'lilerin obez olmayan ve DM'si bulunmayan yakınlarında da İD'nin saptanması genetik yatkınlığın rolünü desteklemektedir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da İD gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (76). Aterojenik dislipidemi, renal ürik asit klirensinde azalma ve plazma ürik asit seviyelerinde artış İD ile birlikte bulunabilir. İD'nin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu arttırması, renal sodyum tutulumunda artma ve kan basıncı yükselmesi gibi hemodinamik bozukluklara yol açar. Hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde İD bulunmaktadır. İD'nin endotel fonksiyonlarını etkilemesi mononükleer hücre adezyonunda artışa, hücresel adezyon moleküllerinin plazma seviyelerinin artışına ve endotel bağımlı vazodilatasyonun azalmasına yol açar (77).

## 2.8. Metabolik Sendromun Komponentleri

### Obezite

VKİ, MetS için bir risk faktörüdür (78). VKİ 30 kg/m<sup>2</sup> olanlar obez kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar santral obezitenin erkek ve kadınlarda MetS'in en önemli özelliklerinden biri olduğunu göstermektedir (79). İntraabdominal bölgede lokalize yağ toplanması, erkek tipi şişmanlık, android ya da santral tip obezite gibi farklı şekillerde ifade edilebilmektedir. İntraabdominal yağ metabolik olarak oldukça aktif olup, serbest yağ asidi üretimi ile portal sistem yoluyla karaciğerde İD ve hiperinsülinemiye neden olur. Obezite, HT'ye, yüksek kolesterol düzeyine, düşük HDL-K düzeyine ve

hiperglisemi oluşumuna katkıda bulunur. Tip 2 DM ve KVH gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezitesi olanların yaklaşık %25'inde İD olduğu bildirilmiştir (78). VKİ gibi basit ölçümler İD'nin varlığını gösterebilir.

Aşırı yağ dokusundan kaynaklanan bazı ürünler metabolik açıdan aktiftir (80, 81). Yağ hücreleri SSS'ye afferent yollarla bağlıdır. B hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, leptin, adiponektin gibi çeşitli adipositokinler yoluyla arteriyel inflamasyona neden olurlar (81). Leptin, adipositlerden salınan, toklukta sorumlu bir proteindir. Özellikle kadınlarda belirgin olmak üzere obezite ve İD'de leptin seviyeleri artar. Leptin, beyinde IL-1 salınımını artırır ve SSS'de IL-1'i taklit eder (82). Adiponektin, yağ dokusundan kaynaklanan bir plazma proteindir. Hasarlı endotelde birikerek aterogeneze yol açan, inflamasyonda rol alan medyatörlerin etkilerini engelleyerek antiaterosklerotik etki gösterir (83). Plazmadan glukoz, TG ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır, ayrıca karaciğerde glukoz sentezini azaltır (84).

### **İnsülin Direnci, Glukoz İntoleransı ve Diyabetes Mellitus**

İnsülin, normal metabolizma için gerekli olan, karbonhidrat, yağ ve protein moleküllerinden enerji sağlayan bir hormondur. Karaciğerde glukoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek glikojen depolanmasını sağlar. Kas ve yağ dokusunda ise glukozun tutulumunu, depolanmasını ve kullanımını uyarır. Ayrıca kaslarda potasyum transportunun, adipositlerde hücresel farklılaşmanın, overden androjen üretiminin uyarılması ve böbrekte sodyum tutulumu diğer etkileridir. İnsülinin etki mekanizmaları 3 faza ayrılarak incelenebilir. Bunlar; insülinin reseptöre bağlanması, hücre içi sinyal iletimi, hormon efektör sistemleridir. Bu fazlardan herhangi birindeki defekt İD'ye yol açabilir (85, 86).

İD, insülinin normal etkilerine fizyolojik cevabın bozulduğu bir durumdur. Klinik açıdan, %80'i kas ve %5-10'u yağ dokusundan olan glukoz tutulumu ve metabolizması üzerinde insülin etkisinin bozulmasıdır (87, 88). İD hiperglisemi ortaya çıkmadan yıllar önce mevcuttur. İD geliştiğinde pankreas insülin sekresyonunu artırarak bunu kompanse eder ve böylece kan glukoz düzeyi normal kalır. Zamanla pankreasın insülin sekresyonu

İD'nin ortaya çıkardığı ihtiyaçları karşılayamaz ve sonuçta DM ortaya çıkar. Glukoz intoleransının başlangıcı ve DM gelişimi arasındaki sürede İD'nin etkileri ortaya çıkar. Vasküler ve metabolik değişimler KAH riskini arttırmalar (89). Yağ hücresindeki İD, bu hücreden birçok hümmoral faktörün salınmasına neden olmaktadır. Yağ hücresinden salınan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve adiponektin İD gelişmesinde rol oynamaktadır. Yağ hücresindeki İD varlığının adipositten salgılanan hormonlar aracılığı ile hem kas hem de karaciğer dokusunda İD gelişmesini sağlayabildiği öne sürülmüştür (90). İD, HT, dislipidemi, koagülasyon anormalliği, endotel disfonksiyonu ve albuminüri gelişimine dolayısıyla da KVH oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Aterogenezin başlangıcındaki ilk basamaklar dolaşımdaki mononükleer hücrelerin endotele yapışması ve endotel disfonksiyonudur. Dolaşımdaki mononükleer hücreler ile endotel arasındaki ilişki hüccresel adezyon moleküllerince ayarlanmaktadır. İD, hüccresel adezyon molekülleri olan E- selektin, hücre içi adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM) salınımını arttırmaktadır. Bu durum aterogenezin başlamasında oldukça önemli bir rol oynamaktadır (91, 92).

İD, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM gelişiminde de anahtar rol oynar. Bozulmuş açlık glukoza tanımlamasında açlık glukoza seviyelerinin 110-126 mg/dl arasında olması kabul edilirken, yakın zamanda alt sınır aşağıya çekilerek 100-126 mg/dl olması önerilmiştir (93). Bozulmuş glukoza toleransı, OGTT'nin 2. saat değerlerinin 140-200 mg/dl bulunmasıdır (94). Bu hastalarda DM ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Hastaların yaklaşık üçte birinde 10 sene içinde aşikar DM gelişebilir (95).

### **Hipertansiyon**

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporu normal kan basıncını, <120/80 mmHg olarak kabul etmiş, önceki klavuzda normal tansiyon sınırları içinde bulunan 120-139/80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak tanımlanmıştır (96). MetS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde HT görülür ve sıklıkla İD ile birlikte (97, 98). İD'ye bağlı endotel disfonksiyonu glukoza tolerans bozukluğu ortaya çıkmadan önce oluşabilmektedir. İnsülin

vazodilatör etkilidir ve hedef hücrelerde insülin reseptörüne bağlanıp fosfoinositid-3 kinaz (PI-3K) sistemini aktive ederek glukozun hücre içine alınımını sağlar. PI-3K aktivasyonu insülin bağımlı endotelial NO yapımını da regüle eder. İD'de PI-3K sisteminin aktive olamaması glukozun hücre içine alınmasını, insülinle stimüle olan NO yapımını ve vazodilatasyonu bozar. İD etkisiyle artmış sempatik aktivite, trombosit kaynaklı büyüme faktöründe artış ile düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması ve arteriyel elastisitede azalma, renal sodyum tutulumu, adipositlerden salınan bazı adipokinler nedeniyle HT gelişmektedir (99, 100). Adipöz dokudaki RAS, adipöz dokunun kan akımını, büyümesini metabolizmasını etkileyebilir. Hem hiperglisemi hem de insülin RAS'ı aktive edip, İD'si olanlarda HT'yi tetikleyebilir (101). HT'si olanlarda ise artan sempatik aktivitenin beta reseptörlerde down-regülasyonla enerji kullanımını azalttığı ve bunun obeziteye neden olduğu ileri sürülmüştür (102).

### **Aterojenik Dislipidemi**

MetS'de serumda TG, VLDL-K, LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) artmış, HDL-K azalmıştır (73). İD nedeni ile karaciğere çok fazla miktarda serbest yağ asidi gelmesi Apo-B lipoprotein katabolizmasını azaltmakta, TG sentezini ve karaciğerin VLDL-K sekresyonunu arttırmaktadır. Kanda VLDL-K miktarının artması, VLDL-K ile HDL-K ve LDL-K arasında kolesterol ester transferine yol açmaktadır. LDL-K'de TG miktarının artması ve bunun da hepatik lipaz enzimi ile yıkılması sonucu LDL-K küçülmekte, çok aterojenik ve kolaylıkla okside olan küçük yoğun LDL-K meydana gelmektedir. Aynı şekilde HDL-K de küçülmekte ve miktarı azalmaktadır. Karaciğere fazla miktarda gelen serbest yağ asitlerinin apoprotein-A sentezini bozması da HDL-K'yi azaltabilmektedir. İD'de postprandial hiperlipidemi de meydana gelmektedir (103).

### **Vasküler İnflamasyon ve Protrombotik Durum**

MetS'in düşük dereceli sistemik bir inflamatuvar süreç olduğuna ve immün sistemin aktivasyonuna dair ipuçları bulunmaktadır (104). MetS komponentlerinden biri olan obezitede artmış olan adipöz dokunun basitçe

yağ depolanan bir doku olmanın çok ötesinde endokrin bir organ olduğu artık bilinmektedir (90, 104). Bu dokudan başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çok sayıda madde salgılanır. IL-6 inflamatuvar aktivitede rolü olan en önemli sitokinlerden biridir. Dolaşımdaki düzeyi yağ dokusu ile orantılıdır. CRP yapımının da en güçlü uyarıcısıdır. MetS'li hastalarda CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (90, 104). IL-6 dışında TNF- $\alpha$  ve birçok inflamatuvar sitokin adipöz doku tarafından salgılanır. TNF- $\alpha$  lipogenezi inhibe ederek lipolizi ve apoptotik adiposit ölümünü artırarak obeziteyi önler (104, 105). Bir kısmı endokrin, bir kısmı otokrin ve parakrin etkili olan bu sitokinler aterosklerotik sürecin en önemli parçası olan inflamatuvar aktiviteyi sürekli uyarırlar (104, 105).

MetS'li hastalarda hızlanmış aterosklerozun muhtemel mekanizmalarından biri de koagülasyon artışıdır. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik sistem vasküler trombozu sınırlandırır ve damar hasarı tamir edildikten sonra trombüsün çözülmesini sağlar. MetS'li hastalarda protrombotik durumu en iyi yansıtan göstergeler, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) yüksekliğidir (105, 106). Obez kişilerde hem fibrinojen düzeyi hem de adipöz doku tarafından da salgılanan PAI-1 düzeyi artmıştır. Bu durum hem aterogenezi hızlandırır hem de akut koroner olayların gelişimine neden olan trombus oluşumuna zemin hazırlar. Obez kadınlarla yapılan bir çalışmada tip 2 DM olan deneklerde visseral yağ oranı ve PAI-1 düzeyleri DM olmayanlara oranla daha yüksek bulunurken, visseral yağ kitlesi de bağımsız olarak artmış PAI-1 aktivitesi ve azalmış fibrinolizis ile orantılı olarak bulunmuştur (107). İD, dislipidemi, HT gibi durumlar da endotel fonksiyonlarının bozulması ile normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler lehine bozulur ve buna bağlı olarak fibrinolizde göreceli olarak azalma gözlenir (108).

### **Endotel Disfonksiyonu**

Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından birisidir. Endotelin başlıca fonksiyonları damar tonusunun, geçirgenliğinin düzenlenmesi; lökositlerin ve trombositlerin damar duvarına adezyonu ve trombosit agregasyonunun ayarlanması ve damar

duvarının biçimlenmesidir (109). NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken; endotelin, süperoksit anyonu, anjiotensin II ve tromboksan ise konstruksiyona yol açarlar. Dislipidemi, HT, DM ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar; vazodilatör etkili NO düzeyi düşer oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik medyatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patolojik olaylar başlatılmış olur (110). Bu inflamasyonu takiben damar düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler, çoğalırlar ve hücre dışı matriks proteinlerinin yapımını artırır. Tüm bu olaylar aterosklerotik plakların oluşumu ile sonuçlanır (111). İD ve hiperinsülinemi endotel fonksiyonlarını bozarak vasküler hasar gelişmesine yol açar. İD, NO aracılı vazodilatasyonu bozar. MetS'de ve DM'de süperoksit dismutaz gibi reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine bağlı olarak NO miktarları azalır. İD adipöz dokudan serbest yağ asidi salınımını uyararak reaktif oksijen radikallerinin artışına yol açar. Oksidatif stres, NO azalması ve dislipidemi transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu arttırarak TNF- $\alpha$  ve IL-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin sentezini arttırır (112).

### **2.9. Metabolik Sendromda Klinik Değerlendirme**

Hastaların özgeçmiş ve soygeçmişlerinin sorgulanması KVH ve DM için riskli kişilerin belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Fizik muayenenin bir parçası olarak bel çevresi ölçülmelidir. Kan basıncı, açlık lipid ve glukoz düzeyi ölçümü İD'yi tespit etmede yardımcı olabilir. Polikistik over sendromu öyküsü veya akantozis nigrikans gibi karakteristik cilt değişimleri İD varlığını düşündüren diğer klinik bulgulardır. Serum insülin veya C peptid yüksekliği, CRP, fibrinojen, PAI-1 yüksek saptanabilirse de günümüzde bu testler MetS'e tanı koymada kriter olarak kullanılmamaktadır.

### **2.10. Metabolik Sendrom Tedavisi**

MetS 'in tedavisi üç stratejiye dayanır;

- İD'yi azaltabilen fiziksel aktivite, kilo kaybı gibi yaşam değişiklikleri
- Dislipidemi, HT, trombotik risk gibi KAH risk faktörlerinin tedavisi
- Glukoz intoleransı ve DM tedavisi



## **a- Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

### **Beslenme**

Beslenmenin düzenlenmesi yalnızca obezitenin tedavisinde değil; kan basıncı, glisemi ve lipid profilinin düzeltilmesinde, DM'nin ve kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde de etkilidir (113). Doymuş yağlardan kısıtlı, kompleks karbonhidratlardan zengin diyet uygulanan kişilerde kilo kaybından bağımsız olarak kan basıncında anlamlı azalmalar gözlenmiştir (114). Karbonhidrattan zengin beslenme LDL-K'yi düşürürken, beraberinde HDL-K'yi de düşürmektedir. HTG veya HDL-K düşüklüğü durumunda diyetin karbonhidrat içeriği azaltılmalı, tekli doymamış yağ oranı artırılmalıdır. HT'si olan hastalarda tuz kısıtlanması önerilir (113).

### **Fiziksel Aktivite**

Sedanter yaşam tarzı nedeniyle harcanan kalori azaldığında şişmanlığın yanı sıra İD, kan lipid bozuklukları, hipertansiyon gibi risk faktörleri ortaya çıkmakta, kardiyovasküler fonksiyonel kapasite azalmaktadır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, total kolesterol, LDL-K ve TG düzeyleri düşmekte, HDL-K düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (115). Fizik aktivite azaldığında ise KAH riski artmaktadır. Fiziksel aktivitenin İD üzerine olan olumlu etkisi kısa süreli olup, bırakıldıktan 3–5 gün sonra tamamen kalkmaktadır. Bu nedenle orta yoğunluktaki bu egzersizlerin günde 30 dakikadan az olmamak üzere, haftanın çoğu günü ve ideali her gün yapılması önerilmektedir (116).

### **Kilo Verilmesi**

%5-7 oranında kilo kaybı, haftada en az 150 dakika olmak üzere fiziksel aktivite artışı ile DM gelişim riski %50'den fazla azalmaktadır. Kilo kaybı, fiziksel aktivite artışı ve sigaranın bırakılmasının kardiyovasküler riski azaltmada, yaşam kalitesini yükseltmede büyük önemi vardır (117, 118).

## a- Risk Faktörlerinin Tedavisi

### Dislipidemi Tedavisi

MetS'li kişilerde yüksek KAH riski nedeniyle LDL-K'nin 100 mg/dl altında tutulması için diyet ve ilaç tedavisi uygulanmalıdır (119). Ancak buradaki dislipideminin özelliği yüksek TG ve düşük HDL-K olduğu için, LDL-K yüksekliğinin tek başına düşürülmesi tedavi amacı değildir (120). Fibratlar düşük HDL-K'si olanlarda KAH riskini azaltmaktadır. Tip 2 DM veya yüksek plazma insülin seviyesi olan kişilerde bu etki daha belirgin olmaktadır. Düşük HDL-K, yüksek TG seviyesi olan hastalar tek başına statin tedavisi veya statin, fibrat ve niasinin birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisinden yarar görebilirler. MetS'de insülin duyarlılığını artıran ilaçların kullanımı lipid profilini olumlu etkiler. Niasin ve thiazolidinedion (TZD) grubu ilaçların birlikte kullanımı HDL-K düzeyini önemli ölçüde arttırmaktadır. Statin ve fibratların birlikte kullanımı miyozit riskini arttırmaktadır (121). TZD'lerin kullanımı HDL-K seviyesini arttırması yanında, fibrat ve statin kullanımının neden olduğu potansiyel miyozit riskinden korunma sağlar (122). TZD'ler TG ve LDL-K seviyesini düşürebilirler. Bu özellikleri nedeniyle TZD'ler yüksek TG, düşük HDL-K seviyesi ile birlikte İD olan hastaların tedavisinde kullanılabilirler (121, 122).

### Hipertansiyonun Tedavisi

DM'li kişiler için kan basıncı hedefi 130/80 mm/Hg'dir (123). HT tedavisinin DM'li hastalarda KAH riskini azalttığı, mortalite ve morbiditeyi düşürdüğü gösterilmiştir (124). Nonfarmakolojik tedavi ilk seçenek tedavi olsa da, olguların çoğunda bir veya daha fazla ilaç kullanımı gereklidir. Antihipertansif ilaçlardan diüretik ve beta blokerler İD'yi arttırmaktadır. Ancak atenolol, tip 2 DM'de olumlu etki göstermiştir (125). Non-selektif beta blokerlerin HDL-K'yi %10-20 azalttığı, TG'yi %20-50 arttırdığı hatırlanmalıdır (125). Ramipril, DM'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve DM'ye bağlı komplikasyonlarda risk azalması sağlamıştır (126). Atenolol ile kıyaslandığında losartan alanlarda yeni DM gelişimi riskinin %25 daha az olduğu gösterilmiştir (127). Bu etki kan basıncı düşmesinden bağımsızdır. Telmisartan kan basıncını düşüren ve PPAR (Peroksizom Prolifefatör

Aktivated Reseptör) gama agonisti olarak insülin duyarlılığın arttıran bir ilaç olarak MetS tedavisinde son derece yararlıdır (111). Candesartan yeni tip 2 DM gelişimi riskini azaltmaktadır (110, 128). Tip 2 diyabetik nefropatide ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokerleri)'nin kan basıncı düşürmenin ötesinde proteinüride ve son dönem renal yetmezlik gelişiminde olumlu ve anlamlı etkileri olduğu kanıtlanmıştır (129).

### **Trombotik Risk**

MetS ve KAH riski olan kişilerde antitrombositler tedavi endikedir. Fibrinoliz ve trombosit fonksiyon bozukluğu nedeniyle aspirin veya klopidoğrel kullanımı önerilmektedir (130).

### **İnsülin Direnci ve Glukoz İntoleransının Tedavisi**

AKŞ 100 mg/dl üzerinde, hafif glukoz intoleransı olan kişilerde KAH riski artmaktadır. Uzun dönemli çalışmalar ile diyabetik hastalarda kan şekerinin düşürülmesi ile KAH riskinde azalma olmadığı gösterilmiştir (131). Yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedaviler tip 2 DM gelişme riskini azaltsa da KAH riskini azaltıp, azaltmayacakları günümüzde bilinmemektedir. Günümüzde metformin ve TZD'lerin tip 2 DM tanısı konmamış hastalarda kullanımı tartışmalı olsa da, glukoz intoleransı ve DM tanısı almış kişilerde bu ilaçların kullanımı endikedir (132). Metformin, karaciğerde glukoz üretimini azaltarak etki gösteren bir ilaç olup, MetS'li hastalarda tip 2 DM gelişim riskini azaltır (133). Mekanizması tam olarak anlaşılmasa da TG, LDL-K ve PAI-1 düzeyini düşürebilmektedir (134). TZD grubu ilaçlar olan troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone tip 2 DM tedavisinde etkili olmalarının yanında, İD olan kişilerde tip 2 DM gelişim oranını azalttıkları bilinmektedir. Lipid profilini olumlu etkilemelerinin yanında kan basıncını azaltıcı etkiye de sahiptirler. Ateroskleroza neden olan inflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunu düşürmekte, İD ve tip 2 DM olan hastalarda endotel fonksiyonlarını düzeltmekte ve arteriyel kalınlaşmanın ilerlemesini azaltmaktadırlar. Ayrıca kanda PAI-1 konsantrasyonunu düşürürler (135).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Temmuz 2007-Temmuz 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne akut iskemik strok tanısı ile yatırılan 60 kadın, 60 erkek olmak üzere toplam 120 hasta alındı. Strokun ilk gününde ve beşinci gününde NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) uygulanarak, strok şiddeti belirlendi. Birinci gün ve beşinci gün arasındaki NIHSS'deki en az iki puanlık değişim erken nörolojik kötüleşme, yani kötü prognoz olarak kabul edildi (39). Hastaların demografik özellikleri, özgeçmişlerinde DM, HT, dislipidemi, önceden geçirilmiş strok ya da GİA, MI, AF, PAH olup olmadığı, sigara ve alkol kullanımı gibi bilgiler elde edildi. MetS varlığının saptanmasında National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri kullanıldı;

- 1- Abdominal obezite (bel çevresi: kadın cinsiyet için >88 cm, erkek cinsiyet için >102 cm)
- 2- Kan şekeri yüksekliği (AKŞ  $\geq$ 110 mg/dl)
- 3- Serum TG yüksekliği (açlık serum TG  $\geq$ 150 mg/dl)
- 4- HDL-K düzeyinde düşüklük (kadın cinsiyet için <50 mg/dl, erkek cinsiyet için <40 mg/dl)
- 5- Kan basıncı yüksekliği veya antihipertansif tedavi (sistolik  $\geq$ 130 mmHg ve/veya diastolik  $\geq$ 85 mmHg)

Kriterler gereğince, hastaların AKŞ, TG, HDL-K seviyeleri tespit edildi. Bel çevresi ölçümü; ekspirasyon sonunda alt kaburga kenarı ile iliyak çıkıntı ortasındaki düzeyden mezura ile ölçüldü. Ayrıca VKİ'leri hesaplandı. Strokun akut dönemindeki hiperglisemi, sonuçları değiştirebileceğinden, beşinci günde AKŞ ölçümü tekrarlandı. Bu beş maddeden üç ya da daha fazlasının varlığında MetS tanısı kondu.

Klinik bulgulardan yararlanarak OCSP (The Oxfordshire Community Stroke Project) sınıflandırması yapıldı. Tüm hastaların rutin hemogram, biyokimya, hemostaz paneli, serebral BT veya MRG, EKG ve takiplerindeki EKO, TCD, karotis ve vertebral renkli Doppler ultrason, hastaya göre seçilerek uygulanan DSA (Dijital Subtraction Anjiyografi), vaskülit markerları,

homosistein, vitamin B12 düzeyleri, koagülasyon testleri sonuçları dosyalarından kaydedildi. Eldeki veriler ışığında hastalar klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer veren TOAST sınıflandırmasına göre gruplara ayrıldılar.

İlk beş gün içinde ölümlerle sonuçlanmayan ve taburcu edilen hastalar, birinci aylarında tekrar değerlendirildi. Hastaların dizabiliteleri Modifiye Rankin Skalası'na göre skorlandı.

Tüm hastalar ilk bir aylık dönem sonrası mortalite, rekürren strok ve başka vasküler olay (MI, pulmoner emboli, PAH gibi) varlığı açısından değerlendirildi.

Çalışmamız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 15 Mart 2007 tarih ve 15 sayılı karar ile, Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen maddelere göre değerlendirilerek onaylandı. Ayrıca hasta ve/veya hasta yakınlarına hasta bilgilendirme formu ile çalışma hakkında bilgi verildi ve hasta rıza formu okutulmuş onayları alındı.

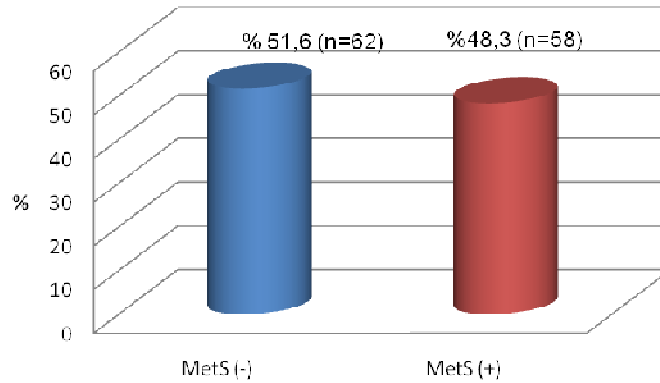
### **İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ile gösterildi. Verilerin normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren verilere Paired Sample "t" test (eşleştirilmiş t testi), tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA), çift örneklem z testi, normal dağılım göstermeyen verilere Wilcoxon "t" testi ve Kruskal Wallis kullanıldı. Nonparametrik veriler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Tüm hastaların %48,3'ünde (58 hasta) MetS tanı kriterleri bulunmaktaydı (Şekil 4.1). Kadın hastaların 39'unda (%65), erkek hastaların 19'unda (%31,7) MetS vardı.

MetS'i olan ve olmayan hastaların bazı özellikleri Tablo 4.1' de verilmiştir. MetS'i olan hastaların yaş ortalaması ile ( $65,15 \pm 11,69$ ) MetS'i olmayan hastaların yaş ortalaması ( $65,38 \pm 14,31$ ) benzerdi. MetS'i olan hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; MetS'i olan erkek hastaların yaş ortalaması ( $68,15 \pm 9,63$ ), MetS'i olan kadın hastaların yaş ortalamasından yüksek bulunmakla beraber ( $63,69 \pm 12,43$ ) istatistiksel olarak farklılık göstermiyordu ( $t:1,375$ ,  $p:0,175$ ). Hastaların diğer özellikleri gözden geçirildiğinde; MetS'li grupta; 44 (%75,86) hastada HT, 37 (%63,8) hastada AKŞ yüksekliği, 24 (%41,4) hastada TG yüksekliği, 43 (%74,1) hastada HDL-K düşüklüğü, 15 (%25,86) hastada MI öyküsü, 10 (%17,24) hastada strok öyküsü, 9 (%15,51) hastada AF, 9 (%15,51) hastada KKY, 15 (%25,86) hastada sigara içimi, 4 (%6,89) hastada alkol kullanımı vardı (Tablo 4.1).

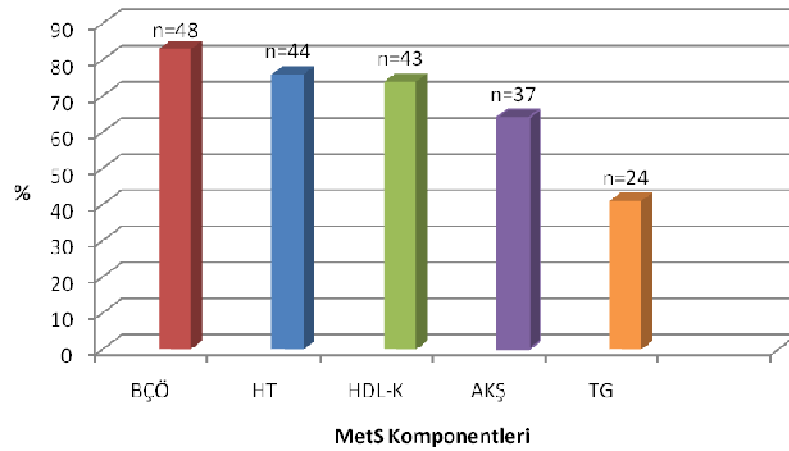


Şekil 4.1. İskemik stroklu hastalarda MetS.

MetS'li 58 hastadaki komponentlerin dağılımına bakılırsa; bel çevresinin kalın olması %82,8 (48 hastada), HT %75,9 (44 hastada), HDL-K'nin düşük seviyede olması %74,1 (43 hastada), AKŞ yüksekliği %63,8 (37 hastada) ve TG yüksekliği % 41,4 (24 hastada) oranındaydı (Şekil 4.2).

Tablo 4.1. Çalışmadaki Hastaların Özellikleri. (\*Ki-kare Testi, \*\*Tek yönlü Varyans Analizi)

	MetS (+)	MetS (-)	P
Yaş**	65,15 ±11,69	65,38 ±14,31	>0,05
Cins (Kadın/Erkek)*	39/19	21/41	<0,001
Hipertansiyon*	44 (%75,86)	30 (%48,38)	<0,01
AKŞ Yüksekliği*	37 (%63,8)	20 (%32,3)	<0,001
TG Yüksekliği*	24 (%41,4)	6 (%9,7)	<0,001
HDL-K Düşüklüğü*	43 (%74,1)	23 (%37,1)	<0,001
MI Öyküsü*	15 (%25,86)	13 (%20,96)	0,519
Strok Öyküsü*	10 (%17,24)	12 (%19,35)	0,654
Atrial Fibrilasyon*	9 (%15,51)	23 (%37,09)	<0,05
KKY*	9 (%15,51)	11 (%17,74)	0,642
PAH*	0 (%0,00)	2 (%3,22)	0,499
Sigara*	15 (%25,86)	32 (%51,61)	<0,05
Alkol*	4 (%6,89)	8 (%12,90)	0,380



Şekil 4.2. MetS'li hastalarda komponentlerin dağılımı.

MetS'li ve HT'si bulunan 44 hastadan 31 (%70,5) hasta kadın, 13 (%29,5) hasta erkek idi. HT'si olan ve olmayan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ( $P=0,514$ ), HT'si olanlar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında kadınlarda fark ileri düzeyde anlamlı fazla sıklıkta bulundu ( $p<0,001$ ). MetS komponentlerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. MetS Komponentlerinin Cinsiyete göre Dağılımı. (\*z testi)

	Kadın	Erkek	p*
Bel Çevresi	38 (%79,2)	10 (%20,8)	<0,001
TG Yüksekliği	17 (%70,8)	7 (%29,2)	<0,01
HDL-K Düşüklüğü	31 (%72,1)	12 (%27,9)	<0,001
Hipertansiyon	31 (%70,5)	13 (%29,5)	<0,001
AKŞ Yüksekliği	22 (%59,5)	15 (%40,5)	<0,01

MetS'li hastaların bel çevresi ölçümü 48 hastada (%82,8) patolojikti; Bunların 38'i (%79,2) kadın, 10'u (%20,8) erkek hasta idi ( $p<0,001$ ).

MetS'li hastalardan 37 (%63,8) hastada AKŞ patolojik seviyedeydi. Bunların 22'si (%59,5) kadın hasta, 15'i (%40,5) erkek hastaydı. AKŞ yüksek olan ve olmayan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ( $p=0,166$ ), sadece AKŞ yüksek olanlar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında fark kadınlarda daha sık olması yönünden ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

MetS'li hastalardan 43 (%74,1) hastanın HDL-K düzeyi patolojik düzeydeydi. Bunların 31'i (%72,1) kadın, 12'si (%27,9) erkek idi. HDL-K'si normal ve patolojik olan hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ( $p=0,213$ ), sadece patolojik HDL-K düzeyleri cinsiyet açısından karşılaştırıldığında fark kadınlardaki sıklık fazlalığıyla ileri düzeyde anlamlıydı ( $p<0,001$ ).

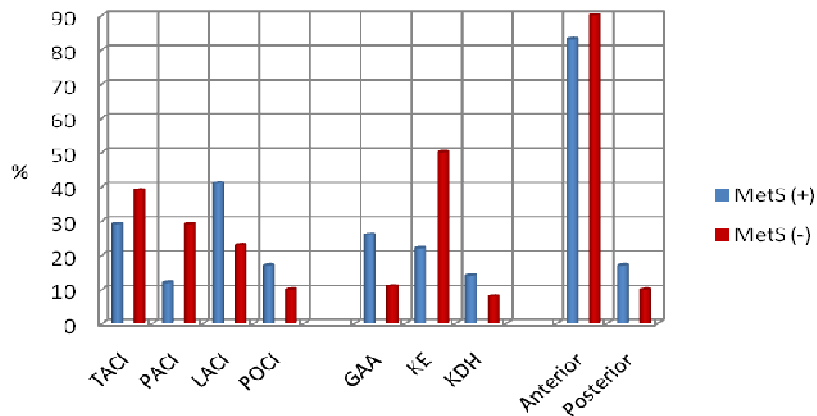
MetS'li 24 (%41,4) hastanın TG düzeyi yüksekti. Bunlardan da 17'si (%70,8) kadın, 7'si (%29,2) erkek hasta idi. TG'si yüksek olan hastalar arasında cinsiyet açısından fark kadınlarda çok anlamlıydı ( $p<0,01$ ).



TOAST'a göre iskemik stroke alt tiplerine bakıldığında MetS'li hastalar arasında 15 (%25,9) kişi geniş arter aterosklerozu (GAA), 13 (%22,4) kişi kardiyoembolik (KE), 8 (%13,8) kişi küçük damar hastalığı (KDH) grubundaydı. Tüm hastalar arasında 44 (%36,7) kişi ile kardiyoembolik grup çoğunlukta idi.

MetS'i olan ve olmayan hastalarda stroke lokalizasyonu anterior ve posterior sirkülasyon olarak ayrıldığında; MetS grubunun %82,75'inde (48 hasta), MetS'i olmayan grubun %90,32'sinde (56 hasta) anterior sirkülasyon infarktı, MetS grubunun %17,24'ünde (10 hasta), MetS'i olmayan grubun %9,67'sinde (6 hasta) posterior sirkülasyon infarktı vardı ( $p>0,05$ ).

Hastalar başka bir stroke sınıflandırması olan OCSP'ye göre MetS açısından karşılaştırıldığında da TACI, MetS'i olan hastaların 17'sinde (%29,3), MetS'i olmayan hastaların 24'ünde (%38,7), PACI, MetS'i olan hastaların 7'sinde (%12,1), MetS'i olmayan hastaların 18'inde (%29), LACI, MetS'i olan hastaların 24'ünde (%41,4), MetS'i olmayan hastaların 14'ünde (%22,6), POCI, MetS'i olan hastaların 10'unda (%17,2), MetS'i olmayan hastaların 6'sında (%9,7) saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Hastaların OCSP, TOAST ve etkilenen serebral sirkülasyon alanına göre dağılımları Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Hastaların OCSP, TOAST ve etkilenen serebral sirkülasyon alanına göre dağılımları

MetS'li ve MetS'i olmayan grup arasında akut progresyon, akut dönem mortalite ve prognoz karşılaştırıldığında (Tablo 4.3); 120 hastadan 26 hastada akut progresyon gözlenmiş ve bunlardan 15'inde (%57,7) MetS bulunurken, 11'inde (%42,3) MetS yoktu. Fakat iki grup arasında progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,391$ ).

Tablo 4.3. Akut Progresyon, Mortalite ve Prognoz (Birinci ay sonunda)

	Progresyon	MRS 6 (Mortalite)	MRS 0-2 (İyi Prognoz)	MRS 3-5 (Kötü Prognoz)	Toplam (n)
MetS (+)	15 (%57,7)	17(% 42,2)	27 (%48,2)	14 (% 50)	58
MetS (-)	11 (%42,3)	19 (%52,8)	29 (%51,8)	14 (% 50)	62
Toplam	26	36	56	28	120

Tüm hastalarda akut dönem mortalite 36 hasta ile % 30 oranındaydı. Bunların da 17'sinde (%42,2) MetS vardı. MetS'li ve MetS'i olmayan grup arasında akut dönem mortalite açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Çalışmaya alınan hastaların dizabilitelerinin belirlenmesinde MRS kullanıldı. Bulguların analizinde MRS, MRS 0-2 (iyi prognoz), MRS 3-5 (kötü prognoz), MRS 6 (mortalite) olanlar olarak gruplandırıldı. MetS'i olan 27 hasta (%48,2) MRS 0-2 grubunda, 14 hasta (%50) MRS 3-5 grubundaydı. MetS'li olmayan hastalarda da bu değerler sırasıyla 29 (%51,89) ve 14 (%50) idi. MetS'li hastalar ve MetS'i olmayanlar arasında 1 ay sonunda prognoz açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Akut dönem mortalite ile iskemik stroke alt grupları karşılaştırıldığında ; GAA grubundaki hastalardan MetS'li ve MetS olmayanların mortalitesi birbirine yakın oranlardaydı ( $p>0,05$ ). KE mortalite oranında da benzer olarak gruplar arasında farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). KDH grubunda mortalite gözlenmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Akut Dönem Mortalite ve MetS. (\*Ki-kare Testi)

	Akut Dönem Mortalite					
		Var		Yok		
			n	%	n	%
GAA	MetS(+)	2	13,3	13	86,7	>0,05
	MetS(-)	1	14,3	6	85,7	
KE	MetS(+)	5	38,5	8	61,5	>0,05
	MetS(-)	12	38,7	19	61,3	
KDH	MetS(+)	0	0	8	100	0
	MetS(-)	0	0	5	100	

MetS'li hastaların prognozunu etkileyebilecek faktörlerin belirlenmesi için hastaların bazı özellikleri, MRS alt gruplarına göre karşılaştırıldı (Tablo 4.5). Yaş ortalamalarına bakıldığında gruplar arasındaki fark ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p < 0,001$ ). MRS 0-2 grubunda 20'si kadın, 7'si erkek olmak üzere toplam 27 hasta, MRS 3-5 grubunda 12'si kadın, 2'si erkek olmak üzere toplam 14 hasta ve MRS 6 grubunda 7'si kadın, 10'u erkek olmak üzere 17 hasta bulunmaktaydı. MetS'li hastalarda cinsiyete göre MRS dağılımında gruplar arasında fark kadınların sıklığı yönünden anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Sigara içiciliği ( $p = 0,172$ ) ve alkol kullanımı ( $p = 0,583$ ) açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. MRS 0-2 grubunda 7 hasta (%25,9), MRS 3-5 grubunda 3 hasta (%21,4) ve MRS 6 grubunda 5 hasta (%29,4) anamnezlerinden öğrenilen MI açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi ( $p = 0,929$ ).

MRS skoru arttıkça progresyon oranının fazlaştığı görüldü. Örneğin; MetS'li olup progresyon gösteren 15 hastadan MRS 0-2'de 2 hasta (%7,4), MRS 3-5'de 4 hasta (%28,6), MRS 6'da 9 hasta (%52,9) bulunmaktaydı. Gruplar arasında progresyon yönünden fark ileri düzeyde anlamlıydı ( $p < 0,01$ ). MRS alt grupları rekürren strok ( $p = 0,722$ ) ve başka vasküler olay (VaO) geçirme ( $n = 0$ ) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık yoktu. MetS'li hastalarda, MRS alt gruplarında MetS komponentleri incelendiğinde; MRS 0-2 grubunda; HDL-K'si düşük seviyede olan 21 (%77,8) hasta, TG'si

Tablo 4.5. MetS'li hastalarda Prognostik Faktörler. ((\*Ki-kare Testi, \*\*Tek yönlü Varyans Analizi

	MRS 0-2	MRS 2-5	MRS 6	p
Ortalama Yaş**	58,96±11,93	68±7,78	72,64±8,68	<0,001
Cinsiyet(K/E)*	20/7	12/2	7/10	<0,05
Sigara*	8 (%29,6)	1 (%7,1)	6 (%35,3)	0,172
Alkol*	2 (%7,4)	0	2 (%11,8)	0,583
MI*	7 (%25,9)	3 (%21,4)	5 (%29,4)	0,929
Rekürren Strok*	1 (%3,7)	1 (%7,1)	0	0,722
Başka VaO*	0	0	1	0,534
Progresyon*	2 (%7,4)	4 (%28,6)	9 (%52,9)	<0,01
MetS Komponentleri				
HDL-K*	21 (%77,8)	11 (%78,6)	11 (%64,7)	0,637
TG*	16 (%59,3)	3 (%21,4)	5 (%29,4)	<0,05
AKŞ*	18 (%66,7)	7 (%50)	12 (%70,6)	0,452
HT*	19 (%70,4)	13 (%92,9)	12 (%70,6)	0,235
BÇÖ*	22 (%81,5)	13 (%92,9)	13 (%76,5)	0,499
TOAST				
GAA*	8 (%29,6)	5 (%35,7)	2 (%11,8)	<0,01
KE*	4 (%14,8)	4 (%28,6)	5 (%29,4)	
KDH*	6 (%22,2)	2 (%14,3)	0	
TOPLAM	27	14	17	

yüksek 16 (%59,3) hasta, AKŞ'si yüksek olan 18 (%66,7) hasta, HT'si olan 19 hasta (%70,4) ve bel çevresi kalın olan 22 (%81,5) hastaya karşılık MRS 3-5 grubunda; HDL-K'si düşük seviyede olan 11 (%78,6) hasta, TG'si yüksek 3 (%21,4) hasta, AKŞ'si yüksek olan 7 (%50) hasta, HT'si olan 13 (%92,9) hasta ve bel çevresi kalın olan 13 (%92,9) hasta vardı. MRS 6 grubunda; HDL-K'si düşük seviyede olan 11 (%64,7) hasta, TG'si yüksek 5 (%29,4) hasta, AKŞ'si yüksek olan 12 (%70,6) hasta, HT'si olan 12 hasta (%70,6) ve bel çevresi kalın olan 13 (%76,5) hasta bulunmaktaydı. MetS'li hastalarda

MRS alt grupları arasında TG yüksekliği yönünden fark anlamlı bulunurken ( $p<0,05$ ), diğer komponentler açısından fark saptanmadı.

MetS'li hastalarda MRS'ye göre TOAST'ın GAA, KE, KDH alt gruplarının dağılımında çok önemli düzeyde fark saptandı ( $p<0,01$ ); MRS 0-2 grubunda %29,6 (8 hasta) oranıyla GAA, MRS 3-5 grubunda %35,7 (5 hasta) oranıyla GAA ve MRS 6 grubunda %29,4 (5 hasta) oranıyla KE strok daha fazlaydı.

Hastalar, rekürren strok, başka vasküler olay (pulmoner tromboemboli, MI, PAH gibi) açısından da takip edildi. MetS'li hastalardan 2 hasta, MetS'i olmayanlardan 1 hasta rekürren strok geçirdi ( $p= 0,722$ ). Başka VaO, MetS'i olanlarda 1 hasta iken Mets'i olmayan 3 hastada kayıt edildi ( $p=0,534$ ).

## 5. TARTIŞMA

Strok, özür lülü ğe neden olan hastalıkların başında gelmektedir ve ölüm nedenleri arasında kalp hastalıkları ve kanserden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Ekonomik yük açısından da sağlık giderlerinin başında gelmektedir. Strok risk faktörlerinin önlenmesi bu açıdan önem taşımaktadır. MetS, son yıllarda ülkemizde olduğu kadar tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sendromdur. KAH, tip 2 DM ve strok gibi hastalıklar için değiştirilebilir risk faktörlerini içerdiğinden zamanında tanı konulması ve önlenmesi önemlidir.

MetS'in herhangi bir hastalıkta risk faktörü kabul edilebilmesi için, toplumdaki oranının bilinmesi gerekmektedir. Türk Halkı'nda MetS yaygınlığına ilişkin 2000 yılında yürütölen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) Çalışması'nda NCEP kriterleri kullanılmış, 30 yaş üzeri nüfusun %37'sinde MetS olabileceği söylenmiştir (73). Bizim çalışmamızda iskemik stroklu hastalarda %48,3 bulunan MetS oranı, Türk Halkı'nın MetS sıklığından yüksektir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerinde MetS varlığının iskemik strok riskini (OR:2,16, %95 CI:1,48-3,16) ve MI riskini (OR:2,01, %95 CI:1,53-2,64) iki kat arttırdığı bildirilmiştir (66). Aynı çalışmada MetS varlığı, MetS bileşenleri, yaş, cinsiyet, etnik köken ve sigara içimi araştırılmış; strok ve MI varlığı öyküye dayanılarak sorgulanmıştır. Mets oranı, strok öyküsü olanlarda %43,5, strok öyküsü olmayanlarda %22,5 olarak tespit edilmiştir (66). Bu çalışmada iskemik stroklu hastalardaki MetS oranı (%43,5), bizim oranımızdan (%48,3) düşüktür. Ancak Amerikan toplumu ile yapılan çalışmalarda MetS oranının (%22,5-23), Türk toplumu MetS oranından düşük oranlarda bulunduğu saptanmıştır (66, 73, 136). Avrupa kökenli bir başka çalışmada ise aterosklerotik olduğu bilinen bir popülasyonda MetS varlığı araştırılmış ve %46 oranında tespit edilmiştir. Alt gruplarında PAH olanlarda %58, KAH olanlarda %41, iskemik strok grubunda %43, aortik anevrizma grubunda %47 oranında MetS bildirilmiştir (137).

NCEP-ATP III kriterleri kullanılarak yapılan çalışmalarda MetS prevalansı erkeklerde %7,9 ile %43,6 arası, kadınlarda %7 ile %56,7

arasında rakamlar verilmektedir (138). Bu farklılık ırk, genetik, diyet, fiziksel aktivite, çalışmaya alınan populasyonun yaş ve cinsiyet özellikleri gibi faktörlere bağlı olabilir. KW Paek, KH Chun ve arkadaşlarının 5742 yetişkin Koreli'de NCEP-ATP III kriterlerine göre yaptıkları çalışmada MetS prevalansı erkeklerde %25,5 kadınlarda %28,7 olarak bulunmuştur ve ailesinde HT, strok, DM olan genç erkek ve kadınlarda MetS ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır (139). Framingham Çalışması'nda üç veya daha fazla metabolik risk faktörü içeren kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında, kadınlar KAH için 2,3 (%95 CI, 1,6-2,4 )'e karşılık 5,9 (%95 CI, 2,5-13,7) rölatif risk oranına sahiplerdi (140). NHANES çalışması verilerine göre de kadınlar erkeklerden daha fazla vasküler risk faktörüne sahipti (136). MetS ve iskemik strok riskinin multi-etnik populasyonlar arasındaki farklılığını araştıran NOMAS (Kuzey Manhattan Çalışması)'da MetS kadınlarda %48, erkeklerde %38 oranında saptanmıştır (141). Bizim çalışmamızda da MetS'li hastalar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gözlemlendi; kadın hastaların 39'unda (%65), erkek hastaların 19'unda (%31,7) MetS saptandı. Bu da TEKHARF ve TURDEP (Türkiye Diabet Epidemiyoloji Projesi) (152) gibi Türk Halkı'nın genelinde yapılan çalışmalar ile paralellik gösteren bir bulgudur.

Çalışmamızda erkek MetS'li hastaların yaş ortalamaları kadın MetS'li hastalardan yüksekti, ancak istatistiksel olarak anlamlılık taşııyordu. Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın MetS'li olan ve olmayan hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında ise değerler birbirine çok yakındı. MetS'li hastalar en çok %37,9 (22 kişi) oranıyla 7.dekadta ve %32,8 (19 kişi) oranıyla 6.dekadta toplanmıştı. Bonora ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MetS oranı; NCEP-ATP III kriterlerine göre %17,8 olarak bulunmuş, MetS oranının yaşla arttığı, fiziksel olarak aktif yaşayanlarda ise düştüğü belirtilmiştir (142). Yaşlanma MetS için bir risk faktörü olabilir. Çok sayıda çalışma obezite, DM ve MetS'in yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Bu durum, yaşlandıkça fiziksel aktivitenin derecesinde azalma olmasıyla kısmen açıklanabilir (157).

MetS'in kadınlarda neden daha fazla görüldüğü netlik kazanmamıştır. Bu aşamada hormonların etkili olduğunu düşünebiliriz. Fakat hormonlarla

ilgili yapılan çalışmalar, aksine MetS'in erkeklerde daha sık olabileceğine işaret ediyor; androjen reseptör geninde sık tekrarlayan CAG polimorfizminin, hedef genlerin transkripsiyonel aktivitesini negatif yönde etkilediği rapor edilmiştir. Bu şekilde bir polimorfizm, vücut yağ içeriği ile serum leptin ve insülin konsantrasyonu üzerindeki testosteron etkisini arttırmaktadır. Genetik olarak tayin edilmiş bu etki dikkate alındığında; androjenlerin, MetS gelişmesindeki direkt ve indirekt rolleri açıklık kazanmaktadır (155). Aromataz geninde doğal mutasyon olan insanlarda androjen yüksekliği MetS'e neden olmaktadır (156). Ayrıca hiperandrojenizmin nedenlerinden biri olan Polikistik Over Sendromu'nun (POS) MetS ile birlikteliğinden söz edilmektedir. POS'u olan kadınların genel popülasyona kıyasla daha fazla KVH ve tip 2 DM gelişme riski altında oldukları bildirilmiştir. Hem MetS'de hem de POS'da ortak etyolojik faktör İD'dir. Bununla birlikte POS'lu kadınlardaki MetS prevalansı tam olarak bildirilmemiştir.

Varlıbaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, 354 iskemik strok hastasında MetS varlığı %67,2 olarak bildirilmiş ve MetS oranı KE grupta %49,5, GAA grubunda %74,8, KDH grubunda %73,1 olup KE grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (143). Bu çalışmadaki MetS oranı bizim çalışmamızdaki orandan daha yüksek değerlerde saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da iskemik strok alt grupları MetS varlığına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık vardı; GAA grubunda %25,9 (15 kişi) , KE grupta %22,4 (13 kişi) ve KDH grubunda %13,8 (8 kişi) oranında bulunan MetS varlığı, yukarıdaki belirtilen çalışmadan daha düşük orandaydı. Bu farklılık, bizim çalışmamızda sadece akut dönem hastaların erken dönemde incelenmiş olması nedeniyle etyolojiye yönelik incelemelerin %17,1 hastada yapılmamış olması ve %20,7 hastanın TOAST sınıflamasının sebebi bilinmeyen grubuna dahil edilmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda MetS'li hastalarda %82,8 (48 kişide patolojik) oranı ile bel çevresi, %75,9 (44 kişide) oranı ile HT ve %74,1 (43 kişide patolojik) oranı ile HDL-K düzeyleri en sık tespit edilen MetS bulgularıydı. Bu komponentlerdeki farklılık, cinsiyet açısından bakıldığında da anlamlıydı. Bel çevresi ölçümünün normalin üzerinde olması, HT varlığı ve HDL-K düşüklüğü



erkeklerde göre kadın hastalarda anlamlı düzeyde daha fazla tespit edildi. Cansaran ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bel çevresi ölçümü değerlendirmesinde 34 kadın hastanın 24'ünün (%70,5), 44 erkek hastanın 11'inin (%25) pozitif kriteri sağladığı tespit edilmiştir (149). Cengiz ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir prevalans çalışmasında da, kadın ve erkeklerde farklı MetS kriterlerinin görülme sıklığı farklı olarak bulunmuştur. HDL-K düşüklüğü ve kalın belin yaklaşık her üç kadından birinde görülmesine karşılık, erkeklerde bu sırasıyla yaklaşık üçte bir ve beşte bir sıklığında saptanmıştır. HT açısından hafif olarak kadın baskınlığı vardır. Bozulmuş açlık glukozu ve DM ile hipertrigliseridemi ise hafif olarak erkeklerde yüksek bulunmuştur (150). TEKHARF çalışmasının 2000 yılı örneğinde HDL-K değerleri, erkeklerde  $36\pm 12$ , kadınlarda ise  $45\pm 13$  mg/dl olarak bildirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda da benzer değerler (erkeklerde  $38,15\pm 10,86$ , kadınlarda  $41,43\pm 10,80$ ) tespit edildi. Tüm bu veriler Türk toplumunda kadınların MetS'e daha yatkın bir yapıda olduğunu düşündürmektedir. TG'si yüksek olan hastalar arasında da cinsiyet açısından fark kadınlarda çok anlamlıydı ( $p<0,01$ ).

Obezitenin strok alt tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere sağlıklı kadınlarda yapılan, Rantala ve arkadaşlarının bir çalışmasında; obezitenin artmış strok riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kurth ve arkadaşları erkeklerde VKİ'nin HT, DM ve kolesterolün etkisinden bağımsız olarak artmış strok riski ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (148). Biz kadın hastalardaki obezite oranının, erkek hastalardan daha yüksek olduğunu bulduk ( $p<0,001$ ).

Kwon ve arkadaşlarının sessiz serebral infarktı olan hastalarda yapmış olduğu bir çalışmada, MetS ile sessiz beyin infarktı arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiş ve bu çalışmaya göre MetS komponentlerinden en güçlü ilişki yüksek kan basıncında bulunmuştur (144). Bizim çalışmamızda HT MetS'li hastaların %75,9'unda (44 kişi) bulunmaktaydı. Ancak MetS'li hastalarda HT'nin mortaliteye ( $p=0,171$ ) ve prognoza ( $p=0,235$ ) etkisini tespit edemedik. Arslan ve arkadaşları, 2003 yılında yaptıkları bir prevalans çalışmasında ülkemizde MetS'in en sık rastlanan şeklinin HT ve HDL-K düşüklüğü

olduğunu belirtmişlerdir (72). Bizim verilerimiz de bu bulgu ile paralellik göstermektedir.

Morag ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 14000'den fazla koroner kalp hastasının analizinde, iskemik strok veya GİA riskinde, DM olmaksızın, MetS varlığı ile belirgin bir artış tespit edilmiştir. Tek başına MetS varlığında 1,5 kat, DM varlığında ise 2 kattan fazla risk artışı tespit edilmiştir (145). Bu durum yüksek risk taşıyan bu hastalarda DM ortaya çıkmadan MetS'in tanımlanmasıyla iskemik strok yönünden daha fazla riskli olan hastaların tanımlanabileceğini göstermektedir. Kadınlarda bu risk erkeklere göre daha fazladır; Framingham Çalışması'na göre DM'si olmayan hastalarla karşılaştırıldığında tip2 DM'si olan erkeklerde 2,6 kat, kadınlarda 3,8 kat artmış strok riski bulunmaktadır. Ayrıca DM'li hastalar daha ciddi strok geçirmekte ve stroktan sonra daha yüksek mortalite oranlarına sahip olmaktadır (146). Çalışmamızda MetS'i olan hastaların %63,8'inde AKŞ yüksekliği vardı. Hastalarda AKŞ düzeyi hastaneye ilk yatışlarında ve takibindeki 5. günde ölçülmüştür. Böylece strok sonrası hiperglisemiden kaynaklanabilecek yanlış sonuçları önlemeye çalıştık. Her iki ölçümde de MetS'li hastalarda kan şekeri düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. Ancak DM'li hastaların MetS'li grupta daha fazla bulunması bu sonucu etkilemiş olabilir. İlginç olarak kan şekeri yüksekliğinin akut prognoza etkisini tespit edemedik. İncelenen hasta örnekleminin küçüklüğü anlamlı düzeyde etkiyi gözlememizi engelliyor olabilir.

TOAST sınıflamasına göre iskemik strok alt grupları, MetS komponentleri açısından karşılaştırıldığında herhangi bir komponent için anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu da tutulan serebral arter bölgesi ile metabolik bozukluklar arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

MetS varlığının KAH riskini 1,6-3 kat arttırdığı düşünülmektedir. MetS'li kişilerde kardiyovasküler olaylara yatkınlığın artmasının sebebi hızlanmış ateroskleroz, hiperkoagülabilite ve endotel disfonksiyonunun olmasıdır (157). İD ile birlikte olan MetS'in, KAH için risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ülkemizde TEKHARF çalışması verilerine göre MetS'in, KAH gelişiminin %53'ünden sorumlu olduğu bulunmuş ve aynı çalışmaya göre

MetS sıklığının 40 yaşından sonra %40-45 dolayında olduğu saptanmıştır (73). Bizim çalışmamızda MI öyküsü olan hastaların %25,6'sında MetS vardı. Fakat bizim verilerimiz sadece hastane başvurusu olan stroklu hastalar arasından elde edilmiştir ve yalnız öyküye dayalı olup, KAH açısından hastalar araştırılmamıştır. Bu nedenle verilerimiz TEKHARF çalışması sonuçları ile karşılaştırılabilir değildir. Ancak MetS ile en az strok kadar KAH riskinin de arttığı söylenebilir.

AF gelişiminde risk faktörü olarak MetS'in araştırıldığı, Japonya'da yapılan bir prospektif kohort çalışmasında NCEP-ATP III kriterlerine uyan 3716, AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) kriterlerine uyan 4544 hastanın 4,5 yıllık takibi sonucunda yeni AF gelişen 265 kişi tespit edilmiş. Bu çalışma sonucunda MetS'in hangi mekanizma ile AF'ye yol açtığı bilinmemekle birlikte, aterosklerotik değişiklikler altta yatan patoloji olabilir. Bizim çalışmamızdaki gözlemimiz ise MetS varlığı ile AF arasında bir ilişki göstermedi, ancak verilerimizin sadece hastane zeminli olması nedeniyle anlamlı sonuç elde edilememiş olabilir.

Alkol içimi, MetS ve koroner olay ilişkisinin araştırıldığı, ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada; alkol içiminin 10 yıl sonraki MetS'i yaştan ve sigara içiminden bağımsız biçimde erkeklerde arttırıcı ( $p=0,002$ ), kadınlarda azaltıcı ( $p=0,05$ ) yönde belirleyiciliği bulunmuştur (154). Bizim çalışma popülasyonumuzda ise sigara içiciliği ya da alkol alımı ile MetS arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Çalışmamızda, MetS tespit edilen hastaların daha çok kadınlardan oluşması, alkol ve sigara tüketiminin bu grupta daha az olmasının sonucu etkilemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

MetS'i olan ve olmayan hastalar arasında akut progresyon ve akut mortalite açısından farklılık yoktu. MetS'i olan hastalar arasında, MetS komponentlerinin akut progresyona ve mortaliteye bir etkisi saptanmadı. TOAST'a göre mortalite açısından gruplar arasında farklılık yoktu.

Çalışmamızda dizabilite, MRS ile değerlendirildi. MetS'li hastalar ve MetS'i olmayanlar arasında dizabilite yönünden fark bulunmadı. MetS'in hem tek başına, hem de MetS komponentlerinin her birinin tek başına akut prognoza etkisi görülmedi. Bununla birlikte kadın cinsiyet ve yaş

prognoz için olumsuz etkili bir faktör olarak tespit edildi. Biz MetS'in iskemik strokta prognoza ya da dizabiliteye etkisini araştıran daha önceye ait bir çalışmaya rastlamadık. Fakat MetS komponentlerinden DM, HT, dislipidemi ile ilgili yapılan çalışmalar doğrultusunda MetS'in iskemik strokta uzun dönem prognoza etkisinin olabileceği kanısındayız. DM'si olanlarda yüksek mortalite oranı ve strokun uzun süreli prognozuna olumsuz etkisi bildirilmiştir; Oppenheimer ve arkadaşlarının çalışmasında strok başlangıcından bir hafta, bir ay veya üç ay sonraki mortalite oranı DM'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur (158). Başka bir çalışmada ise eşlik eden DM veya strok anında saptanan hiperinsülineminin daha büyük lezyon ile birlikte olduğu, klinik iyileşmenin daha az görüldüğü ve erken dönem mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (159). DM'li strok hastalarındaki kötü prognozun sebebi tam olarak anlaşılmasa da AF, HT, kalp yetmezliği ve MI gibi risk faktörlerinin DM'lilerdeki artmış prevalansı suçlanmıştır (160). SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) Çalışması'nda Strok veya GİA hikayesi olan, bilinen KAH'si olmayan, LDL-K'si 100-190 mg/dl arasında değişen, tedavi olarak plasebo veya 80 mg atorvastatin verilen 4731 hastanın 4,9 yıllık takibi sonunda, atorvastatin ile tedavi edilenlerde %11,2, plasebo alan grupta %13,1 oranında fatal veya nonfatal strok saptanmıştır (%95 CI 0,71-0,99) (161). İskemik stroklu hastalarda antihipertansif tedavinin etkinliğinin incelendiği PROGRESS (The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Çalışması'nda ise tedavi alan grupta plaseboya göre rekürren strok, dizabilite ve major vasküler olay görülme sıklığında azalma saptanmıştır (162).

Çalışmamızda MetS komponentlerinin dizabilite üzerine etkisi saptanmadı. Ancak beklenmedik bir şekilde TG ve kolesterol düzeyleri MRS 0-2 grubunda, MRS 3-5 ve MRS 6 gruplarına göre daha yüksek bulundu. Bu durum, akut strokta saatler ve günlere göre lipid ve lipoprotein düzeylerinin dinamik değişkenlik gösterebilmesi ile açıklanabilir (153).

Biz MetS'li hastalarda HT, AKŞ yüksekliğinin, AF, MI veya strok öyküsü, takibindeki rekürren strok veya başka vasküler olayların (Pulmoner tromboemboli, PAH, MI) dizabiliteye etkisini saptamadık. Ancak

Çalışmamızda hastaların bir ay sonraki durumu değerlendirildiğinden bu kriterlerin, belki uzun dönemde değerlendirilmesi farklı sonuçlar çıkarabilir.

## 6. SONUÇLAR

İskemik Stroklu 60'ı kadın, 60'ı erkek olmak üzere toplam 120 hastanın alındığı ve MetS'in değerlendirildiği çalışma sonucunda;

- 1- MetS prevalansı %48,3 (58 hasta) olarak bulundu; prevalans kadın hastalarda %65, erkek hastalar %31,7 idi. Bu sonuç daha önceki çalışmaları destekliyordu.
- 2- MetS'li hastalarda komponentlerin dağılımı; bel çevresinin kalın olması %82,8, HT %75,9, HDL-K'nin düşük seviyede olması %74,1, AKŞ yüksekliği %63,8 ve TG yüksekliği %41,4 idi. Kadın hastalarda MetS komponentlerinin pozitiflik oranı her komponent için ayrı değerlendirildiğinde erkek hastalardan daha yüksek bulundu. Burada MetS'in önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin düzenlenmesi ve obezitenin engellenmesinin ilk sırada yer aldığını görmekteyiz.
- 3- TOAST, OCSP ve etkilenen serebral sirkülasyon alanları karşılaştırıldığında MetS'li hastalar ile MetS'i olmayanlar arasında fark yoktu.
- 4- Akut progresyon ve akut mortalite açısından MetS'li hastalar ile MetS'i olmayanlar arasında fark yoktu.
- 5- Dizabilite yönünden değerlendirildiğinde MetS'in iskemik strokta prognoza, dizabiliteye etkisi yoktu.

## KAYNAKLAR

1. MacWalter RS, Shirley CP. Managing Strokes and TIAs in Practice. In: MacWalter RS, Shirley CP, editörs. First edition. Royal Society of Medicine Press Ltd; 2003.p.1.
2. Bonita R, Epidemiology of Stroke. Lancet 1992; 239:342-347.
3. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006;1113(6): 85-151.
4. Somay G, Bulkan M, Mısırlı H. Akut Serebral İskemili Hastalarda E Selektin ve Hs-CRP'nin Serum Seviyeleri. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2007;13: 41-49.
5. Nencini P, et al. Incidence of Stroke in Young Adults in Florence, Italy. Stroke 1988;19: 977-981.
6. Shinkowa A, Veda K, Hasua Y. Seasonal Variation in Stroke Incidence in Hisayama, Japan. Stroke 1988;21: 1262-1267.
7. Feigin VL. Stroke epidemiology in the developing world. Lancet 2005; 365 (9478): 2160-1.
8. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2004;(2): 15-21.
9. Taraka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic Studies of Stroke in Slubata, a Japanese Provincial City Preliminary Report on Risk Factors for Cerebral Infarction. Stroke 1985;16: 773-780.
10. Ashok P, Radhakrishnan K, Sridharan R, Elmangoush M. Incidence and pattern of cerebrovascular disease in Benghazi, Libya. J Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1986;49: 519-523.
11. Adams PF, Hendershot GE, and Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey 1996. National Center for Health

Statistics. Vital Health Statistics 1999;10: 200.

12. Sacco RL, Toni D, Mohr JP. Classification of ischemic stroke. Stroke. 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998. p. 340-54.
13. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2000; 6; 2:31-35.
14. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Şirin H, Vardarlı E, Pehlivan M, The Ege Stroke Registry. A hospital based study in the Aegian Region, Izmir, Turkey. Analysis of 2000 patients. Cerebrovascular Diseases 1998;8: 278-288.
15. Gündoğdu AS. Metabolik sendrom, İnsülin Direnci ve Tip 2 Diabetten Korunma. Diabet Esasları. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Mart Matbaacılık; 2006.s.12-21.
16. Herman B, Leyten A, Van Lujik J, et al. Epidemiology of Stroke in Tilburg; The Netherlands. Stroke 1982;13: 629-634.
17. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi yayınları; İkinci baskı 2005. s. 42.
18. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. New England Journal of Medicine 1997;336(4): 251-7.
19. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993;24: 35–41.
20. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng SK, et al. Subtypes of ischemic stroke. A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). Stroke 1997;28: 2507-12.
21. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke:



- the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32: 2559-66.
22. Tan E, Özdamar SE. *Neurology in Clinical Practice Türkçe Çeviri*. İç: Tan E, Özdamar SE, editör. İstanbul: Veri medikal yayıncılık; Beşinci baskı, 2008.s.1166.
  23. Sivenius j, Laakso M, Penttila IM. The european stroke prevention study. Result according to sex. *Neurology* 1991;41: 1189-1192.
  24. Sacco RL, Chaturvedi MS, Benjamin EJ, et al. Risk Factors. *Stroke* 1997;28: 1507-1517.
  25. SHEP cooperative research group, prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension in the elderly program. *JAMA* 1991;266: 3255-3264.
  26. Park CG, Choi CU. Probability of stroke in Korean hypertensive patients visiting community-based hospitals: using a risk profile from the Framingham Study. <http://www.nature.com/jhh/journal/vaop/ncurrent/abs/jhh/2008/128a.html> [12/11/2008].
  27. Sang W.H, Hyo S.N, Seo H.K, Jong Y.L, Kyung-Yul, Lee J, Hoe H. Frequency and Significance of Cardiac Sources of Embolism in the TOAST Classification. *Cerebrovasc Disease* 2007;24: 463-468.
  28. Benjamin EJ, Wolf PA, D'agostino RB et al. Impact of AF on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98: 946-652.
  29. Guideline 36. 2001-2005. Atrial fibrillation: Prophylaxis of systemic embolism. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/section3.html>. [25.11.2008].
  30. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;110(6): 1745-55.
  31. Bouguslavsky J., Van Mele G. , Regli F. The Lausanne stroke registry. Analysis of 1000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1998; 19:

1083-1092.

32. Morales DD, Punzalan FE, Paz Pacheco E, Sy RG, Duante CA; National Nutrition and Health Survey: 2003 Group. Metabolic syndrome in the Philippine general population: prevalence and risk for atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Diabetes Vascular Disease Research* 2008;5(1): 36-43.
33. Burchfield CM, Curp JD, Rodriguez BL, et al. Glucose intolerance and 22 year stroke incidence. *The Honolulu heart program stroke* 1994;25: 951-957.
34. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;12;317(7160): 703-13.
35. Stamler J, Wenworth D, Neaton JD. Is the relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256: 2835-8.
36. Tokgözoğlu L. Türk erişkinlerinde lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. In: Onat A, editör. *TEKHARF. On iki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı*. İstanbul: Argos;2003. s. 34-44.
37. Sacco RI, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, Cheng JF, Paik MC, Shea E, Berglund L. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001;285(21): 2729-35.
38. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin the cholesterol and recurrent events study. *Circulation* 1999;99: 216-223.
39. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000;284: 2901-2906.
40. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette

- smoking and stroke. *BMJ* 1989;298: 789–794.
41. You RX, Thrift AG, McNeil JJ, Davis SM, Donnan GA. Ischemic stroke risk and passive exposure to spouses cigarette smoking: Melbourne Stroke Risk Factor Study (MERFS) Group. *American Journal of Public Health* 1999;89: 572–575.
  42. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998;91: 288-94.
  43. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *New England Journal of Medicine* 1988;319: 267-273.
  44. Onat A, Hergenç G, Yazıcı M, Uyarel H, Uzunlar B, Toprak S, Sansoy V. Alkol İçiminin Prospektif İncelemede Risk Değişkenleri, Metabolik Sendrom ve Koroner Risk Üzerine Etkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2003;31: 417-25.
  45. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289: 187-193.
  46. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfield CM, et al, Physical activity in older middle aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *American Journal of Epidemiology* 1994;139: 881-893.
  47. Casa JP, Butista LE, Smeeth L, Sharma P, Hingorani AD. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation. *Lancet* 2005;365(9455): 224-232.
  48. Stammerl F, Diehm C, Hsu E, Stockinger K, Amendt K. The prevalence of hyperhomocysteinemia in thromboangiitis obliterans. Does homocysteine play a role pathogenetically? *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1996;121(46): 1417-1423.
  49. Sloan MA, Kittner SJ, et al. Illicit drug associated ischemic stroke in Baltimore - Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50: 1688 -

1693.

50. de Lecinana MA, Egido JA, Fernandez C, et al; PIVE Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Risk of ischemic stroke and lifetime estrogen exposure. *Neurology* 2007;68(1): 33-38.
51. Gillum LA, Mamidupidi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives, a metaanalysis. *JAMA* 2000;284: 72-78.
52. Petiti DB, Sidney S, Bernstein A et al, Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *New England Journal of Medicine* 1996;335: 8-15.
53. Ianzino F, Andreoli A, Di Pasquale G, et al. Etiopathogenesis of cerebral ischemia in young adults. A survey of 155 treated patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991;84: 321-325.
54. Özdemir AÖ. Genç Stroklu Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji* 2004;(2): 31-39.
55. Chen XC, Xu MT, Zhou W, Han CL, Chen WQ. A meta-analysis of relationship between beta-fibrinogen gene -148C/T polymorphism and susceptibility to cerebral infarction in Han Chinese. *Chinese Medical Journal (Engl)* 2007;120(13): 1198-2202.
56. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thrombosis and Haemostasis* 2003;89(4): 601-9.
57. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M, et al. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2000;20(4): 1047-1051.
58. Di Napoli M, Schwaninger M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members. *Stroke* 2005;36(6): 1316-29.
59. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittross A, Cook N, Manson J, Peto R,

- Hennekens C. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians Health Study. *Archives of Neurology* 1995;52(2): 129-134.
60. Scoot MG, James IC. Diagnosis and Management of The metabolic Syndrome: An American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112: 2735- 2752.
  61. Korkmaz A, Topal T. Modern Yaşam Tarzı ve Yeni Hastalıklar: Metabolik Sendrom Örneği. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2006; 5: 307-316.
  62. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37: 1595-1607.
  63. Özbey N,Orhan Y. *Diabetes Mellitus*. İstanbul: Hilal Kitabevi Yayınları 2003. S.69-70.
  64. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998; 15(7):539-53
  65. Fowler SB, Moussouttas M, Manchini B. Metabolic Syndrome: Contributing Factors and Treatment Strategies. *Journal of Neuroscience Nursing* 2005;37(4): 220.
  66. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS: Association of the metabolic syndrome with history myocardial infarction and stroke in te third national Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109(1): 42-6.
  67. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004;109: 433-438.
  68. 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(19): 2486-97.

69. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome.[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf). Accessed August 24, 2005.[10/12/2008].
70. 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: 3143–3421.
71. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care* 2004;27 (10): 2444-9.
72. Reppert A, Steiner BF, Chapman-Novakofski K. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors in Illinois. *American Journal of Health Promotion* 2008;23(2): 130-8.
73. Onat A, Sansoy V. Halkımızda Koroner Hastalığın Başsüçlusu Metabolik Sendrom: Sıklığı, Unsurları, Koroner Risk ile İlişkisi ve Yüksek Risk Kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30: 8-15.
74. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Prevalans Çalışması (METSAR) Sonuçları. II. Metabolik Sendrom Sempozyumu. İstanbul Mart 2005.
75. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004;35: 96-99.
76. Reaven G. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2002;106: 286-288.
77. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insülin resistance and hypersecretion in obesity. *The Journal of Clinical Investigations* 1997;100: 1166-1173.
78. Korkmaz M. Bozulmuş Açlık Glukozunda Metabolik Sendrom Prevalansı. Aile Hekimliği Koordinatörlüğü Tıpta Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2007.

79. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A, Maruyama T, Kaji Y, Harada M, et al. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy X-ray absorptiometry in Japanese individuals. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2003;27: 232-237.
80. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Arner P, Hotamisligil GS. Altered tumor Necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF- alpha in obesity. *Diabetes* 2002;51: 1876-1883.
81. Moreno LA, Pineda I, Rodríguez G, Fleta J, Sarría A, Bueno M. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatrica* 2002;91: 1307-1312.
82. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) *Circulation* 2001;104: 3052-3056.
83. Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein adiponectin, leptin, and ghrelin before and for weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 1594-1602.
84. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002;106: 2767-2770.
85. Lutt WW, Macedo MP, Sadri P, Legare DJ, Reid MA, Guarino MP. Pharmaceutical reversal of insulin resistance. *Proc West Pharmacol Soc* 2004;47: 302.
86. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes* 2005;54: 275-283.

87. Bohlooly-Y M, Olsson B, Bruder CE, Lindén D, Sjögren K, Bjursell M, et al. Growth hormone overexpression in the central nervous system results in hyperphagia-induced obesity associated with insulin resistance and dyslipidemia. *Diabetes* 2005;54: 51-62.
88. Vaccaro O, Masulli M, Cuomo V, Rivellese AA, Uusitupa M, Vessby B, et al. Comparative evaluation of simple indices of insulin resistance. *Metabolism* 2004;53: 1522-6.
89. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes, obesity and Metabolism* 2005;7: 2-8.
90. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Uchida Y, Sakai N, Yamashita S, et al. Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Clinical Chemistry* 2005;51: 578-585.
91. Bell DS. Advances in diabetes for the millennium: the heart and diabetes. *Medcape General Medicine* 2004;6(3 Suppl): 7.
92. Inchiostro S. Measurement of insulin sensitivity in Type 2 diabetes mellitus: comparison between KITT and HOMA-%S indices and evaluation of their relationship with the components of the insulin resistance syndrome. *Diabetic Medicine* 2005;22: 39-44.
93. Blake DR, Meigs JB, Muller DC, Najjar SS, Andres R, Nathan DM. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004; 53(8): 2095-100.
94. Schaan BD, Potal VL, de Ugarte MD, Dias AA, Hatem DM. Emerging risk factors and early atherosclerosis indices in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes and Metabolism* 2005;31(6): 581-7.
95. Başbayraktar F. Metabolik Sendrom Tanısı Konulan Kadın Olgularda Serum Rezistin Seviyeleri ile Metabolik Sendrom Komponentleri



Arasındaki İlişki. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, iç Hastalıkları Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi İstanbul, 2006.

96. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289: 2560–2572
97. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinol Metabolism* 2003;88: 2399-2403.
98. Puljak L, Pagliassotti MJ, Wei Y, Qadri I, Parameswara V, Esser V, et al. Inhibition of cellular responses to insulin in a rat liver cell line. A role for PKC in insulin resistance. *The Journal of Physiology* 2005;563: 471-482.
99. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46(Suppl 2): s.9-13.
100. Desouza C, Pendergrass M, Fonseca V. The insulin resistance syndrome and its vascular complications. *American Journal of Cardiology* 1999;32: 16-20.
101. Malhortra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose induced Activation of cardiac protein kinase C isozyames and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001;50: 1918-1926.
102. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. *Circulation* 2005; 28;111(25): 3429-3434.
103. Tanaka A. Postprandial hyperlipidemia and atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 2004;11: 322-329.
104. Hayes MG, Sobel BE, Taatjes DJ, Rincon M, Schneider DJ. Attenuation of migration of vascular smooth muscle cells by overexpression of plasminogen activator inhibitor type 1. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39: 203-205.

105. Vaughan DE. PAI-1 and cellular migration: dabbling in paradox. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002;22: 1522-1523.
106. Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Annals of Medicine* 1996;28(4): 371-380.
107. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109: 2054-2057.
108. Cefalu W. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and medicine* 2001;226: 13-26.
109. Fisher M. Injuries to the vascular endothelium: vascular wall and endothelial dysfunction. *Reviews in Neurological Disease* 2008;5 Suppl 1: 4-11.
110. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta analysis of randomised clinical trials. *Diabetes and Metabolism* 2004;30: 487-496.
111. Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004;43: 993-1002.
112. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. Oxidative stress, inflammation, and diabetic vasculopathies: the role of alpha tocopherol therapy. *Free Radical Research* 2002;36(12): 1331-1336.
113. Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. For the DASH-Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects Of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup Analysis of the DASH-sodium trial. *Annals of International Medicine* 2001;135: 1019-1028.
114. Suzuki K, Souda S, Ikarashi T, Kaneko S, Nakagawa O, Aizawa Y. Renoprotective effects of low-dose valsartan in type 2 diabetic patients

- with diabetic nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2002;57: 179-83.
115. Biolo G, Ciochi B, Stulle M, Piccoli A, Lorenzon S, Dal Mas V, et al. Metabolic consequences of physical inactivity. *Journal of Renal Nutrition* 2005;15: 49-53.
116. Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired Glucose tolerance. *New England Journal of Medicine* 2001;344: 1343-1350.
117. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S, Manco M, Pereira JA, Pareja JC, et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *American Journal of Medicine* 2005;118: 51-7.
118. Stewart KJ, Bacher AC, Turner K, Lim JG, Hees PS, Shapiro EP, et al. Exercise and risk factors associated with metabolic syndrome in older adults. *American Journal of Preventive Medicine* 2005;28: 9-18.
119. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360: 7-22.
120. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *New England Journal of Medicine* 1999;341: 410-418.
121. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 345: 1583-1592.
122. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with

- type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002;25: 708-11.
123. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Archives of Internal Medicine* 1997;157: 2413-46.
124. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *American Journal of Kidney Disease* 2000;36: 646-61.
125. Jacob S, Henriksen EJ. Metabolic properties of vasodilating beta blockers: management considerations for hypertensive diabetic patients and patients with the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)* 2004;6: 690-6.
126. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
127. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 995-1003.
128. Gleiter CH, Jagle C, Gresser U, Mörike K. Candesartan. *Cardiovascular Drug Reviews* 2004;22: 263-84.
129. Doggrell SA. Class benefits of AT(1) antagonists in Type 2 diabetes with nephropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2002;3: 625-8.

130. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
131. Gören B, Fen T. Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 2008;28: 686-696.
132. Smith DO, LeRoith D. Insulin resistance syndrome, pre-diabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Cornerstone* 2004;6: 6-7.
133. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Annals of International Medicine* 2002;137: 25-33.
134. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002;25: 89-94.
135. Hung YJ, Hsieh CH, Pei D, Kuo SW, Lee JT, Wu LY, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2005;62: 85-91.
136. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-359.
137. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL; SMART study Group. Prevalence of metabolic syndrome in the patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 2004;173(2): 363-369.
138. Cameron AJ, Shaw EJ, Zimmet PZ, et al. The Metabolic Syndrome: Prevalence in Worldwide Populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2004;33: 351-375.

139. Paek KW, Chun KH, Lee KW J Korean. Relationship Between Metabolic Syndrome and Familial History of Hypertension / Stroke, Diabetes and Cardiovascular Disease. *Medical Sciences* 2006;21: 701-70
140. Wilson P, Kannel W, Silberhatz H, D'Agostino R. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Archives of International Medicine* 1999;159: 1104-1109.
141. Albala B, Sacco R.L, Lee H.S, et al. Metabolic Syndrome and Ischemic Stroke Risk. *Stroke* 2008;39: 30-35.
142. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Bonadonna RC, Muggeo M; Bruneck Study. Metabolic Syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from to Bruneck Study. *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders* 2003;27(10): 1283-1289.
143. Varlıbaş F, Gencer M, Örken C, Çakal N, Tireli H. Serebrovasküler hastalıklarda metabolik sendrom. *J. Neurol. Sci.[ Turk ]* 2006;(2)7: 93-101.
144. Kwon HM, Kim BJ, Lee SH, Choi SH, et al. Metabolic syndrome as an independent risk factor of silent brain infarction in healthy people. *Stroke* 2006;37(2): 466-70.
145. 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. *Stroke* 2005;36: 1366-1371.
146. Alex M, Baron EK, Goldenberg S, Blumental HT. An Autopsy Study of Cerebrovascular Accident in DM. *Circulation* 1962;25: 663-673.
147. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *Journal of International Medicine* 1999;245: 163-174.
148. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men.

Archives of Internal Medicine 2002;162(22): 2557-2562.

149. Cansaran N, Öztürk Ş, Özbakır Ş. Akut strok hastalarında metabolik sendrom ve komponentlerinin incelenmesi. Türk Nöroloji dergisi 42. Ulusal Nöroloji Kongresi Kasım-Aralık 2006 Cilt:12 Sayı:5 Ek: 4.
150. Cengiz O, Cansaran S, Kaya P, Türker İ, Şen H, Dönderici Ö. İç hastalıkları polikliniğine başvuran kadın ve erkek hastaların metabolik sendrom açısından karşılaştırılması. III. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Mart 2006 Antalya.
151. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki Aizawa Y. Metabolic Syndrome and Risk of Development of Atrial Fibrillation. Circulation 2008;117: 1255-1260.
152. Satman I, Yılmaz T, Şengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I Tütüncü Y, Sargın M, Dinççağ N, Karşıdağ K, Kalaca S, Özcan C, King H. Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002;25(9): 1551-1556.
153. Bushnell CD, Guzik D. Metabolic Syndrome and Intracranial Atherosclerosis: a new link? Neurology 2005;26: 65(2):188-189.
154. Atar Aİ, Atar İ, Gülmez Ö, Ertan Ç, Özgül AS, Yücel M, Aydınalp A, Yıldırım A, Özın B, Müderrisoğlu H. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda tokluk trigliserid düzeyleri ve bunun koroner arter hastalığı ile ilişkisi, Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2007;35: 482-488.
155. Sartor BM, Dickey RP. Polycystic ovarian syndrome and the metabolic syndrome. American Journal of Medical Sciences 2005;330(6): 336-342.
156. Zitzmann M, Gromoll J, von Eckardstein A, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene modulates body fat mass and serum concentrations of leptin and insulin in men. Diabetologia 2003;46(1): 31-39.
157. İpek S. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Metabolik Sendrom Prevalansı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;15(1): 29-33.

158. Oppeheimer S, Halfbraid BI, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes Mellitus and Early Mortality from Stroke. *British Medical Journal* 1985;291:1014-1015.
159. Stollberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in Diabetic and Non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Annals of Medicine* 2005;37: 357-364.
160. Olsson T, Vitanen M, Asplund K, Eriksson S. Prognosis after Stroke in Diabetic Patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990;33: 224-244
161. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New England Journal of Medicine* 2006;355(6): 549-559.
162. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358(9287): 1033-1041.