

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE
İNSÜLİN DİRENCİ, KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ
ARASI İLİŞKİ VE KLİNİĞE YANSIMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Eylem Turgut**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr.Ayça Özkul**

Aydın-2007

**T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT İSKEMİK İNMEDE
İNSÜLİN DİRENCİ, KOAGÜLASYON PARAMETRELERİ
ARASI İLİŞKİ VE KLİNİĞE YANSIMALARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Eylem Turgut**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç. Dr.Ayça Özkul**

Aydın-2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Anabilimdalı Başkanı değerli hocam Prof.Dr. Ali Akyol'a, tezimin hazırlanması aşamasında her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen hocam Yrd.Doç. Dr.Ayça Özkul'a, Uzmanlık eğitimime her türlü katkılarından dolayı sayın hocalarım Doç.Dr. Nefati Kıyılıoğlu'na, Doç.Dr. Cengiz Tataroğlu'na teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan çalışma arkadaşlarım, Dr. Utku Akyıldız, Dr. Emine Yılmaz, Dr. Ersin Deneri, Dr. Ahmet Şair ve Dr. Ahu Ünsal'a teşekkür ederim.

Ayrıca rotasyon eğitimimde katkılarından dolayı saygıdeğer hocalarım Psikiyatri Anabilimdalı başkanı Prof.Dr. Ferhan Dereboy, Dahiliye Anabilimdalı başkanı Prof.Dr.Taşkın Şentürk ve bu anabilimdallarının değerli öğretim görevlilerine ve asistanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında sonsuz sabrı ve desteği için eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. İSKEMİK İNME.....	8
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ	22
2.3. HEMOSTAZ.....	29
2.4. KOAGÜLASYON, TROMBOSİT FONKSİYONLARI ve FİBRİNOLİZİS ile İNSÜLİN REZİSTANS SENDROMU ARASI İLİŞKİ	38
2.5. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI.....	42
3. MATERYAL VE METOD.....	44
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	55
6. ÖZET.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER.....	79

KISALTMALAR

PC: Protein C

PS: Protein S

AT III: Antitrombin III

aPCR: Aktive protein C rezistansı

vWF: Von Willebrand faktör

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

KSS: Kanada stroke skalası

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör Type-1

TACI: Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı

PACI: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktı

POCI: Posterior Sirkülasyon İnfarktı

LACI: Laküner İnfarkt

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Magnetik Rezonans

Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes mellitus

VKİ: Vücut kitle indeksi

HOMA: Homeostasis Model Assessment

1.GİRİŞ VE AMAÇ:

Akut iskemik inme tüm dünyada ölüm nedenleri arasında üçüncü sırada yer alan nörolojik bir hastalık grubudur. İnme açısından en önemli risk faktörleri; ileri yaş, erkek cinsiyet, genetik, ırk, hipertansiyon, kalp hastalıkları, obezite, atriyal fibrilasyon, diabetes mellitus, uzun süreli sigara içimi, fiziksel inaktivite ve hiperlipidemidir. Diğer risk faktörleri arasında, hiperhomosisteinemi, hiperkoagülabilitateye neden olan sistemik hastalıklar, oral kontraseptif kullanımı sayılabilir (1). İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelmekte ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinde sebeplerden biri olarak yer almaktadır (2). İskemik inme ve insülin direnci arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Epidemiyolojik çalışmalarda insülin direncinin artmış inme riski ile ilişkisi bildirilmiştir (3,4,5,6). İnsülin rezistansının diğer etkileri arasında, hipertansiyon, dislipidemi, anormal fibrinolizis, hiperglisemi, hiperinsülinemi, sistemik inflamasyon, vasküler endotelial fonksiyon değişimleri sayılabilir. Bunlar da akut iskemik inme hastalarında prognozu etkilemesi muhtemel faktörlerdir (7).

Koagülasyon parametrelerinden protein C (PC), protein S (PS) ve antitrombin III (AT-III) doğal antikoagülanlardır. Bu üç antikoagülandan herhangi birinin eksikliği hiperkoagülasyon ile sonuçlanmaktadır. Özellikle PC düşüklüğünün inme ile anlamlı ilişkisi bulunmaktadır. Aktive protein C rezistansı (aPCR) da doğal antikoagülan olarak etki etmektedir (8). Literatürde insülin direncinin özellikle von Willebrand faktör (vWF), fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, faktör IX, faktör XII, PC ve PS

zerinden hiperkoaglabiliteye neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (9,10,11,12). Ancak günümüzde akut iskemik inmede hipergliseminin prognoza olumsuz etkileri çalışılmış olmakla birlikte insulin direncinin inme akut döneminde varlığı ve kliniğe etkileri araştırılmamıştır. Ayrıca insülin direncinin her ne kadar koagülasyon parametreleri üzerine etkisi yukarıda bahsi geçen çalışmalarda yer almışsa da akut serebral infarkt patogenezi olumsuz etkilediği bilinen hiperkoaglabilit durumunda, insülin direncinin rolü çalışmaya açık olup, literatürde bu konuya yönelik çalışma henüz mevcut değildir. Akut iskemik inmede insülin direncinin koagülasyon parametreleri üzerinden inme şiddetini kötü yönde etkilemesinin ortaya konması ile yeni tedavi yaklaşımlarının gelişimine yardımcı olabileceğimizi düşünmekteyiz. Bu çalışmadaki amacımız insulin direncini akut iskemik inme seyrinde koagülasyon parametreleri üzerinden inme şiddeti üzerine olası etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İSKEMİK İNME

2.1.1.Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme; 24 saatten uzun süren ya da ölümle sonlanan, vasküler neden dışında gösterilebilir başka bir nedeni olmayan, hızlı gelişmiş, serebral işlevin fokal ve bazen de global olan bozukluğudur (13). İnme, dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni, sakatlık/özürlülük yapmada birinci neden olup, endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur (14). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre inme 1990 yılında tüm dünyada, en önemli mortalite sebeplerinden 2. sırada ve gelişmekte olan ülkelerde 3. sırada gelmekteydi (15). 1999'da yapılan son çalışmalarda inme olgularının %22.9'unun ölüm ile sonuçlandığı bulunmuştur. 2020'li yıllarda, inme ve koroner arter hastalıklarının birlikte sağlıklı yaşamın kaybındaki en önemli neden olacağı düşünülmektedir (16).

Serebrovasküler olayların epidemiyolojisini incelemeye en geçerli verilerden bir tanesi de insidans verileridir. Yapılan çalışmalara göre, 55-64 yaşlarda yıllık inme insidansı 1.7- 3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir. Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha azdır. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. 45 yaştan önce inme insidansını tahmin etmek zordur. Çünkü tüm inmelerin ancak %3-5'ini

oluşturmaktadır. Perinatal dönem dışında, 15 yaştan önce travmatik olmayan inme insidansı 2.7/100000 kişi olarak tahmin edilmektedir (14).

İnme kaynaklandığı damara göre arteriyel ya da venöz olur. Arteriyel kaynaklı olan inme iskemik ya da hemorajik özelliktedir. Batı toplumu ve Amerika'da inme hastalarının %85 kadarı iskemik, %14'ü ise hemorajik inme tipindedir. Ancak %0.5-1 kadarı ise venöz inme özelliğindedir (13). Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı, çok merkezli bir çalışmada, iskemik inme %72, hemorajik inme %28 oranında bulunmuştur. Avrasya kökenli Türk ırkının iskemik veya hemorajik inme oranı, Avrupa'ya göre Japon toplumuna daha yakın bulunmuştur (17).

Risk faktörlerinin daha iyi tanınması ve tedavi edilmesiyle, inme sıklığı ve buna bağlı mortalite son yıllarda azalmıştır. Ancak gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun artması, gelişmekte olan ülkelerde de infeksiyon ve diğer ölüm nedeni hastalıkların daha iyi tedavi edilmesi nedeniyle, önümüzdeki yıllarda inme sıklığında tekrar artış beklenmektedir (18).

2.1.2.Risk Faktörleri:

Bireysel ya da çevresel bazı özellik ve koşullar, iskemik inme riskini artırır. Risk faktörleri farklı yollarla inme oluşumunu hazırlayabilir. Bu nedenle, birden fazla risk faktörü olan kişilerde inme riski daha yüksektir. İleri yaş ya da genetik yatkınlık gibi önlenemez durumlar bir yana bırakılırsa, bu risklerin tanınması, inme için öneminin belirlenmesi ve giderilmesi, akut inme sonucu gelişen beyin hasarını en aza indirme girişimlerinden doğal olarak daha kolay ve etkilidir (19). Risk faktörleri değiştirilemez, değiştirilebilir ve yeni (potansiyel) risk faktörleri olmak üzere üç gruba ayrılır.

Değiştirilemez Risk Faktörleri :

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. 55 yaştan sonra inme riski, her dekatta iki kat artar (20).

Cinsiyet: Erkeklerde daha fazla görülür. Fransada yapılan bir epidemiyoloji çalışmasında erkeklerde insidans 170/100.000, kadınlarda 126/100.000'dir. Ancak kadınlarda inme nedeni ölüm hızı daha yüksektir (21).

İrk: Siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir (%38). Siyah ırkta hipertansiyon, obezite ve diyabetin fazla olduğu görülmüştür. Ancak, yüksek inme oranlarının sadece vasküler risk faktörleri ile açıklanamayacağı belirtilmektedir (22).

Aile Öyküsü: Ailede, anne veya babada, inme öyküsünün bulunması, artmış inme riski ile paralellik taşır. Ailede inme olması genetik faktörlerle inme riskini arttırabileceği gibi, paylaşılan kültürel /sosyal yaşam koşulları da etkide bulunabilir. İkizlerde yapılan çalışmalar genetik faktörlerin önemine dikkat çekmiştir. Özellikle tek yumurta ikizlerinde bağlantılı inme riski görülme şansı, ayrı yumurta ikizlerine göre 5-10 kat artmıştır (23).

Genetik: Klinik gözlem ve hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiler, genetik yapı ve inme arasındaki bağlantıyı henüz tam aydınlatacak ve tedaviye ışık tutacak düzeyde değildir. Ancak risk faktörü olarak genetik özelliklere, giderek daha çok önem verilmektedir. Genetik faktörlerin farklı mekanizmalarla etki gösterdiği ve özellikle aterotrombotik inmede rolü olduğu düşünülmektedir. Benzer riskli koşullara sahip bir topluluk üyelerinin ancak bazılarında hastalığın ortaya çıkması ya da aynı hastalıktaki kişilerin tedaviye verdikleri yanıtların çok değişik olması, genetik özellik farkları nedeniyle olabilir (19). İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar ateroskleroza ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür.

Kardiyoembolik ve nedeni belirlenemeyen inme gruplarında böyle bir korelasyon gözlenmemiştir (24).

Geçici iskemik atak: Geçici iskemik atak sonrası ilk 5 yılda inme riski %6.7'dir.

Değiştirilebilir Risk Faktörleri :

Hipertansiyon: İskemik ve hemorajik inme için en önemli risk faktörüdür. Büyük damar aterosklerozu, küçük damar oklüzyonu ve intraserebral hematoma yol açar. Uzun süreli antihipertansif tedaviyle, hem aterosklerozun yavaşlatıldığı, hem de araya giren diğer tetikleyici faktörlerin kontrol edildiği düşünülmektedir. 14 randomize çalışmanın meta-analizine göre diastolik kan basıncında 5.8 mmHg'lık bir düşme, inme riskini %42 oranında azaltmaktadır (25).

İnme insidansı, hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 160 mmHg, diastolik kan basıncı <90 mmHg), yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (19).

Sigara: Sigara, inme riski açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Miktarına göre değişmekle birlikte, inme riski içmeyenlerle karşılaştırıldığında 6 kat daha fazladır (19). Framingham kalp çalışmasında bu risk 1.8 olarak bulunmuş olup, bu risk sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir (26). Diğer tütün ürünlerine geçişin riski azaltmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Sigara dumanına maruz kalanlarda yapılan çalışmalarda da bu risk en az 1.2 olarak bulunmuştur.

Diabetes Mellitus: Diabetes Mellitus iskemik inme için bağımsız bir risk faktörüdür. İnme hastalarında olgu-kontrol çalışmaları ya da prospektif epidemiyolojik araştırmalarla rölatif riskin 1.8-6 kat arttığı görülmüştür. Büyük damar aterosklerozunu hızlandığı, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein

kolesterollerini üzerine olumsuz etkide bulunduğu ve hiperinsülinemi yoluyla aterosklerotik plağı büyüttüğü bilinmektedir. İnsülin bağımlı diyabetiklerde, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi diğer aterosklerotik risk faktörleri daha sık bulunur (19).

Diabetes Mellitus, özellikle büyük damar hastalıklarına bağı iskemik inmeler için bir risk faktörüdür, küçük damar hastalıklarına etkisi ise tartışmalıdır. Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında 2-4 kez daha fazla oranda inme görölmektedir.

Diyabetik hastalarda görölen inme, beyin damarlarındaki ateroskleroz ve kardiyak emboliye bağı olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle tip 2 diyabetiklerde, diyabete % 40–60 oranında hipertansiyon eşlik etmektedir. Diyabet ve hipertansiyon kombinasyonu da inmenin sıklığını artırmaktadır (27). Aterosklerozda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında, fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit hiperagregasyonu, trombositlerin tromboksan üretiminde artış, lipoprotein glukolizasyonu ve proteinüri sayılabilir. Kan basıncı, total kolesterol/HDL kolesterol oranı, trigliseridler, VLDL kolesterolü, ürik asit, sol ventrikül hipertrofisi, hematokrit ve kan fibrinojeni gibi diğer aterojenik risk faktörleri de, diyabetlilerde, diyabetli olmayanlara göre daha yüksek düzeydedir (28).

Diyabetin inme riskini artırması 2 şekilde açıklanmaktadır:

1- Diyabet; dislipidemi, insülin direnci, hiperkoagülabilité ve inflamasyona yol açar. Bu faktörler tek tek veya beraberce büyük damarlarda ateroskleroz oluşumunu artırır ve sonuçta iskemik inmeye yol açarlar.

2- Diyabet, oksidatif stresi ve serbest radikal oluşumunu arttırarak vasküler fonksiyonları bozmaktadır. Hiperglisemi ve insülin direnci, çok miktarda reaktif oksijen ürünü oluşumuna neden olur. Süperoksid anyonlar, peroksinitrit oluşumunu

ve sonuçta nitrik oksit salınımını artırır. Trombosit artışı ve migrasyonu ile birlikte, damar duvarında değişik yoğunlukta LDL kolesterol birikimi olur ve sonuçta damar tıkanıklıkları meydana gelir (29,30).

Kisella ve arkadaşları iskemik inmesi bulunan diyabetli hastalarda yapılan çalışmaların meta-analizinde, 65 yaşından önce görülen inme vakalarında diyabetin önemli bir risk faktörü olduğunu, diyabetli hastalarda daha şiddetli inme bulgularının bulunduğunu ve inme sonrası iyileşmenin daha kötü olduğunu bulmuşlardır (31).

1979'da National Diabetes Mellitus Data Group (NDDG), 1985 yılında WHO, 1997 yılında American Diabetes Association (ADA) ve European Diabetes Policy Group (EDPG) tarafından tanı göstergeleri gözden geçirilerek diyabet tanısında yeni kurallar geliştirilmiştir. Bunlara göre;

1- Günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma kan glukozunun > 200 mg/dl (11,1mmol/L) olması ve diyabetin poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi majör semptomlarının varlığı,

2- En az 8 saatlik açlığı takiben açlık kan glukozunun > 126 mg/dl (7.0 mmol/L) olması.

3- 75 gram glukoz ile yapılan Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile ikinci saat sonunda > 200 mg/dl olması koşulları aranmaktadır (32).

Açlık kan glukozu < 110 mg/dl normal, 110–126 mg /dl ise bozulmuş açlık glukozu olarak değerlendirilir ve bu durumda OGTT ile 2. saat kan glukozuna bakılır. Bu değer 140 mg/dl'den küçük olması normal, 140-200mg/dl arasında bozulmuş glukoz toleransı yorumlanır (33).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1999 yılında önerilen sınıflandırmaya göre:

1- Tip 1 Diabetes Mellitus

A. İmmun nedenli

B. İdiopatik

2- Tip 2 Diabetes Mellitus

A. Periferik insülin direnci ön planda

B. İnsülin sekresyonu yetmezliği ön planda

3- Diğer spesifik diyabet tipleri

4- Gestasyonel Diabetes Mellitus (32)

Tip 2 DM gelişiminden çeşitli faktörler sorumludur. Bu faktörler ;

I. Genetik faktörler (aile hikayesi)

II. Demografik özellikler (cins, yaş, etnik köken)

III. Alışkanlıklar ve yaşam tarzıyla ilişkili risk faktörleri (obezite, fiziksel aktivite eksikliği, diyet, stres)

IV. Metabolik belirteçler ve orta dereceli risk faktörleri

A. Bozulmuş glukoz toleransı

B. İnsülin direnci

C. Gebelikle ilişkili durumlar (gestasyonel diyabet, intrauterin malnütrisyon veya overnütrisyon) (34).

İnsülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabeti olan hastalar koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı açısından artmış risk altındadır. Bu

nedenle tip 2 diyabet önemli bir toplum sağlığı problemidir ve tip 2 diyabet taramaları çok önemlidir (35,36,37).

Kan şekeri kontrolünün inme riskini azaltma üzerindeki uzun dönem etkileri pek belirli değildir. Ancak hipertansiyonu olan diyabetiklerde, hipertansiyonun sıkı kontrolüyle, koroner arter hastalığı ve inme riski azalmıştır (19).

Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde ise, kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Gençlerdeki en önemli embolijenik kalp hastalıkları atriyal fibrilasyon ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenoz, kapak replazmanı ve bu hastalarda sık görülen infektif endokardit, tek başına ya da interseptal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale, kardiyak tümörler, mitral regürjitasyon, atriyal fibrilasyon ile birlikte olan mitral kapak prolapsusu, Libman-Sack endokarditi, dilate kardiyomyopati'dir. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardiyomemboli sebebi myokard infarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiyojenik emboli riski nonvalvüler atriyal fibrilasyondur. Yaş arttıkça görülme sıklığı da artar. Nonvalvüler atriyal fibrilasyonda yıllık inme görülme hızı ortalama %3-5 olup, daha önce geçirilen geçici iskemik atak veya inme, hipertansiyon, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, diyabet ve kadın olmak bu riski arttırmaktadır (20).

Hiperlipidemi: Serum lipid bozukluklarının koroner arter hastalığıyla olan ilişkisi iyi bilindiği halde, inmeyle olan ilişkisi yakın zamana dek belirsiz kalmıştır. Mortaliteyi primer son nokta olarak alan ve fatal olmayan inme olgularını hesaba katmayan çalışmalar, kolesterol düzeyiyle inme arasında anlamlı bir ilişki kurmakta yetersiz kalmışlardır. Ancak sonuç olarak çalışmaların meta-analizine göre, statin grubu ilaçlarla (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri), inme riskinde %31'lik bir azalma meydana gelmektedir (19).

Alkol: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup, bu risk profili iskemik inme için "J" şeklinde kabul edilmektedir. Günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskinin azalttığı öne sürülmektedir. Fakat daha yüksek miktarlarda alkol, hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak riski arttırmaktadır(20). Fazla miktarda alkol tüketenlerin ayrıca hemorajik inme geçirme riski, içmeyenlere göre üç kat daha fazladır (19).

Fiziksel inaktivite: Fiziksel aktivite vücut ağırlığı, kan basıncı, serum kolesterolü, glukoz toleransı üzerine olumlu etkileriyle inme riskini azaltmada yarar sağlayabilir. Bu azalma ayrıca plazma fibrinojen düzeyinin azalması ve plazma HDL kolesterol seviyesinin artışına bağlı olabilir.

Obezite: Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar çıkmaktadır. Vücut kitle indeksinin (VKİ), 30 kg/m²'nin üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin, diğer risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1,75-2,37 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Obezite genellikle hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi ile birlikte olduğundan, inme için risk faktörü kabul edilir (19,20).

Asemptomatik karotis stenozu: %50'den fazla asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzerindeki erkeklerde %7-10, kadınlarda %5-7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral inme riski %1-2 olarak bulunmuştur. Özellikle stabil darlıklara göre, hızlı progresyon gösteren darlıklarda bu risk daha yüksektir (20). ACAS (Asymptomatic Carotis Atherosclerosis Study, 1995) çalışmasına göre; asemptomatik karotis stenozu olan hastalarda eğer darlık derecesi %60'tan daha ileriye, endarterektomi uygulanması halinde beş yıllık ipsilateral inme riskinde

%53 oranında rölatif risk azalması sağlanmaktadır. Mutlak risk azalması ise beş yıl için %5,9'dur. Sonuç olarak asemptomatik hastalarda karotis stenoza derecesi %60-99 düzeyinde ise endarterektomi yapılabilir. Cerrahinin morbidite ve mortalite riskinin %3'ten daha düşük olduğu merkezlerde, deneyimli cerrahlar tarafından yapılmasının ve en az 5 yıllık yaşam beklentisi olan hastaların seçilmesinin daha iyi olacağı belirtilmektedir (38).

Yeni (Potansiyel) Risk Faktörleri

Hiperhomosisteinemi: Artmış kan homosistein düzeyi, ateroskleroz ve tromboz için risk olabilir. Çalışmalarda inmeyle olan ilişkisi gösterilmiştir. Bir meta-analize göre, homosistein düzeyindeki 5  mol/L düzeyindeki artış, inme riskinin yükselmesine neden olmuştur (39).

 nflamasyon/ nfeksiyon: İskemik inmenin en önemli nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik lezyonlar en çok büyük ve orta çaplı arterlerin bifurkasyon bölgelerinde ve dal verdikleri noktalarda görülür. Ekstrakraniyal internal karotis ve vertebral arter en sık tutulan arterlerdir.

Aterosklerozun kronik bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmektedir.  nflamasyon süreciyle iskemik olaylar arasında ilişki vardır. Aterosklerozun belirgin olduğu bölgelerde ve aterom plağının gelişimi süresince, çeşitli uyarılar karşısında, endotel hücrelerinden; P-selektin, E-selektin, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) eksprese olur. Bunlar lökosit adezyonunu başlatır. Monositler ve T hücreleri, eksprese olan adezyon moleküllerine bağlanarak, damar hasarını artıracak sitokinleri ve proteolitik enzimleri sekrete ederler. Bu şekilde, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünde degradasyon meydana gelir ve plak rüptürü gerçekleşir.

İnflamasyon belirleyicileri (lökosit adezyon reseptörleri, sitokinler, aktive T hücreleri ve makrofajlar) semptomatik hastaların karotis endarterektomi materyallerinde saptanmış ve bunların akut inflamatuvar yanıtların plak destabilizasyonuna yol açtığına kanıtları olarak görülmüştür (19).

İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid A yüksek olarak bulunmaktadır (20). “CARE” çalışmasında aspirin ve ravastatinin CRP’yi düşürerek inme riskine azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (40). Aterosklerotik karotis plaklarında Chlamydia Pneumoniae isimli bakterinin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir (20).

Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer (Protein C ve S eksikliği, aktive protein C rezistansı, ATIII eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilirler. Fakat diğer risk faktörleri elimine edildiğinde, gerçek risk değerleri kuşkuludur. Bir diğer hiperkoagülabilité nedeni olan antifosfolipid antikor sendromu ile yapılan çalışmalarda farklı antikor izotipleri (IgG, IgM veya IgA) göz önüne alındığından, bu sendromunun da prevalansı ve inme riski tartışmalıdır. Yüksek doku plazminojen aktivatörü (tPA) , fibrin D-dimer, von Willebrand faktör ve faktör VIIIc’nin inme risk faktörü olduğuna ilişkin bazı çalışmalar bulunmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (20).

2.1.3. Etiyoloji ve Sınıflama:

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozun yanı sıra, ikincil koruma açısından çok önemlidir. Buna karşılık, klinik ve nöroradyolojik bulguların bazı iskemik inme alt gruplarında benzerlikler göstermesi nedeniyle, etyolojik sınıflandırma oldukça güçtür. Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) çalışmasında önerilen Bamford klinik klasifikasyonuna göre inmeli

olgular total anterior sirkülasyon infarktı (TACI), parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PACI), posterior sirkülasyon infarktı (POCI), laküner infarkt (LACI) olmak üzere 4 ana grupta toplanmıştır (Tablo1). Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), ekstrakraniyal damar doppler ultrasonografi, anjiyografi, transtorasik ve transözofagial ekokardiyografi (TTE, TEE) ile inceleme yöntemlerine dayalı etyolojik sınıflama zaman alıcı ve pahalıdır. Bütün incelemeler tamamlandığı halde etyolojisi belirlenemeyen olguların oranı %20-%40 arasında değişmektedir. Bamford ve arkadaşlarının tanımladığı OCSP klinik sınıflaması ile henüz BT ve MRG normal iken bile olgular klinik olarak değerlendirilebilmektedir. Bu klinik sınıflama, akut dönemde maksimum defisit bulguları göz önüne alınarak, görüntüleme özelliklerinden bağımsız olarak yapılır (41,42).

Tablo 1: Bamford ve Arkadaşlarına Göre Serebral İnfarkt Alt Gruplarının Sınıflandırılması

1	Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI)
2	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI)
3	Laküner infarktlar (LACI)
4	Posterior sirkülasyon infarktları (POCI)

1993 yılında yayınlanan TOAST ‘Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment’ çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verdiği için günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo2). İskemik inme klinik alt gruplarının belirlenmesi, inme tedavi stratejilerinin seçimi, erken ve geç dönem prognoz hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Özellikle tedavinin risk ve yararı arasındaki denge, iskemik inme alt gruplarında ayrı özellikler taşır (43).

Tablo 2:1993 yılında yapılan TOAST sınıflamasında iskemik infarktlar etyolojiye göre 4 gruba ayrılmıştır.

1	Geniş arter ateroskleroza
2	Kardioembolizm
3	Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt)
4	Diğer belirlenen etyolojiler
5	Neden saptanamayanlar

Geniş Arter Ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu alt grup, özellikle ekstrakraniyal ve daha nadir olmak üzere intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde, yıllar içerisinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonlarının bozulmasıyla ortaya çıkan trombozlara bağlı olarak gelişir. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarın stenozu veya oklüzyonuna yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla, daha distal sınır bölgelerde (watershed area) infarktlara da yol açabilir. Bu mekanizmada, proksimal arterin %70-80 ve üzerindeki darlıkları söz konusudur. Ayrıca aterotrombotik lezyondan kopan trombosit, kolesterol gibi bazı parçaların arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkaması mümkündür. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde, özgeçmişte sıklıkla ,15 dakika ile 1 saat arasında süren geçici iskemik ataklar bulunur. Muayenede karotis üfürümü alınması önemlidir. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inme bilgisayarlı beyin tomografisi ve kraniyal manyetik rezonansta, bir arter alanına uyan 1.5 cm.'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda ise sınır bölge infarktları göze çarpar.

Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluşturan kardiyoembolizmde arteriyel oklüzyonun sebebi, kalpten kaynaklanan embolilerdir. Emboliye yol açan kalp hastalıkları, "yüksek riskli ve "orta riskli" olmak üzere alt gruplara ayrılır. "Orta riskli hastalıklarda , diğer inme nedenleri bulunmazsa, "olası" kardiyoembolik inme tanısı konabilir. Başlıca klinik özellikler, ani gelişen, bazen bilinç bozukluğunun eşlik ettiği inmelerdir. Sıklıkla epileptik nöbetler, başlangıçta inme ile birliktelik gösterir. Akyol ve arkadaşları, 2231 hastada yaptıkları bir Türk çok merkezli inme çalışmasında olguların %5.02'sinde epileptik nöbet saptamışlardır (44). Bazı vakalarda, ilerleyen saatlerde nörolojik defisitte hızlı düzelmeler gözlenir. BT veya MR'da geniş arter aterosklerozunda olduğu gibi, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görülmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda geniş arter aterosklerozu ayırt edilmelidir.

Yüksek Riskli Nedenler

- * Mekanik protez kapak
- * Atriyal fibrilasyonlu mitral stenoz
- * Atriyal fibrilasyon
- * Sol Atriyum / Atriyal apendikte trombüs
- * Hasta sinüs sendromu
- * Yeni myokard infarktı (<4 hafta)
- * Sol ventrikülde trombüs
- * Dilate kardiyomyopati
- * Akinetik sol ventriküler segment
- * Atriyal miksoma
- * Enfektif endokardit

Orta Riskli Nedenler

- * Mitral valv prolapsusu
- * Mitral annulus kalsifikasyonu
- * Atriyal fibrilasyonsuz mitral darlık
- * Sol atriyal türbülans
- * Atriyal septal anevrizma
- * Patent foramen ovale
- * Atriyal flutter
- * MI (>4 hafta <6ay)
- * Biyoprotez kalp kapağı
- * Nonbakteriel trombüs
- * Konjestif kalp yetmezliği
- * Hipokinetik sol ventrikül

Küçük damar oklüzyonu (Laküner infarktlar): Genellikle, hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkan bu inme tipi, tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur. Bu hastalık için karakteristik klinik sendromların (saf motor, saf duysal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi) ve nöroradyolojik olarak 1.5 cm.'den küçük infarktların gözlenmesi ile tanı koyulur.

Diğer belirlenen etyolojiler: Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskülitleri, serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hatalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve disseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar.

Neden saptanamayanlar: Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır (20).

2.2. İNSÜLİN DİRENCİ

2.2.1.İnsülinin Özellikleri:

Pankreasın endokrin fonksiyonları spesifik hücre gruplarının sekresyonları aracılığı ile yürütülür. Bunlar:

- A (alfa); Glukagon
- B (beta); İnsülin, proinsülin, C-peptid
- C (delta); Somatostatin
- D (PP); Pankreatik polipeptid salgılar.

İnsan insülini 5808 kD molekül ağırlıklı ve 51 aminoasitten oluşan heterodimerik yapıda bir hormondur. İnsülin molekülü yapısında, üç disülfid bağı ile birbirine bağlanmış olan A ve B zincirleri bulunmakta, A zinciri 21 ve B zinciri ise 30

aminoasit içermektedir. İnsülin pankreas adacıklarındaki beta hücrelerinde proinsülin olarak sentezlenmektedir. Proinsülinin yapısında B zincirinin karboksil ucu, A zincirinin amino ucu ile bir ara protein olan C-peptid aracılığı ile bağlanmış durumdadır. Proinsülin molekülü sekresyon granüllerinde insülin ve C-peptide parçalanmakta, olgunlaşmış granüllerde proinsülin ve parçalanma ürünleri ancak çok düşük oranlarda (%1-2) bulunmaktadır. Granüllerden insülin salınırken, eşit molar miktarlarda C-peptid salınımı da gerçekleşmektedir. İnsülin periferik kanda monomer şeklinde yer almakta ve pankreastan günde yaklaşık 40-50 ünite salgılanmaktadır. İnsülin salınımının en potent uyarıcı glukozdur. İnsülin salınımının diğer uyarıcıları ise sırayla mannoz, lösin, vagal uyarı, sulfanüreler, enterik hormonlar (kolesistokinin, sekretin, gastrin), beta-adrenerjik uyarı ve arjinindir. İnsülin salınımının inhibitörleri arasında ise alfa adrenerjik uyarı, somatostatin, diazoksit, fenitoin, kolşisin ve vinblastin yer alır (45).

2.2.2. İnsülin Etkileri:

1. Karbonhidrat metabolizması:

- Kan glukoz seviyesini azaltmaya yönelik etkir.

- a) Glikojen sentezini artırır
- b) Glikojen yıkımını azaltır.
- c) Glikolizi artırır.
- d) Glukoneogenezi azaltır.

- Kas dokusunda glukoz transportunu artırır, glikojen sentetaz aktivitesini artırır, glikojen fosforilaz seviyesini ise azaltır.

2. Yağ metabolizması:

- a) Trigliserid, VLDL ve LDL kolesterol sentezini artırır.

b) Yağ dokusunda lipoprotein lipazı aktive eder, serbest yağ asitlerinin adipoz dokuya absorpsiyonunu artırır, lipolizi inhibe eder.

c) İnsülin eksikliğinde yağ dokusu azalır.

3. Protein metabolizması: Protein sentezini ve aminoasit transportunu artırır.

4. Ketojenезisi azaltır. Eksikliğinde keton cisimciklerinin sentezi artar (45).

2.2.3. İnsülin Direncinin Tanımı:

İnsülin direnci ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından Sendrom X olarak adlandırılmış ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olarak benimsenmiştir (45). İnsülin direnci, insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Normalde insülin hepatik glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılamakta, periferik dokularda glukozun ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlamaktadır. İnsülin direncinde, insülinin periferik etkileri azalarak hepatik glukoz yapımı artmaktadır. Kas ve yağ dokusunda insülin aracılığı ile gerçekleşen glukoz alımı azalır ve hiperglisemi gelişmektedir. Hiperglisemi nedeniyle beta hücrelerinden sürekli olarak insülin salgılanarak bu durum kompanse edilmeye çalışılmakta, sonuçta normoglisemi sağlanabilirken, insülin düzeylerinde de normale göre 1–2 kat artış oluşmaktadır. İnsülin direnci, tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal oral glukoz tolerans testine (OGTT) sahip bireylerin %25'inde, esansiyel hipertansiyonlu hastaların da %50-60'ında saptanmaktadır (46).

İnsülin Direnci Sıklığı;

- Normal OGTT' li sağlıklılarda % 25
- Esansiyel hipertansiyonu olanlarda % 50
- Bozulmuş glukoz tolerans olanlarda % 59
- Obez bireylerde % 80
- Tip 2 diyabetiklerde % 88 (47).

İnsülin aracılığı ile olan glukoz metabolizmasında bozukluk veya insülin direnci, iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer olmak üzere başlıca üç dokuda oluşmaktadır.

2.2.4. İskelet Kasında İnsülin Direnci

İskelet kası tüm glukoz tutulumunun %80-90'ından sorumludur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki tip 2 diyabetik hastalarda normal kişilerle kıyaslandığı zaman iskelet kasında insülinle uyarılmış glukoz transportu belirgin olarak azalmıştır (48). Glukoz metabolizmasının en büyük kısmı glukozun, glukojen olarak kas dokusunda depolanmasıdır. Tip 2 diyabetiklerde ve obez bireylerde kas glukojen depolanması normallere kıyasla % 50 daha azdır. Tip 2 diyabetiklerde ve obez bireylerde normallerle kıyaslandığı zaman kas glukojen sentaz aktivitesi azalmıştır. Bu nedenle kaslarda glukojen depolanması bozulmuştur. Obezlerde, özellikle visseral obezitede, artmış yağ dokusu, tümör nekrozis faktör (TNF- α) ve lipolizin artması nedeniyle (insülin yağ dokusuna etki edememesi nedeniyle) trigliserid dönüşümü olamamakta ve lipoprotein lipaz aktivitesinin de azalması nedeniyle serbest yağ asitleri portal vende çoğalmaktadır. Serbest yağ asitlerinin portal vende artması, kas insülin direncinde çekirdek rol oynamaktadır. Kas hücre içi serbest glukozu artar. Fazla miktardaki serbest glukoz insülinin kas içerisindeki

etkisini baskılamaktadır. Serbest yağ asitlerinin de artması ile kas hücresinde glukozun kullanımı daha da azalmakta ve hiperglisemiye, glukoz ve beta hücresinde insülin salınmasının azalmasına ve tip 2 diyabetin gelişmesine sebep olmaktadır (48).

2.2.5. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Normal bireylerde insülin, yağ dokusunda trigliseridlerin serbest yağ asitleri ve gliserole parçalanmasına sebep olan hormon sensitif lipaz aktivitesini baskılar. Yani normal bireylerde insülin, yağ dokusunda lipolizi engellemekte ve lipogenezi artırmaktadır. Tip 2 diyabetiklerde ve obezlerde, özellikle abdomende artmış yağ dokusundaki insülin direnci nedeniyle lipoliz artmış, lipogenez azalmıştır. Azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi sonucu ortaya çıkan serbest yağ asitleri portal vende çoğalır ve karaciğer, kas ve yağ dokusunda insülin direncine neden olur (48).

2.2 6. Karaciğerde İnsülin Direnci

Tip 2 diyabet ve obez kişilerde karaciğer insüline karşı dirençlidir. Normal fizyolojik koşullarda insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe eder ve glukoz üretimini baskılar. Tip 2 diyabetik hastalarda, açlık hiperglisemisinin nedeni insülin direnci nedeniyle karaciğerde glukoneogenez ve glukojenolizin inhibe olamamasına bağlı, karaciğer glukoz atılımında artış olmasıdır (48).

2.2.7. İnsülin Direnci Gelişimine Etkiyen Faktörler:

İnsulin direnci gelişiminde birçok faktör rol oynar (Tablo 3). Tabloda yer alan faktörlerin yanında son dönemlerde stresin indüklediği insülin direncine karşı ilgi artmaktadır. Güncel çalışmalarda stresin indüklediği insülin rezistansının insülin ile

tedavisinin mekanizması üzerine odaklanılmıştır(49). Serebral iskemik inmenin akut dönemi de bir stres nedeni olarak insulin resistansının gelişimine neden olabilir.

Tablo 3: İnsülin Direncine Yol Açan Faktörler

- 1.Genetik zemin (insülin reseptörü, glukoz transporter ve insülin sinyal proteinleri gibi nadir mutasyonlar ve daha sık olarak bilinmeyen mutasyonlar)
2. Fetal malnütrisyon (fetusun gelişemediği durumlarda doğumdan sonra anne tarafından bebeğin aşırı beslenmesine bağlı santral obezite, insülin rezistansı, tip 2 diyabet meydana gelebilir)
3. Fiziksel inaktivite
4. Sigara kullanımı
5. Artmış vücut ağırlığı ve yağ kitlesi,santral obezite
6. Visseral vücut yağ dağılımı
7. Serbest yağ asitleri
8. Hiperglisemi (glukoz toksisitesi)
9. Beslenme şekli (aşırı yağ alımı)
10. İlaçlar (glukokortikoidler, nikotinik asit)
- 11.Kontrregülatuar hormonlar (glukagon, glukokortikoidler, katekolaminler, büyüme hormonu)
12. Gebelik
13. Endokrin bozukluklar (Cushing sendromu, akromegali)

2.2.8. İnsülin Direncinin Klinik Önemi:

İnsülin direncini oluşturan glukoz metabolizma bozukluğu, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve diğerleri Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yayınlanan *The Adult Treatment Panel III* (ATP III) raporunda Metabolik Sendrom , American College of Endocrinology tarafından İnsülin Resistans Sendromu (IRS) olarak adlandırılmıştır. ATP III tarafından metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık ile sonuçlanacağı ve çoğunluğunun Tip 2 diyabet gelişme riski taşıdığı ileri sürülmüştür. Bunun yanında tip 2 diyabet geliştikten sonra kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (50).

Yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetin ortaya çıkışından 1-2 dekad öncesinde ve tip2 diyabetin erken evrelerinde obez, hipertansif ve polikistik over sendromlu bireylerde insülin direnci olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci kompanzatuvar hiperinsülinemiye öncülük etmektedir. Hiperinsülineminin, kompanzasyonda yetersiz kaldığı durumlarda, postprandial hiperglisemi ve hiperlipidemi, parsiyel yükselmiş serbest yağ asitleri ve hipertrigliseridemi görülmektedir (51,52). Ayrıca insülin direnci mortalite ve morbiditenin dünyada en yaygın sebebi olan kardiyovasküler hastalıklara sebep olan sık görülen metabolik bir anormalliktir (53).

Altmışlı yıllarda insülin rezistans sendromunun (sıklıkla sendrom X ve metabolik sendrom olarak da tanımlanan) tanımlanmasında diyabetiklerdeki hiperinsülinemi gösterilmiş, hipertrigliseridemi ve koroner arter hastalıkları ile ilişkisi ortaya konmuştur (54). Yine altmışlı yıllarda yapılan bir başka araştırmada hipertansiyonun genellikle hiperinsülinemi ile ilişkili olduğu saptanmış ve insülin rezistans sendromu ile komponentleri hakkında daha geniş bilgiye ulaşılmıştır (55). Yakın dönemde yapılan insülin rezistans ateroskleroz çalışması (IRAS) ile insülin

rezistansının ölçüsü ve ateroskleroz arasında net bir bağlantı ortaya konmuştur (56).

Özet olarak insülin direnci insüline cevap olarak ortaya çıkan, glukoz alım defekti değil aynı zamanda dislipidemi, hiperinsülinemi, obezite, hipertansiyon ve ateroskleroz ile ilişkili çok bileşenli bir sendromdur (57).

İnsülin direncinin varlığı ile kardiyovasküler hastalık, tromboza artmış yatkınlık, aterosklerotik plak rüptürü gibi komplike damar yaralanması arasında pozitif korelasyon vardır (51,52,58).

2.3. HEMOSTAZ

Hemostaz primer ve sekonder komponentlere ayrılmaktadır. Travma, cerrahi veya hastalık vasküler endotelial hattı yaraladığı zaman ve kan, subendotelial bağ dokusuna temas ettiği zaman hemostaz başlatılır. Yaralanma yerlerinde trombosit plak oluşum sürecine primer hemostaz adı verilir. Sekonder hemostaz fibrin oluşumu ile sonuçlanan plazma koagülasyon sistemi reaksiyonlarını içerir. Fibrin bağları primer hemostatik plağın güçlenmesini sağlar. Etkin primer hemostaz üç kritik olaya ihtiyaç gösterir; trombosit adhezyonu, granül salınımı ve trombosit agregasyonu. Yaralanmayı izleyen birkaç saniye içinde trombositler integrin ailesinin bir üyesi olan özgül bir trombosit kollajen reseptörü glikoprotein Ia/IIa aracılığı ile vasküler subendoteldeki kollajen fibrillere yapışır. Bu ilişki von Willebrand faktör tarafından stabilize edilir, bu da trombositlerin vasküler endotel içinde oluşan yüksek akım kuvvetlerine rağmen damar duvarına bağlı kalmasını sağlar. Von Willebrand faktör bu görevi trombosit reseptör bölgesi glikoprotein Ib/IX ile subendotelial kollajen fibriller arasında bir ilişki sağlayarak gerçekleştirir. Yapışan trombositlerden daha önce oluşmuş, granül içerikleri salınır (59).

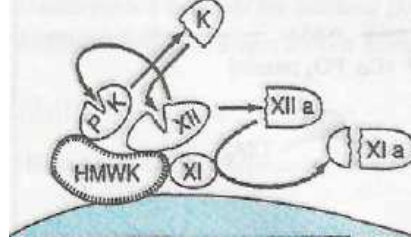
Trombosit aktivasyonunun hızı ve yaygınlığı çok iyi dengelenmiş bir mekanizma ile kontrol edilir. Tromboksan A₂ (TXA₂), trombositin bir araşidonik asit ürünü olup trombosit aktivasyonunu ve sekresyonunu stimule eder. Zıt olarak, prostasiklin araşidonik asit metabolizmasının bir endotel hücresi ürünü olup, trombosit içi siklik adenozin monofosfat düzeylerini yükselterek trombosit aktivasyonunu inhibe eder.

Aktivasyonu takiben, trombositler granül içeriklerini plazmaya salarlar. Lizozomlardan endoglukozidazlar ve heparin parçalayan bir enzim; dens granüllerden kalsiyum, serotonin ve adenozin di-fosfat (ADP) ve a granüllerden ise von Willebrand faktör, fibronektin, trombospondin, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve bir heparin nötralize edici proteini (trombosit faktör 4) içeren birçok protein salınır. Salınan ADP pürinerjik reseptörlere bağlandığı zaman, glikoprotein IIb/IIIa kompleksini fibrinojene, yapışkan trombositleri ise hemostatik plağa bağlayacak şekilde şekil değişikliğine uğratar.

Primer hemostatik plak oluştuğu zaman, plazma koagülasyon proteinleri sekonder hemostazı başlatacak şekilde aktive olurlar. Koagülasyon şeması küçük bir miktarda plazma fibrinojenini fibrine çevirecek yeterlilikte trombinin üretimi ile sonuçlanan bir seri reaksiyona ayrılır. Reaksiyonlardan her biri yüzeye bağlanan kompleks oluşumuna ve sınırlı proteoliz ile inaktif prekürsör proteinlerin aktif proteazlara dönüşümüne ihtiyaç gösterir ve her biri plazma ve hücrel kofaktörler ile kalsiyum tarafından düzenlenir.

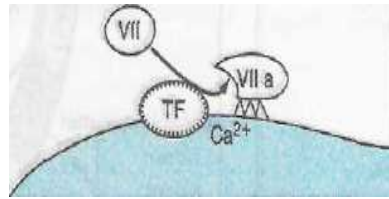
Reaksiyon 1, koagülasyonun kontakt veya intrinsik fazı olup, üç plazma proteini, (Hageman faktör (faktör XII), yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) ve prekallikrein) vasküler subendotelyal kollajen üzerinde bir kompleks oluşturur. Faktör

XII aktif bir proteaz olan Faktör XIIa'ya dönüşür. Bu da prekallikreini kallikreine, faktör XI'i faktör XIa'ya aktive eder (Şekil 1).



Şekil 1.Reaksiyon 1

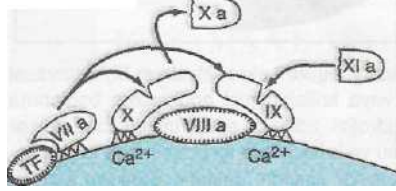
Reaksiyon 2 , faktör VII'nin bir proteaza aktivasyonu ile koagülasyonu başlatan ikinci yolu sağlar. Bu ekstrinsik veya doku faktörü ilişkili yol olup, faktör VII, kalsiyum ve hücre membranlarında bulunan ve hücresel hasarla salınan bir lipoprotein olan doku faktörü arasında bir kompleks oluşur. Doku faktörü-VII yolu devamlı olarak aktiftir ve bazal koagülasyona ana bir katkı sağlar. Faktör VII ve diğer üç koagülasyon proteini faktör II (protrombin), IX ve X biyolojik aktivite için kalsiyum ve vitamin K'ya ihtiyaç gösterir. Bu proteinler karaciğerde sentez edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Reaksiyon 2

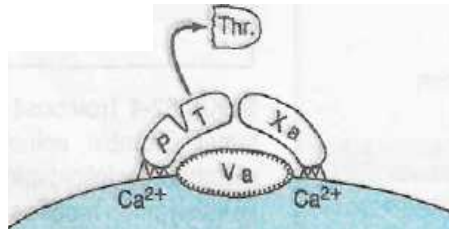
Reaksiyon 3'te, faktör X daha önceki iki reaksiyonda oluşturulan proteazlar tarafından aktive edilir. Reaksiyonlardan birinde, faktör VIII, IX ve X arasında kalsiyum ve lipid bağımlı kompleks oluşur. Bu kompleks içinde faktör XIa tarafından faktör IXa'ya çevrilen faktör IX, intrinsik yoldan üretilir (reaksiyon 1). Ondan sonra faktör X, faktör VIII ile yakın bir ilişki içinde faktör IXa'dan aktive

edilir. Alternatif olarak, gerek faktör IX, gerekse X ekstrinsik yoldan üretilen faktör VIIa aracılığı ile daha direkt olarak aktive edilebilir (reaksiyon 2). Faktör IX ve X'un aktivasyonu intrinsik ve ekstrinsik koagülasyon yolları arasında bir bağlantı sağlar (Şekil 3).



Şekil 3. Reaksiyon 3

Reaksiyon 4, son basamak olup, faktör V, kalsiyum ve fosfolipid varlığında protrombini trombine çevirir. Protrombin dönüşümü, değişik doğal ve suni fosfolipidden zengin yüzeylerde oluşabildiği halde, aktive trombosit veya endotel hücreleri yüzeyinde birkaç bin kat daha hızlıdır. Trombin hemostazda çok yönlü fonksiyonlara sahiptir. Hemostazda ana rolü fibrinojenin fibrine dönüşümü olup, ayrıca faktör V, VIII, XIII'ü aktive ve trombosit agregasyon ve sekresyonunu stimüle eder. Fibrinojenin a ve b zincirlerinden fibrinopeptit A ve B 'nin salınımını takiben fibrin monomeri olarak adlandırılan ve çözünmez jel şeklinde polimerize olan modifiye molekül meydana gelir. Daha sonra fibrin polimeri bir plazma transglutaminazı olan faktör XIIIa tarafından çapraz bağlanma ile stabilize edilir (Şekil 4).



Şekil 4. Reaksiyon 4

Pıhtı lizisi ve damar tamiri, kusursuz hemostatik plağın oluşmasından hemen sonra başlar. Fibrinolitik sistemin üç potansiyel aktivatörü vardır: Hageman faktör parçaları, üriner plazminojen aktivatör (uPA) veya ürokinaz ve doku plazminojen aktivatörü (tPA). Esas fizyolojik aktivatörler tPA ve uPA olup, endotel hücrelerinden diffüz olarak salınır ve fibrin pıhtısı içerisinde yer alan plazminojeni plazmine çevirir. Plazmin fibrin polimerlerini monosit-makrofaj sistemi tarafından temizlenecek şekilde küçük parçalara ayırır. Plazmin fibrinojeni de degrade edebildiği halde bu reaksiyon lokalize kalır. Çünkü (1) tPA ve bazı uPA formları fibrin pıhtısı içinde olduğu zaman plazminojene karşı daha aktiftirler; (2) dolaşıma giren her plazmin α_2 -plazmin inhibitörüne hızla bağlanır ve nötralize edilir ve (3) endotel hücreleri tPA etkisini bloke eden bir plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) salgırlar (Şekil 5).

Kanın akışkanlığı, kan akımı, koagülasyon faktörlerinin yüzeylere yapışması ve oluşan pıhtı tarafından yakalanması ve plazmadaki çok sayıda inhibitör tarafından idame ettirilir. Antitrombin, protein C ve S ve doku faktörü yolu inhibitörü (TFPI), kanın akışkanlığını idame etmede önemli inhibitörlerdir.

Bu inhibitörler ayrı etki özelliklerine sahiptirler. Antitrombin, faktör VII haricindeki tüm serin proteazı koagülasyon faktörleri ile kompleksler oluşturur. Kompleks oluşum hızları heparin ve endotel hücrelerinin yüzeyinde yer alan heparin benzeri moleküller tarafından hızlandırılır. Heparinin antitrombin aktivitesini hızlandırabilme yeteneği antikoagülan etkisi için esastır. Protein C trombomodilin olarak adlandırılan bir endotel hücre proteinine bağlandıktan sonra trombin tarafından aktif proteaz haline çevrilir. Aktive protein C sınırlı proteolizle iki plazma kofaktörü V ve VIII'i inaktive ederek iki kritik koagülasyon reaksiyonunu yavaşlatır. Protein C endotel hücrelerinden tPA salınımını da stimüle eder. Protein C'nin inhibitör fonksiyonu protein S tarafından arttırılır. Antitrombin, protein C veya S'nin azalmış düzeyleri

veya bu moleküllerin disfonksiyonel formları hiperkoagulabl veya pretrombotik durumla sonuçlanır. Ek olarak, hiperkoagulabl duruma sebep olan özellikle yaygın kalıtsal bir defekt faktör V'in protein C inhibisyonuna dirençli bir formunun varlığıdır (faktör V Leiden) (59).

Protein-C: Plazma protein-C konsantrasyonu 4µg/mL'dir. Dolaşımda yarılanma ömrü 8-10 saat arası değişir. Yarılanma ömrü diğer K vitaminine bağlı prokoagülan proteinlerle karşılaştırıldığında kısmen kısadır (60).

Protein C aktivasyonu: Protein C; trombin dışında, faktör Xa, Russel's viper genomundan faktör X aktivatörü, ve Güney copperhead yılanından elde edilen protein C- aktive edici enzim ile aktive olur. Tüm bu aktivatörler protein C'yi aktif protein C'ye (APC) dönüştürürler. Trombin ile protein C aktivasyonu oldukça yavaştır. Vasküler endotelial hücre yüzeylerinde trombin reseptörleri bulunur. Bunlar trombinin protein C'yi aktive etme gücüne olumlu etkir (60).

APC antitrombotik ve antiinflamatuvar özellikleri olan serin proteazdır. APC faktör VIIIa ve Va'yı inaktive etme yolu ile faktör Xa ve trombin gibi iki anahtar enzim üretimini inhibe eder. Bu reaksiyonlar kalsiyum, anyonik membranlar ve protein S ile artar. APC aynı zamanda pıhtı lizisini artırır. Bu antitrombotik etkisine katkıda bulunuyor olabilir. Protein C'nin profibrinolitik etkisi APC'nin, tPA inhibitörü PAI-1'i, hem in vivo, hem in vitro nötralize etmesinin sonucu olabilir. APC'nin trombin üretimini inhibe edişinin indirekt bir sonucu olarak profibrinolitik aktivite göstermesi de olasıdır. Trombin, plazma karboksipeptidaz B'yi aktive ederken fibrinolizisi inhibe eder. Ayrıca trombin, protein S'in APC kofaktör etkisini inaktive eder (60).

Protein C yolu normal hemostazda düşük bazal seviyede aktiftir. APC düşük konsantrasyonlarda normalde plazmada bulunur. Protein C'nin aktivasyonu trombojenik uyarana karşı önemli fizyolojik savunma mekanizması olarak belirir.

Homozigot protein C eksikliği, nadir bir durum olup yenidoğan purpura fulminans ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile ilişkili olup tedavi edilmediğinde fatal seyirlidir. Heterozigot protein C eksikliği ise daha sık görülür. 1/200-1/300 arası değişen bir insidansla karşımıza çıkar ve venöz trombozis ile ilişkilidir. Protein C yolunun fizyolojik önemi taşıdığı 45 yaşın altında tekrarlayan venöz trombozlu kalıtsal trombofilialı seçili hastalarının tahminen %50'den fazlasında protein C yolunda sorunlar mevcuttur (60).

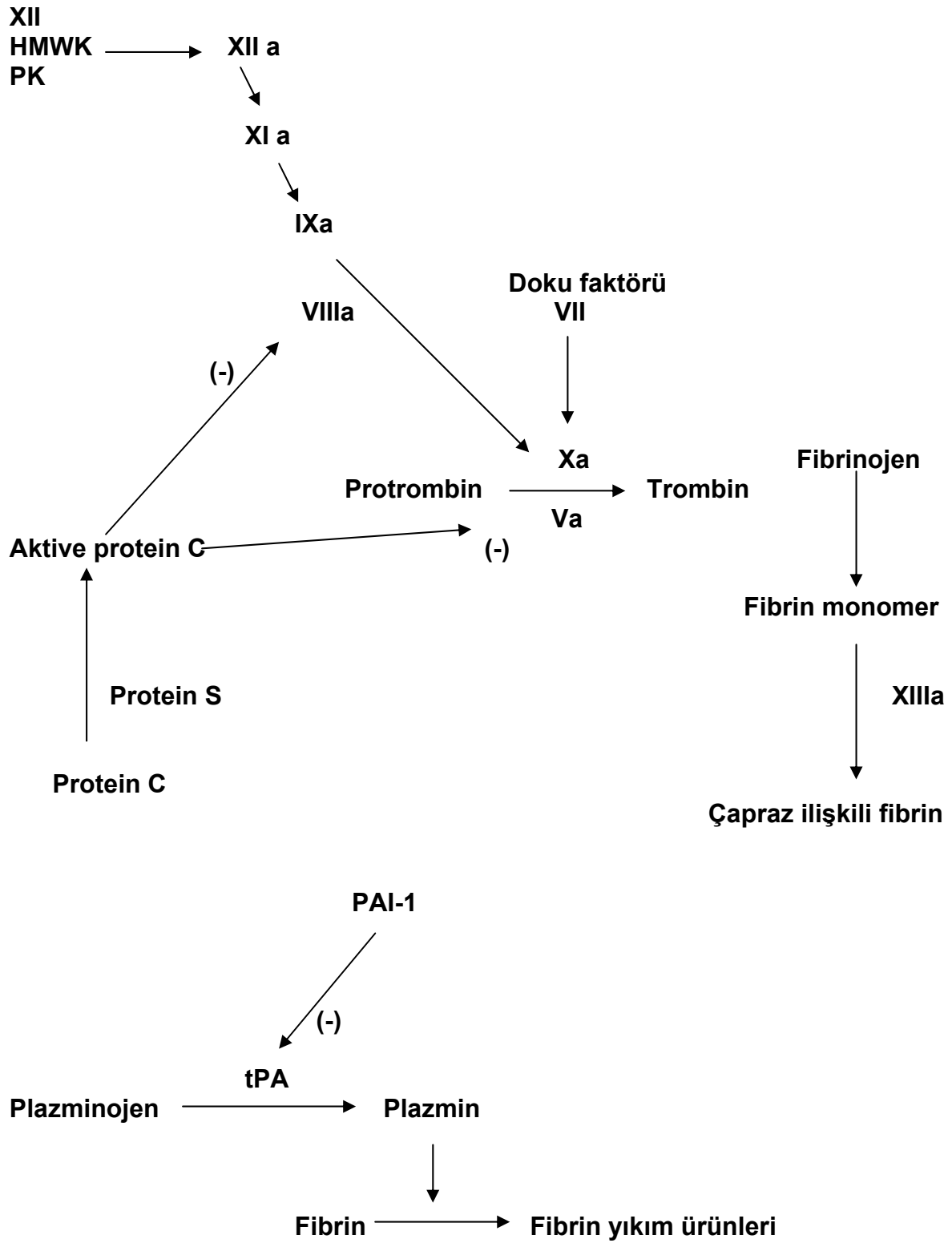
Protein S: Tek zimojen olmayan plazma proteindir. Normal bireylerde protein S düzeyi plazmada 20-25mikrogr/mL olup ve plazma yarılanma ömrü 42 saattir. Gebelikte ve oral kontraseptif kullananlarda protein S düzeyi azalır. Plazmada yaklaşık %60 kadarı C4b-binding proteine bağlıdır. Protein S hepatositler, endotelial hücreler ve nöral tümör hücrelerince sentezlenir (60).

Protein S, APC'nin faktör VIIIa ve Va'yı inhibe etmesini artırır. Bunu APC'nin membran bağlı kofaktörlere bağlanmasını arttırarak yapar. APC için bir kofaktör olmanın yanında protein S, protein C'den bağımsız olarak antikoagülan etki gösterir. Protein S'in bu etkisi, intrensek tenaz ve protrombinaz aktivitesinin in vitro direkt inhibisyonu ile olmaktadır. Bunun için protein S'nin fosfolipid ve koagülasyon faktörleri VIIIa, Xa ve Va ile direkt etkileşimi söz konusudur. Protein S intimal düz kas hücre proliferasyonuna katılarak arteriogenezis ve anjiyoplastide yer alabilir görüşü de öne sürülür (61).

Koagülasyon ve protein S, protein C: Koagülasyon sistemi doku hasarı sonrası kanamayı durdurmak için gerekli bir seri proteolitik reaksiyondan oluşur.

Koagölasyondaki iki önemli enzimatik kompleks; intrinsek faktörX-aktive edici kompleks ve protrombin aktive edici komplekstir. Bu kompleksler aynı zamanda intrinsek tenaz ve protrombinaz kompleks olarak adlandırılırlar. İntrensek tenaz komplekste faktör VIIIa, faktör X'u aktive eden faktör IXa için bir kofaktördür. İntrensek tenaz komplekste olduğu gibi faktör Va faktör Xa için kofaktördür. Faktör Xa protrombini trombine çevirir. Trombin koagölasyon kaskadında çözünür fibrinojeni fibrine çeviren son enzimdir. Bu süreçte fibrin monomerleri polimerize olur. Sonuçta fibrin polimerlerinden kurulu çözünmez ağ yığılımı oluşur (60).

Koagölasyon kaskadı vasküler hasarda kan kaybını önlemede önemlidir. Ancak tromboz gelişimini önlemede sıkı bir düzenleme gerektirir. Koagölasyonun regölasyonunda önemli bir basamak koagölasyon faktörleri Va, VIIIa'nın APC ile inaktivasyonudur. Negatif yüklü fosfolipid yüzeylere bağlanarak APC bu iki aktif kofaktörü proteolitik olarak ayırarak inhibisyonlarına yol açar. Faktör Va ve VIIIa inaktivasyonunda protein S, APC için kofaktör olarak işlev görür. Protein S, APC'nin fosfolipid yüzeye afinitesini arttırır, APC'nin aktif bölgesinin membran yüzeyine yaklaşmasını sağlar (61,62). Sonuçta daha etkin inhibisyonun gerçekleşmesine neden olur.



Şekil 5. Koagülasyon kaskadı

2.4. Koagülasyon, Trombosit Fonksiyonu ve Fibrinolizis ile İnsülin Rezistans Sendromu Arasındaki İlişki

2.4.1. Trombosit fonksiyonu ve insülin rezistansı:

Tip 2 diyabetli hastalarda trombosit aktivasyonunun arttığını gösteren kanıtlar; kanda çözünebilir CD40 ligandının konsantrasyonunda ve P-selektinde artış, trombositlerin spontan agregasyonu ve kanda ve idrarda tromboksan A2 konsantrasyonunun artışıdır (63,64,65). CD40 ligandı trombosit aktivasyonu sırasında salınır, trombosit agregatlarının stabilize eder ve inflamasyonu tetikler. P-selektinin platelet yüzeyindeki ekspresyonu, plateletlerin aktivasyonu sırasında meydana gelir ve P-selektin daha önce aktive olmuş trombositler tarafından kana salınır. Tromboksan A2 trombositler tarafından sentez edilip salınır. Tromboxan A2 trombosit aktivasyonunu ve vazokonstriksiyonu indükler. Sonuç olarak insülin direncinin olduğu durumlarda artmış trombosit aktivasyonu tromboz ve inflamasyonu tetikler (66).

İnsülin rezistansı trombozu başlatan trombositlerdeki fonksiyonel değişiklikler ile ilişkilidir. Diyabeti olan kişilerde dolaşımdaki trombositler, vasküler bir hasardan sonra adhere olmaya daha yatkındır. Çünkü glikoprotein Ib9'un yüzey ekspresyonu artmıştır ve kandaki vWF'ün aktivitesi ve konsantrasyonu yükselmiştir (67). Tip 2 diyabeti olan hastaların trombositlerinin reaktivitesi artmıştır (68). Bundan dolayı diyabetli hastalarda uyarı sonrası trombositlerin aktive olması daha güçlüdür. Sonuç olarak artmış trombosit reaktivitesi ve adheransı vasküler yaralanma sonrasında trombozu artırır (69).

Artmış trombosit reaktivasyonuna hipergliseminin de direk etkisi vardır (70). Hipergliseminin osmotik etkisi direk olarak trombosit reaktivasyonunu arttırabilir (70). Trombosit reaktivasyonunu arttıran bir diğer potansiyel mekanizma ise vasküler disfonksiyondur. İnsülin direnci olan hastalardaki azalmış vasküler endotelial prostasiklin ve nitrik oksit üretimi, trombositlerin aktivasyonunu arttırır (71).

2.4.2. Koagülasyon ve insülin direnci:

İnsülin direnci ve tip 2 diyabet, kanda koagülasyon faktörleri artışı ile ilişkilidir. Diyabeti olanlarda kandaki doku faktörünün konsantrasyonu fazladır (63). Koagülasyon faktörleri VII, IX ve von Willebrand faktörün artmış konsantrasyonu, metabolik sendromun anahtar sendromu olarak insülin direncine sahip, 60-79 yaş arası, Britanyalı erkeklerin %27'sinde görülmüştür (72). İnsülin direnci olan durumlarda ve tip 2 diyabette kanda ek koagülasyon faktörleri de artmıştır. Bunlar fibrinojen, faktör VIII, XII, XIII b alt ünitesidir (73,74,75).

Çevresel ve genetik faktörlerin de, insülin direnci gelişmesini ve koagülasyon faktörlerinin ekspresyonunu arttırabildiği gösterilmiştir (75). İnsülin direncinin sonucu olarak ortaya çıkan hiperinsülinemi, doku faktörünün ekspresyonunu arttırarak trombozu tetikler. Obez farelerde beyinde, kalpte, karaciğer, akciğer ve aortu da içeren arterlerin hücrelerinde doku faktörünün ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (76). Ek olarak zayıf farelerde insülin infüzyonu doku faktörünün ekspresyonunu arttırır. Framingham Offspring çalışmasında insülinin koagülasyon faktörlerinin sentezi ile pozitif korelasyonu gösterilmiştir (77). İnsülin rezistans ateroskleroz çalışması, fibrinojen ile insülin ve insülin prekürsörlerinin (proinsülin) konsantrasyonlarının korelasyonunu ortaya koymuştur (78). Bunlardan dolayı

insülin direnci, insülin ve insülin prekürsörlerinin koagülasyon faktörleri üzerine etkisi nedeni ile trombotik olayları indükler.

2.4.3. Fibrinoliz ve insülin direnci:

Normal fizyolojik durumlarda tromboz fibrinoliz tarafından dengelenir. Fibrinoliz “doku tipi” ve “ürokinaz tipi” olan plazminojen aktivatörleri tarafından başlatılır. Bu da inaktif plazminojenin plazmine dönüşmesini aktive eder. Endotelial hücreler doku tipi plazminojen aktivatörünün primer kaynağıdır (79). Plazmin nonspesifik bir proteinazdır. Fizyolojik koşullarda fibrini parçalar. Plazminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-1), plazminojen aktivatörlerinin primer fizyolojik inhibitörüdür, alfa2 antiplazmin ise plazminin primer fizyolojik inhibitörüdür ve fibrinolize yol açarlar (80,81).

İnsülin direnci, obezite ve tip 2 diyabette PAI-1’in kan konsantrasyonunda artışa sekonder olarak fibrinolitik sistem kapasitesi bozulmaktadır (82,83). İnsülin direnci ve artmış PAI-1 oluşumu arasında birçok patofizyolojik bağlantı tanımlanmıştır. Yağ dokudan PAI-1 salınımı, TGF-Beta ve TNF-Alfa gibi sitokinler tarafından arttırılır (84,85). Endotelial dokudan artmış PAI-1 salınımının İL-1 ve C-RP ile ilişkisi gösterilmiştir (85,86). Tip 2 diyabeti olan hastalarda bu sitokinlerin ve mediatörlerin kandaki konsantrasyonları artmıştır. Hem insülin hem de insülin benzeri büyüme faktörü tip 1, PAI-1 salınımını HepG2 (human hepatocellular liver carcinoma cell line) hücreleri aracılığı ile arttırır (87). İnsülin prekürsörleri olan proinsülin ve proinsülin yıkım ürünleri de bu şekilde etki eder (88,89,90).

Glukoz, serbest yağ asidi ve trigliseridlerin, insülin direnci olan hastalarda artmış konsantrasyonu in vitro koşullarda PAI-1 salınımını arttırır (91,92,93,94). Hiperglisemi ve hipertrigliseridemi ile indüklenmiş hiperinsülinemisi olan sağlıklı

insanlarda da PAI-1 konsantrasyonunun kanda arttığı gösterilmiştir (95). Hayvanlardaki laboratuvar deneyleri öglisemik durumlarda proinsülin ve insülin infüzyonu sonrasında kandaki PAI-1 konsantrasyonunun ve damar duvarındaki PAI-1 m-RNA ekspresyonunun arttığını göstermiştir (96). PAI-1 salınımının sağlıklı insanlarda vasküler yataklarda, ön kola lokal insülin infüzyonu sonrasında da arttığı gösterilmiştir (97).

PAI-1 insan adipoz dokusunda da üretilir ve obez olmayan insanlarda bile visseral yağ, kandaki PAI-1 konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisidir (98,99). Karaciğer yağlanması, artmış PAI-1 konsantrasyonunun diğer bir belirleyicisidir (100).

Özetle insülin direnci olanlarda, PAI-1 ekspresyonu artmıştır. Mekanizmalar multifaktöriyeldir. Bunlardan biri, artmış adipoz dokuda PAI-1 üretimi, diğeri PAI-1 üretimi üzerine sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin agonist etkisi bir diğeri ise hiperglisemi, hipertrigliseridemi ile kanda artmış yağ asitleri gibi metabolik anormalliklerin de sinerjistik ya da aditif etkisi ile insülin ve proinsülinin, PAI-1 ekspresyonu üzerinde direk etkisidir. Artmış PAI-1 ekspresyonu fibrinolizise ve tromboz üzerindeki fibrinolitik sisteme zarar verir ve artmış ve kalıcı trombozu tetikler.

Obeziteye, hipertansiyona, polikistik over sendromuna ve erken aşama tip 2 diyabete eşlik eden insülin direnci tromboza yakınlıkla karakterizedir. Koagülasyon faktörlerinin artmış konsantrasyonu ve aktivitesi, trombositlerin artmış aktivasyonu ve reaktivitesi ve bozulmuş fibrinolizis bunda etkilidir. İnsülin rezistansına bağlı olarak ortaya çıkan hiperinsülinemi, direk olarak tromboza yakınlığı stimüle eder. Hiperglisemi ve hiperlipidemi gibi metabolik anormallikler de buna additif ya da sinerjistik etki eder.

2.4.4. Protein C ve S ile insülin direnci:

Antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma mevcuttur. Ancak bir çalışmada insülin sensitivitesinin protein C ve protein S konsantrasyonları ile negatif ilişkisi gösterilmiştir (101). Her 2 protein de ayrıca PAI-1 aktivitesi ile ilişkilidir. Bu da insülin rezistansı olan durumlarda hipofibrinolizis ile sonuçlanan mekanizmayı açıklar.

2.5. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI:

Günümüzde radioimmünassay yönteminin gelişmesi ile daha hassas olarak ölçülebilen insülin ve C-peptid düzeyleri insülin direncinin kantitatif olarak ölçülebilmesine imkan sağlamıştır.

Çalışmalarda insülin direncini değerlendirmek için kullanılan testler şunlardır (102):

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin/glukoz-C-peptid oranları
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
4. İnsülin tolerans testi (ITT)
5. Homeostasis Model Assessment (HOMA)
6. Continous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
7. Minimal Model
8. Hiperinsülinemik- Öglisemik Klemp Testi (HECT)

Homeostasis Model Assessment (HOMA): Küçük çaplı çalışmalarda öglisemik klamp testi insülin direncini ölçmek için standart metoddur. Ancak

popölasyon çalışmalarında pratik olmaması, maliyetinin yüksek olması nedeniyle uygulanması zordur.

HOMA yöntemi, insülin direncinin kantitatif ölçümüne izin veren matematiksel bir işlem yardımı ile yapılmaktadır. Diğer testlerin aksine bazal insülin direncini vermektedir (103). İlk defa Matthews ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. HOMA formülü ile insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu hesaplanabilmektedir. HOMA formülü hesaplanması aşağıdaki gibi yapılmaktadır (104):

$$\text{İnsülin direnci (HOMA)} = [\text{açlık insülini } (\mu\text{U/ml}) \times \text{açlık glukozu (mmol/l)}] / 22.5$$

3. MATERYAL VE METOD

Ocak - Ağustos 2007 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji servisine yatırılan 40 akut serebral infarkt hastası ilk 24 saat içinde çalışmaya alındı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Akut inme kliniği olması
- Görüntülemelerde hemoraji bulguları olmaması
- İlk 24 saatte başvurmuş olması
- En az 8 saat aç olması.

Dışlama kriterleri;

- Diabetes Mellitusu olması
- Daha önceden geçirilmiş inme öyküsü olması
- Geçici iskemik atak öyküsü olması
- KC hastalığı olması
- Malignensi öyküsü olması
- Hematolojik hastalığı bulunması
- Çalışılacak koagülasyon parametrelerini etkilemesi söz konusu ilaç kullanımı (aspirin, antikoagülan, antiagregan) olması .

Hastaların başvuru anında nörolojik muayeneleri yapılarak, kraniyal BT veya kraniyal MRI ile tanısı konmuş ve uygun kriterleri karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. İskemik inme tanısını alan bu hastalara rutin fizik ve nörolojik muayene yapıldı ve akut inme şiddeti National Institute of Health strok skalası (NIHSS) ve Kanada strok skalaları (KSS) kullanılarak değerlendirildi (Ek-1 ve Ek-2). Serebral infarkt yeri belirlenerek ayrı bir parametre olarak çalışmada yer aldı. Hastaların inme risk faktörleri (cinsiyet, yaş, hipertansiyon, kardiyak aritmi, kardiyak yetmezlik)

açısından değerlendirilmek üzere kaydı yapıldı. İnsulin direncini etkilemesi dolayısıyla hastaların kilo ve boy ölçümleri yapılarak vct kitle indeksleri hesaplandı.

Hastalardan insulin direncini belirlemek amacıyla açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi çalışıldı. Laboratuar lmleri glukoz düzeyleri lmleri Abbott şirketi, Aeroset Sistem ve Architect c8000 Sistem, insülin seviyesi lmleri Bio-DPC şirketinin immulite 2000 cihazında, chemilumescient immunometric assay yöntemi ile değerlendirildi. İnsülin direncini hesaplamak için HOMA yöntemi kullanıldı. HOMA sonucu 2,7 değerinin üzerinde olan hastalarda insülin direnci olduğu kabul edildi (48). Hastalarımızın insülin direnci olan ve insülin direnci olmayan, benzer iskemik inme risk faktörleri mevcut iki grup olması hedeflendi. Koagülasyon faktörleri için ise bu hastalardan alınan kan örnekleri bekletilmeden 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası fibrinojen çalışıldı. Aynı kan örnekleri eş zamanlı Antitrombin III, protein C, protein S, aktive protein C rezistansı, von Willebrand faktör çalışılması amacıyla santrifüj sonrası serum ve plazmaları analiz edilinceye kadar -80 derecede saklandı. Koagülasyon parametrelerinden Antitrombin III, Protein C, Protein S , Mega Tıp şirketi "IL ACL Advance " koagülasyon cihazında kromotojenik yöntem ile, vWF, Fibrinojen ve aktive prtotein C rezistansı aynı cihazda klorometrik yöntem ile çalışıldı.

İnsulin direnci olan ve olmayan akut iskemik inmeli hastalarda koagülasyon parametreleri üzerinden faklılık olup olmadığı ve bunun iskemik inme şiddetini gösteren NIHSS ve KSS değerleri ile korelasyonu incelendi.

İstatistiksel analiz:

SPSS 13.0 istatistiksel analizde kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak belirlendi. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak verildi. Sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve student's t testi yapıldı. İnsulin direnci olan ve olmayan inme hastalarının kategorik değerlerinin analizinde ki kare testleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlara Spearman testi , normal dağılıma uyanlara ise Pearson korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 40 hastanın, 13'ü kadın (%32.5), 27'si erkekti (%67.5). Yaşları 55-85 (ortalama 72.2 ± 7.56) arasında idi. Hastalarımızın %62.5'inde (25 hasta) insülin direnci izlenirken, %37'sinde (15 hasta) insülin direnci saptanmadı. İnsülin direnci olan ve olmayan hastalarımız karşılaştırıldığında cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, kardiyak hastalık, aritmi gibi risk faktörleri ve lokalizasyon ve etyoloji açısından anlamlı farklılık yoktu ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Tablo-4: İnsülin direnci olan ve olmayan hastalarda demografik ve inme risk faktörleri				
		İnsülin direnci olanlar (n=25)	İnsülin direnci olmayanlar (n=15)	p değeri
Yaş		71.3 ± 8.1	73.7±6.3	0.32
Cinsiyet	Erkek	17(%63)	10 (%37)	1
	Kadın	8 (%61.5)	5 (%38.5)	
Kilo		73.5±7.9	69.8±10.7	0.223
Vücut kitle indeksi		25.65±2.38	24.4±2.5	0.136
Hiperlipidemi		11 (%64.7)	6 (%35.3)	0.8
Hipertansiyon		18 (%60)	12 (%40)	0.43
Kardiyak hastalık		2 (%50)	2 (%50)	0.58
İnme süresi		11.6±7.6	10.5±8.6	0.82
Klinik sınıflama	TACI	1 (%25)	3 (%75)	0.14
	PACI	18 (% 69.2)	8 (%30.8)	0.23
	POCI	3 (%60)	2 (%40)	0.9
	LACI	3(%60)	2 (%40)	0.9
Hemisfer	Sağ	14 (%66.7)	7 (%33.3)	0.56
	Sol	11(%57.9)	8 (%42.1)	
Lokalizasyon	Kortikal	19 (%57.6)	14 (%42.4)	0.22
	Subkortikal	6 (%85.7)	1 (%14.3)	
Etyoloji	Kardiyoembolik	0	0	1
	Büyük damar hastalığı	4 (%66.7)	2 (%33.3)	
	Küçük damar hastalığı	21 (%61.8)	13 (%38.2)	

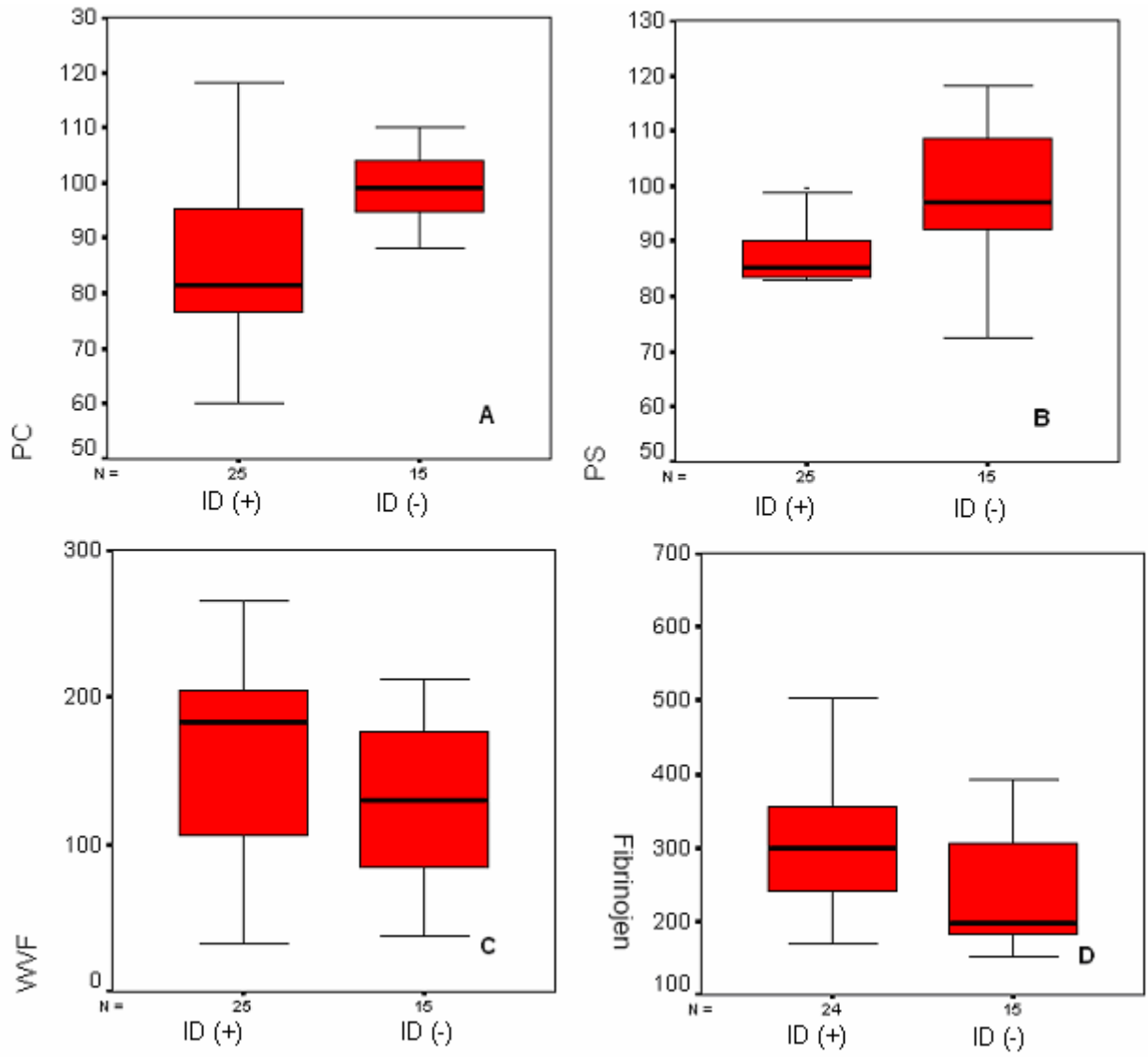
İnsülin direnci olan ve olmayan akut iskemik inmeli hastalarımızda, inme şiddeti ve çalışılan koagülasyon parametreleri açısından farklılık olup olmadığı

student's t testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık sadece protein C ve protein S değerleri açısından iki grup arasında saptandı ($p<0,05$) (Tablo5) .

Tablo-5:İnsülin direnci olan ve olmayan hastalarda koagülasyon parametreleri ve inme şiddeti

	İnsülin direnci olan	İnsülin direnci olmayan	CI		P
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD			
Fibrinojen	299.4 $\pm$ 85.6	256.4 $\pm$ 127	-25.9	111.8	0.2
vWF	156.6 $\pm$ 68.2	130.2 $\pm$ 55.5	-15.9	68.5	0.2
Protein C	84.7 $\pm$ 13.8	98.6 $\pm$ 8.6	-21.9	-5.8	0.0
Protein S	84.3 $\pm$ 12.12	97.6 $\pm$ 15.5	-22.2	-4.4	0.004
aPCR	2.4 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.9	-0.2	0.81	0.2
ATIII	81.3 $\pm$ 24.6	71.2 $\pm$ 15.7	-8.5	28.6	0.27
NIHSS	8.4 $\pm$ 5.2	10.9 $\pm$ 7.4	-6.5	1.5	0.21
KSS	7.5 $\pm$ 2.6	6.4 $\pm$ 3.4	-0.8	3.04	0.26

(vWF: Von Willwebrand faktör, aPCR: aktive protein C rezistansı, ATIII: Antitrombin III, NIHSS: National Institute of Health strok skalası, KSS: Kanada strok skalası.)

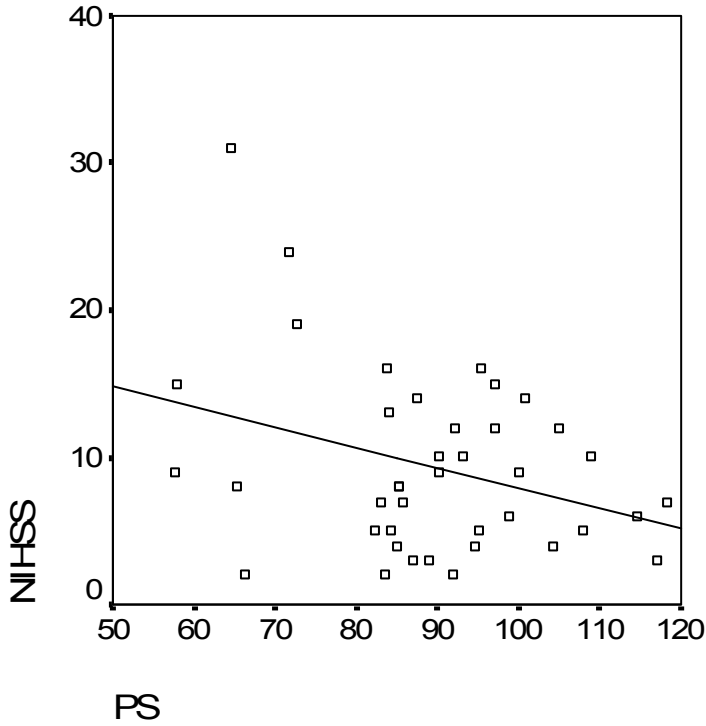


Grafik 1: İnsülin direnci (ID) olan ve olmayan hastalarda (A) protein C ($p=0.00$), (B) protein S ($p=0.004$), (C) vWF ($p=0.2$), (D) Fibrinojen ($p=0.2$) değerlerinin dağılımı

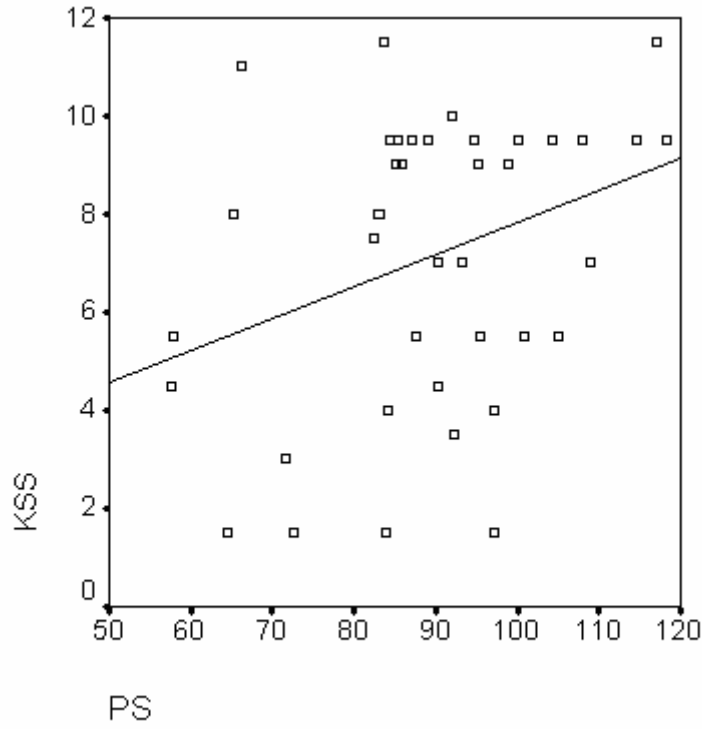
İnsülin direnci olan hastalarımızda fibrinojen değeri (299.4 ± 85.6), insülin direnci olmayan hastalarımızdan (256.44 ± 127) daha yüksek saptandı. Ancak bu fark istatistiksel anlamlılık göstermiyordu ($p>0.05$). Von Willebrand Faktör de insülin direnci olan hastalarımızda (156.6 ± 68.2) olmayanlara (130.2 ± 55.5) göre daha yüksekti.

İncelenen parametreler arası korelasyon değerlendirmesi, normal dağılım gösteren veriler (NIHSS, KSS, fibrinojen, protein C, protein S, antitrombin III, vWF, açlık kan şekeri, insülin) için pearson, normal dağılım göstermeyen veriler (aktive protein C rezistansı ve HOMA) için spearman testleri kullanılarak yapıldı.

İnme şiddetinin değerlendirildiği NIHSS ile protein S arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon elde edildi ($r=-0.331$; $p=0.037$) (Grafik 1). Yaptığımız diğer inme skalası olan KSS ile de benzer korelasyon elde edildi ($r=0.326$; $p=0.04$) (Grafik 2).



Grafik 2: Protein S ile NIHSS arasındaki korelasyon ($r=-0.331$; $p=0.037$)



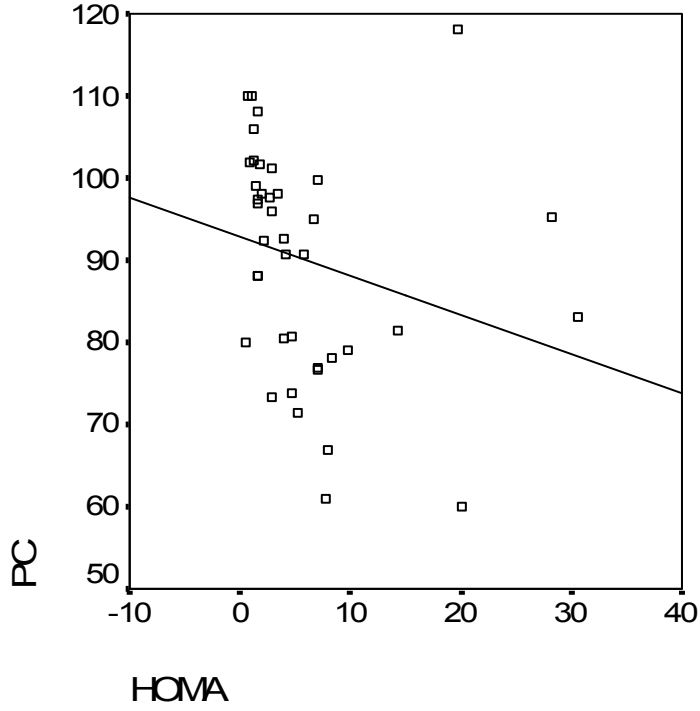
Grafik 3: Protein S ile Kanada Stroke skalası arasında korelasyon ($r=0.326$; $p=0.04$)

Protein C değeri ile NIHSS arasında ise anlamlı bir korelasyon bulamadık ($r=0.2$; $p=0.2$). Benzer sonuç KSS için de geçerli idi ($r=-0.12$; $p=0.4$).

Yaş ile birlikte inme şiddetini değerlendirdiğimiz skalalar arasında korelasyon saptandı. Bu korelasyon değerleri; NIHSS için $r=0.342$; $p=0.031$. KSS için $r=-0.69$; $p=0.002$. Sonuç olarak yaş artışı ile inme şiddeti artmakta idi.

Beklenildiği üzere vücut kitle indeksi ile insülin arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.355$; $p=0.025$). Vücut kitle indeksi ile benzer istatistiksel anlamlı korelasyon HOMA ile de saptandı ($r=0.328$; $p=0.039$). HOMA ile kilo arasında da pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.331$; $p=0.037$).

İncelediğimiz koagülasyon parametrelerinden protein C ile HOMA arasında negatif korelasyon saptandı ($r=-0.561$; $p= 0.00$) (Grafik 3).



Grafik 4: HOMA ile Protein C arasındaki negatif korelasyon ($r=-0.561$; $p= 0.00$).

Çalışmamızda bulduğumuz tüm korelasyonlar tablo 6'de özetlenmiştir

Tablo-6: Değişkenler arasında elde edilen anlamlı korelasyonlar				
Korelasyonlar	Değişkenler		R	P
Pozitif	Protein S	KSS	0.326	0.04
	Yaş	NIHSS	0.342	0.03
	VKİ	İnsülin	0.355	0.025
	VKİ	HOMA	0.328	0.03
	Kilo	HOMA	0.331	0.03
Negatif	NIHSS	Protein S	-0.331	0.03
	Yaş	KSS	-0.69	0.002
	Protein C	HOMA	-0.56	0.00

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

İnme açısından en önemli risk faktörleri; yaş, cinsiyet, genetik, ırk, fiziksel inaktivitedir. Major tedavi edilebilir risk faktörleri ise hipertansiyon, sigara, Diabetes Mellitus, atriyal fibrilasyon ve karotis stenozudur. Diğer risk faktörleri arasında, hiperhomosisteinemi, hiperkoagülabileiteye neden olan sistemik hastalıklar, oral kontraseptif kullanımı sayılabilir. İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelmekte ve inme risk faktörü olan tip 2 diyabet fizyopatolojisinde sebeplerden biri olarak yer almaktadır. İnsülin direncinin buna ek etkileri arasında hipertansiyon, dislipidemi, anormal fibrinolizis, hiperglisemi, hiperinsülinemi, sistemik inflamasyon, vasküler endotelial fonksiyon değişimleri ve aterogenezis gibi akut iskemik inme hastalarında prognozu etkilemesi muhtemel faktörler sayılabilir. Geçmiş 30 yılda klinik çalışmalar, bu risk faktörlerini azaltarak inme oranını düşüren etkili tedaviler geliştirmiştir. Bu gelişmelere rağmen inme, ileri yaştaki erişkinlerde özürlülüğün major nedenidir. Bilinen risk faktörleri dışında fark edilmeyen ve tedavi edilmeyen risk faktörleri de birçok inme hastasını etkilemektedir (105).

Geçmiş yıllardaki kanıtlar, insülin direncinin fark edilmeyen bir risk faktörü olduğunu öne sürmektedir. Epidemiyolojik araştırmalar insülin direncinin artmış inme riski ile ilişkisini göstermiştir (3,4,5,6). Ek olarak İnmenin erken fazında kan glukoz düzeyi yükselmesi sık gözlenmektedir. Bütün iskemik inme alt tiplerinin 1/3'ünde gözlenir (106).

Akut inme hastalarının yaklaşık 1/3'ünde, yeni tanı konmuş ya da eski diyabet olsa da, inme hastaların büyük bir oranında muhtemelen kortizol ve norepinefrin salgılamasına bağlı stres hiperglisemisi mevcuttur. Ayrıca bunlarda artmış lipolize

bağlı olarak rölatif insülin eksikliği mevcuttur. Diyabeti olmayan hastalarda dahi stres hiperglisemisi insülin direncine ve Diabetes Mellitus gelişimine yol açarak glukoz regulasyonunu bozar (106). İnsülin direnci ilk defa gelişen inmede, diğer birçok vasküler risk faktörü (trombofili, endotelyal disfoksiyon ve inflamasyon) yanında bir diğer risk faktörüdür (105).

Geçirilmiş geçici iskemik atak ve iskemik inme öyküsü olan 72 diyabetik olmayan hastada yapılan bir çalışmada hastalarda %50 oranında insülin direnci saptanmıştır (107).

Hiperglisemi anaerobik metabolizmayı, laktik asidozu ve serbest radikallerin üretimini arttırarak membran lipid peroksidasyonuna ve hücre lizisine yol açar. Artmış kan glukozu iskemik penumbra alanında mitokondriyal fonksiyonu ve metabolik durumu bozar (108). İnme tiplerindeki deneyimsel veriler hipergliseminin doku beslenmesi üzerine ters etkili olduğunu ve kan glukoz düzeyi ile fonksiyonel beslenme arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Hiçbir inme çalışmasında hipergliseminin akut düzeltilmesi belirtilmese de birçok rehberde diyabetik olmayan hastalarda bile artmış kan glukozunun hızlı etkili insülinler ile düşürülmesi önerilmektedir (109). Tüm bunlara bağlı olarak diyabetik hastalarda akut inme gelişiminde iskemi kliniği daha hızlı oturur. Rölatif insülin eksikliği de serbest yağ asitlerini arttırır ve bu da hiperglisemi ile birlikte vasküler reaktiviteye yol açar (110, 111). Bunun da klinik inme şiddetine katkısı olabilir.

Akut inme sonrası hiperglisemi altta yatan birçok mekanizmaya bağlı olabilir. Bunların arasında; akut stresin yol açtığı nonspesifik reaksiyon, doku hasarı sonucunda ortaya çıkan otonom hormonal ve metabolik durumlar; altta yatan latent diyabetin akut inme tarafından indüklenmesi; beyindeki iskeminin hipofiz bezine etkisine bağlı olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının aktive olması ve

inme tarafından beyindeki glukoz regülatuar merkezlerin irrite edilmesi sayılır. Yakın dönemde en popüler görüş inmeye bağlı hipergliseminin hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının aktivasyonu sonucu ortaya çıkmasıdır ki bu da kortizol ve katekolaminlerde artışa yol açar. Buna bağlı olarak inmenin indüklediği, artmış katekolamin ve kortikosteroid seviyelerine bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi, hastalarda daha olumsuz sonuçlara yol açar (112). İnmede hiperglisemi ve stres hormonları etkisini açıklayacak hiçbir kesin kanıt olmasa da çalışmalar hipergliseminin stresle yakın ilişkisi olduğunu ortaya koyar (113,114). Akut inmede hiperglisemi, sitokinler tarafından indüklenen insülin direncini de içeren bir çok faktörün sonucudur.

İnsülin direnci yaklaşık tip 2 diyabeti olan bütün hastalarda saptanmıştır (115). Ayrıca yüksek insülin direnci oranları ileri yaşta, esansiyel hipertansiyonu, obezitesi, lipoprotein anormallikleri, koroner kalp hastalıkları, karotid arter hastalıkları ve ailesel diyabet öyküsü olanlarda da artmıştır.

Tüm bunlarla ilişkili olarak hipergliseminin de indüklediği doku faktörü artışı ekstresek koagülasyon yolunu aktive edebilir. PAI-1 bir fibrinoliz inhibitörüdür ve hiperglisemide artar. Doku faktörü ve PAI-1 artışı lokal kapillerlerdeki koagülasyonu arttırarak iskemik hasarı kötüleştirebilir. Bu yüzden hiperglisemi mikrosirkülasyonu bozarak, inflamasyonu arttırarak ve trombotik-fibrinolitik mekanizmaları etkileyerek beyin hasarını arttırabilir (116).

Bir çalışmada 43 akut iskemik inmede düşük serum protein C seviyeleri, düşük KSS ve Barthel indeks skorları ile belirgin korelasyon gösterilmiştir (117). Literatürde başka bir çalışmada da düşkün inme hastalarında belirgin düşük protein S düzeyleri tespit edilmiştir (62). Biz çalışmamızda inme şiddetini NIHSS ve KSS ile değerlendirdik. Çalışmamızın amaçlarından biri olan insülin direnci olan

ve olmayan grup arasında bu iki inme şiddeti parametreleri açısından anlamlı bir fark saptamazken, literatür bilgisi ile uyumlu olarak, NIHSS ile protein S arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık ($r=-0.331$; $p=0.037$). Yaptığımız diğer inme skalası olan KSS ile de benzer korelasyon elde ettik ($r=0.326$; $p=0.04$). Protein C değeri ile NIHSS arasında ise anlamlı bir korelasyon bulamadık ($r=0.2$; $p=0.2$). Benzer sonuç KSS için de geçerli idi ($r=-0.12$; $p=0.4$). Sonuç olarak hastaların inme şiddetini, insülin direnci etkilemezken azalmış protein S düzeyi inme şiddetini olumsuz etkilemekteydi.

İnsülin direnci ve inme arasındaki ilişki 9 epidemiyolojik çalışmada incelenmiştir. Bunlardan 4 tanesi vaka-kontrol çalışması (3,4,5,118) ve 5 tanesi prospektif kohort araştırma çalışmasıdır (6,119,120,121,122). Bu çalışmaların her biri insülin direnci ve inme arasında ilişki ortaya koymuştur.

Vaka-kontrol çalışmalarından ilki 61 iskemik inme geçiren hastayı ve 61 kontrol hastasını içermekteydi (4). İnme geçiren hastalarda, oral glukoz tolerans testinin tüm aralıklarında ortalama insülin seviyelerinin, kontrol grubundaki hastalardan yüksek olduğu saptandı.

Bir ikinci vaka-kontrol çalışması 34 obez olmayan, hipertansiyon ve diyabeti olmayan iskemik inme hastasını ve 15 sağlıklı kontrol hastasını içermekteydi (3). Kontrol hastaları ile kıyaslandığında aterotrombotik infarkt geçirenlerde insülin direnci daha fazla idi. Laküner infarktı ve kardiyoembolik hastalığı olanlarda daha yüksek oranda insülin direnci saptanmadı. Bizim, 40 obez olmayan, diyabeti olmayan akut iskemik inmeli hasta ile yaptığımız çalışmada, insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında, Bamford klinik sınıflaması ve etyoloji açısından, farklılık tespit edilmedi (Tablo 4).

Bir başka vaka kontrollü prospektif çalışmada takipli hastalarda pro-insülin düzeyi bakılmış ve artmış pro-insülin düzeyi olan hastalarda inme riskinin %160 arttığı saptanmıştır (118).

34-64 yaş arası, diyabeti olmayan 970 hastada yapılan bir kohort çalışmada hastaların hiçbirinde test başlangıcında serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık mevcut değildi. Ortalama 22 yıllık takip sonrasında 70 inme saptandı. Bu çalışmada insülin direncinin inme riskini %60 arttırdığı gözlemlendi (119). Bizim çalışmamızda diyabeti olmayan 40 akut iskemik inmeli hastanın 25'inde (%62.5) akut dönemde insülin direnci olduğunu saptadık. Ancak bu hastaların diyabeti olmasa dahi önceden varolan insülin rezistans sendromu açısından herhangi bir yorum yapamamaktayız. Bu nedenle çalışmamız, bu hastalarda izlenen insülin direncinin akut inme sırasında ortaya çıkan akut stresle indüklenip indüklenmediği konusunda net bilgi vermemektedir. Literatürde bununla ilgili herhangi bir çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut olmayıp daha geniş serili ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

İnsülin direncinin varlığı ile tromboza artmış yatkınlık, aterosklerotik plak rüptürü gibi komplike damar hasarı arasında pozitif korelasyon vardır (51,52,58). Diyabeti olan hastalardaki trombositler vasküler bir hasardan sonra adhere olmaya daha yatkındır. Çünkü glikoprotein Ib9'un yüzey ekspresyonu artmıştır ve kandaki vWF'ün aktivitesi ve konsantrasyonu yükselmiştir (67).

İnsülin direnci ve tip 2 diyabet, ayrıca kanda koagülasyon faktörleri artışı ile de ilişkilidir. İnsülin direncine sahip, 60-79 yaş arası olgularda yapılan bir çalışmada hastaların %27'sinde koagülasyon faktörleri VII,IX ve von Willebrand faktörünün konsantrasyonun arttığı görülmüştür (72). Bizim çalışmamızda von Willebrand faktör insülin direnci olan hastalarımızda (156.6 ± 68.2), insülin direnci

olmayanlara göre (130.2 ± 55.5) daha yüksek saptandı. Ancak bu istatistiksel anlamlılık göstermiyordu ($p>0,05$).

İnsülin direnci olan durumlarda ve tip 2 diyabette kanda ek koagülasyon faktörleri de artmıştır. Bunlar fibrinojen, faktör VIII, XII, XIIIb alt ünitesidir (73,74,75). İnsülin rezistans ateroskleroz çalışması fibrinojen ile insülin ve insülin prekürsörlerinin (proinsülin) konsantrasyonlarının korelasyonunu ortaya koymuştur (78).

Bizim çalışmamızda farklı olarak İnsülin direnci olan hastalarımızda fibrinojen değeri (299.4 ± 85.6), insülin direnci olmayan hastalarımızdan ($256,44 \pm 127$) daha yüksek saptanmasına karşın anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Fibrinoliz, plazminojenin plazminojen aktivatörleri tarafından plazmine dönüştürülmesi ile başlatılmaktadır. Plazmin ise fibrini parçalar. Plazminojen aktivatör tip I (PAI-1) plazminojen aktivatörlerinin primer fizyolojik inhibitörüdür(80). İnsülin rezistansı, obezite ve tip 2 diyabette PAI-1'in kan konsantrasyonunda artışa sekonder olarak fibrinolitik sistem kapasitesi bozulmaktadır (82,83). Antikoagülan proteinler olan protein C ve protein S ile ilgili çok az çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda insülin sensitivitesinin protein C ve protein S konsantrasyonları ile negatif ilişkisi gösterilmiştir (101,123). Sonuçta bu çalışmalarda insülin direnci olan bireylerde antikoagülan protein C ve protein S düzeylerinin artışının, insülin direnci ile ortaya çıkmış olan hiperkoagülabite durumuna sekonder savunma mekanizması olarak geliştiği düşünülmüştür. Ancak stresle de indüklenebilen insülin direnci durumunda bu doğal antikoagülanların düzeyine dair herhangi bir çalışma literatürde henüz mevcut değildir. Çalışmamızda insülin direnci olan ve olmayan grup arasında protein C ve protein S değerleri açısından anlamlı farklılık izlenirken ($p<0.05$), insülin direnci göstergesi

olan HOMA ile sadece protein C arasında negatif korelasyon saptadık ($r=-0.561$; $p=0.00$). Verilerimiz akut inme sırasında değerlendirilen insülin direncinin, protein C ile daha belirgin olmak üzere her iki antikoagülan üzerinden tromboza eğilimi arttırabileceği olarak yorumlanabilir.

Biz çalışmamızda ayrıca beklenildiği üzere vücut kitle indeksi ile insülin arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.355$; $p=0.025$). Vücut kitle indeksi ile benzer istatistiksel anlamlı korelasyon HOMA ile de saptandı ($r=0.328$; $p=0.039$). HOMA ile kilo arasında da pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.331$; $p=0.037$).

Ek olarak biz çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak yaş ile inme şiddetinin değerlendirdiğimiz NIHSS ve KSS arasında anlamlı korelasyon saptadık (124). Bu korelasyon değerleri; NIHSS için $r=0.342$; $p=0.031$. KSS için $r=-0.69$; $p=0.002$ şeklinde idi. Daha yaşlı hastalarımızda inme şiddeti artmaktaydı.

Bu çalışmamızda amacımız inme için vasküler bir risk faktörü olduğu düşünülen insülin direncinin, daha önce diyabet tanısı olmayan iskemik inmeli hastaların akut döneminde koagülasyon faktörleri ile ilişkisini ve bu parametrelerin inme şiddeti ile korelasyonunu göstermekti. Verilerimiz insülin direnci olan akut iskemik inmeli hastalarda protein C, protein S düzeylerinin daha yüksek olduğu yönündeydi. Bulduğumuz insülin direnci göstergesi HOMA ile protein C arasındaki orta derecede anlamlı negatif korelasyona karşılık, HOMA inme şiddeti üzerine anlamlı etki göstermemektedir. İnme şiddeti ile insülin direnci arasında da anlamlı ilişki bulamasak da düşük protein S düzeyi inme şiddetini olumsuz etkilemekteydi. Bulgularımız akut iskemik inmede, insülin direnci olan hastalarda tromboza eğilim olabileceğini desteklerken bu tablonun klinik şiddet üzerine etkisini açıklamaya dair daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnsülin direncinin inmenin akut döneminde tromboza yatkınlık oluşturduğu, bu yolla da klinik şiddeti daha olumsuz etkileyebileceği düşüncesi ile inme geçiren hastalarımızın insülin direnci açısından değerlendirilmesinin önem taşıyacağı görüşündeyiz.

6. ÖZET

İnsülin direnci; eksojen ve endojen insülinin etkilerine biyolojik yanıtın bozukluğu anlamına gelmekte ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinde sebeplerden biri olarak yer almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda insülin rezistansının artmış inme riski ile ilişkisi bildirilmiştir. Literatürde insülin rezistansının, von willebrand faktör (vWF), fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, faktör IX, faktör XII üzerinden hiperkoagülabilitateye neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu hiperkoagülasyona savunma mekanizması olarak da protein C ve protein S artışı bildirilmiştir. Günümüzde akut iskemik inmede hipergliseminin prognoza olumsuz etkileri çalışılmış olmakla birlikte insulin direncin inme akut döneminde varlığı ve kliniğe etkileri çalışılmamıştır. Nöroloji uzmanlık tezi olarak yapılan bu çalışmada amacımız insulin rezistansını akut iskemik inme seyrinde koagülasyon parametreleri üzerinden inme şiddeti üzerine olası etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya diyabeti olmayan 40 serebral iskemik inme hastası, akut döneminin 24 saati içinde alındı. Hastaların akut inme şiddeti National Institute of Health strok skalası (NIHSS) ve Kanada strok skalaları (KSS) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların inme risk faktörleri (cinsiyet, yaş, hipertansiyon, kardiyak aritmi, kardiyak yetmezlik) açısından değerlendirilmek üzere kaydı yapıldı ve vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastalardan insulin direncini belirlemek amacıyla açlık kan şekeri, açlık insulin düzeyi çalışılarak HOMA hesaplandı. İnsülin direnci olan ($HOMA > 2.7$) ve olmayan, benzer iskemik inme risk faktörleri mevcut iki grup olması hedeflendi. Eş zamanlı fibrinojen, Antitrombin III, protein C, protein S, aktive protein C rezistansı, von Willebrand faktör çalışıldı. İnsulin direnci olan ve olmayan akut iskemik inmeli hastalarda koagülasyon parametreleri üzerinden

faklılık olup olmadığı ve bunun iskemik inme şiddetini gösteren NIHSS ve KSS değerleri ile korelasyonunun incelenmesi değerlendirildi.

Bulgularımız insülin direnci olan akut iskemik inmeli hastalarda protein C, protein S düzeylerinin daha yüksek olduğu yönündeydi. Bulduğumuz HOMA ile protein C arasındaki orta derecede anlamlı negatif korelasyona karşılık , HOMA inme şiddeti üzerine anlamlı etki göstermemektedir. İnme şiddeti ile insülin direnci arasında da anlamlı ilişki bulamasak da düşük protein S düzeyi inme şiddetini olumsuz etkilemekteydi. Sonuç olarak akut iskemik inmede insülin direnci olan hastalarda tromboza eğilim olabileceğini destekleyen veriler elde ettik. Bu tablonun klinik şiddet üzerine etkisini açıklamaya dair daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. 7th ed. New York: McGraw Hill Comp, 2001:821-924.
2. Chaur M, Therouks P, Gilfix BM. True fasting serum insulin resistance syndrome and coronary heart disease. Coron Artery. Dis. 1997;8:683-688.
3. Shinozaki K, Naritomi H, Shimizu T, et al. Role of insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia in ischemic stroke. Stroke 1996;27:37–43.
4. Gertler MM, Leetma HE, Koutrouby RJ, Johnson ED. The assessment of insulin, glucose and lipids in ischemic thrombotic cerebrovascular disease. Stroke 1975;6:77–84.
5. Lindberg O, Tilvis RS, Strandberg TE, et al. Elevated fasting plasma insulin in a general aged population: an innocent companion of cardiovascular diseases. J Am Geriatr Soc 1997;45:407–412.
6. Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. Stroke 1999;30:1780–1786.
7. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Stroke in Middle-Aged Men. Stroke. 2006;37:806-811.
8. Aliyah Rahemtullah, Elizabeth M., Van Cott. Hypercoagulation Testing in Ischemic Stroke. Arch Pathol Lab Med 2007;131:890-901.
9. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. Atherosclerosis 2005;181:101–108.

10. Haffner S, Tempresa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al.,Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. Diabetes 2005;54:1566–1572.
11. Kain K, Catto AJ, Grant PJ. Associations between insulin resistance and thrombotic risk factors in high-risk South Asian subjects. Diabet Med 2003; 20:651–655.
12. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Insulin resistance: an atherothrombotic syndrome. The Leeds Family Study. Thromb Haemost 2003; 89:161–168.
13. Mazzoni P, Rowland LP, (Çeviri: M. Özmenoğlu). Merritt's Nöroloji El Kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003:121-55 .
14. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. ED. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi. 2005:39-56.
15. Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Nöroloji Derg. 2004;2:15-21.
16. Feigin VL, Lawes CMM, Bennet DA, Andersen CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case fatality in late 20th century. Lancet 2003;2:43-53.
17. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli stroke çalışması. Türk BDH Derg. 2000;6;2:31-35.
18. Kutluk K. Başlarken. Ed. Kutluk K. İskemik İnme. Nobel tıp kitapevleri, İzmir. 2004:1-4.

19. Kutluk K. Risk Faktörleri ve Primer Korunma. Ed. Kutluk K. İskemik İnme. Nobel tıp kitapevleri, İzmir. 2004:37-48.
20. Utku U. , Çelik Y. Strokta Etyoloji, Sınıflandırma ve Risk Faktörleri. ED. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi. 2002:49-61.
21. Alperovitch A., Mas JL., Doyon B., Myquel P: Mortality from stroke in France . Neuroepidemiyoloji 1986;5: 80-87,1986.
22. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, ve ark. Familial aggregation of stroke: the Framingham Study. Stroke 1993;24:1366-1371.
23. Brass LM, Isaacsohn JL, Merinkagas Kr ve ark. A study of twins and stroke. Stroke 1992;23: 221-223.
24. Jerrad-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. Stroke 2003;34: 1364-1369.
25. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short term reduction in blood pressure : Overview of randomised drug trialsin their epidemiological context. Lancet. 1990;335:827-838.
26. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atriyal fibrilation on the risk of death:the Framingham Heart Study. Circulation 1998;98: 946-952.
27. Eguchi K, Kario K, Shiamada K. İmpact of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral İnfarcts.Stroke 2003;34:392-396.
28. Grene DA, Lattimer SA. Biochemical alterations and complications in diabetes. Clin Chemistry 1986; 32:48-52.
29. Tuomilehto J, Rasteyente D. Diabetes and glucose intolerance as risk factors for stroke. J Cardiovasc Risk 1999;6:241-249.

30. Chukwuma C, Tuomilehto J. Diabetes and risk the of stroke. J. Diabetes complications 1993;7:250-262.
31. Kissela B, Air E. Diabetes: Impact on stroke risk and poststroke recovery. Semin Neurol 2006;26:100-107.
32. National Diyabetes Data Group. Clasfication and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Categories Glucose Intolerance. Diyabetes 1999;28:1039-1057.
33. American Diabetes Association. Standarts of mediactal care in diabetes. Diyabetes Care 2004;27:15.
34. Buse JB, Polonsky KS, Burant CF. Type 2 Diabetes Mellitus. In Williams Textbook of Endocrinology. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). 10th edition. Philladelphia. Elsevier Science 2003;1427-1485.
35. The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diyabetes Care 2002;25:5-20.
36. Screening for type 2 Diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care 2004;27:11-14.
37. Insulin Secretory Defects to the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Mayo Clin Proc. 2003;78:447-456.
38. Executive Committee fort the Asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA. 1995; 273:1421-1428.
39. BousheyCJ, Beresford SA, Omenn GS. A qantitative assesment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA. 1995;274:1049-1057.
40. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. Circulation 1999;99:216-223.

41. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. Lancet 1991 Jun; 337(8756)1521-1526.
42. Tei H, Uchiyama S, Ohara K et al: Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. Stroke 2000; 31:2049-2054.
43. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE, for the TOAST investigators. Classification subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993;24:35-41.
44. Akyol A., Taşdemir N., Müngen B., Soyuer A., Ersoy A.Ö., Topaktaş S., Topaklara K., Gülersönmez M. İnme Sonrası Epileptik Nöbetler. Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2004;10:2; 67-73.
45. Kadayıfçı A. Dahiliye 1. Baskı. Diabetes Mellitus.2005; 330-338.
46. Altuntaş Y. İnsülin Direnci ve Ölçüm metodları. Ed. Yenigün M. Her yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2001; 839-852.
47. Evidence Based Diabetes Care Geistein Haynes, 2001.
48. Korugan Ü., Özyazar M. İnsülin Direnci. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 1. baskı. 2005; 1148-1150.
49. Mattias Soop, Jonas Nygrena, Anders Thorella and Olle Ljungqvist.Stress-induced insulin resistance: recent developments Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 2007;10:181–186.
50. Third report of National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults(Adult Treatment Panel III) . Finalreport. Circulation 2002;106:3143-3421.

51. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, Haffner S, Saad MF, Selby JV, et al. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004;27:781–787.
52. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, Johnson BD, Kelsey SF, Shaw LJ, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. *Circulation* 2004;109:706–713
53. Zimmet P. Diabetes epidemiology as a trigger to diabetes research. *Diabetologia* 1999;42: 499-519.
54. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertiglyceridaemia. *J Clin Invest* 1967;46:1756-1767
55. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dolley CT, Fraser TR. Serum - insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:336-337.
56. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV,, Saad MF, Savage P, Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 1996;93:1809-1817.
57. Hans-Peter Kohler. Insulin resistance syndrome: interaction with coagulation and fibrinolysis. *Swiss Med Wkly* 2002;132:241-252.
58. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between Hyperglycemia and the no reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7.
59. Beyan C, Nevruz O. Kanama ve Tromboz. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*. Çev. Ed: Sağiker Y, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:354-360.
60. Wintrobe, Haematology, Mc GrawHill press. 1998:692-710.

61. Okajima K. Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. *Immunological reviews*. 2001;184:256-274.
62. Vila N. Interaction between interleukin-6 and natural anticoagulant system in acute stroke. *Journal of interleukin and cytokine research* 2000;20(3):325-329
63. Lim HS, Blann AD, Lip GY. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin, interleukin-6 and tissue factor in Diabetes Mellitus: relationships to cardiovascular disease and risk factor intervention. *Circulation* 2004; 109:2524–2528.
64. Iwase E, Tawata M, Aida K, Ozaki Y, Kume S, Satoh K, et al. A crosssectional evaluation of spontaneous platelet aggregation in relation to complications in patients with type II Diabetes Mellitus. *Metabolism* 1998;47:699-705
65. Davi G, Catalano I, Aversa M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769–1774.
66. David J. Schneider. Abnormalities of coagulation, platelet function, and fibrinolysis associated with syndromes of insulin resistance. *Coron Artery Dis* 2005; 16:473-476
67. Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, Schauseil S, Kehrel B, Ostermann H, Gries FA. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in Diabetes Mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990;20:166–170
68. Keating FK, Whitaker DA, Kabbani SS, Ricci MA, Sobel BE, Schneider DJ. Relation of augmented platelet reactivity to the magnitude of distribution of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2004;94:725–728.
69. Kabbani SS, Watkins MW, Ashikaga T, Terrien EF, Holoch PA, Sobel BE, Schneider DJ. Platelet reactivity characterized prospectively: a determinant of

outcome 90 days after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104:181–186.

70. Keating FK, Sobel BE, Schneider DJ. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 2003;92:1362–1365.

71. Honing ML, Morrison PJ, Banga JD, Stroes ES, Rabelink TJ. Nitric oxide availability in Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1998;14:241–249

72. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. The metabolic syndrome and insulin resistance: relationship to haemostatic and inflammatory markers in older non-diabetic men. *Atherosclerosis* 2005;181:101–108.

73. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54:1566–1572.

74. Vague P, Juhan-Vague I, Alessi MC, Badier C, Valadier J. Metformin decreases the high plasminogen activator inhibition capacity, plasma insulin and triglyceride levels in non-diabetic obese subjects. *Thromb Haemost* 1987;57:326–328.

75. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Insulin resistance: an atherothrombotic syndrome. The Leeds Family Study. *Thromb Haemost* 2003; 89:161–168.

76. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Regulation of tissue factor gene expression in obesity. *Blood* 2001; 98:3353–3358.

77. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy-Sheehy PM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000;283:221–228.
78. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:562–568.
79. Booyse FM, Scheinbuks J, Radek J, Osikowicz G, Feder S, Quarfoot AJ. Immunological identification and comparison of plasminogen activator forms in cultured normal human endothelial cells and smooth muscle cells. *Thromb Res* 1981;24:495–504.
80. Schleef RR, Loskutoff DJ. Fibrinolytic system of vascular endothelial cells. Role of plasminogen activator inhibitors. *Haemostasis* 1988;18:328–341.
81. Lijnen HR. Elements of the fibrinolytic system. *Ann NY Acad Sci* 2001;936:226–236.
82. Juhan-Vague I, Vague P, Alessi MC, Badier C, Valadier J, Aillaud MD, Atlan C. Relationships between plasma insulin, triglyceride, body mass index, and plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes Metab* 1987;13:331–336.
83. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, Collen D. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986;35:250–253.

84. Lundgren CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S. Elaboration of type-1 plasminogen activator inhibitor from adipocytes. A potential pathogenetic link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 1996;93:106–110.
85. Okada H, Woodcock -Mitchell J, Mitchell J, Sakamoto T, Marutsuka K, Sobel BE, Fujii S. Induction of plasminogen activator inhibitor type 1 and type 1 collagen expression in rat cardiac microvascular endothelial cells by interleukin-1 and its dependence on oxygen-centered free radicals. *Circulation* 1998;97:2175–2182.
86. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. Implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003;107:398–404.
87. Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by insulin and insulin-like growth factor type 1: implications for vascular disease in hyperinsulinemic states. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:9959–9963.
88. Schneider DJ, Nordt TK, Sobel BE. Stimulation by proinsulin of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in endothelial cells. *Diabetes* 1992;41:890–895.
89. Nordt TK, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 by precursors of insulin. A potential risk factor for vascular disease. *Circulation* 1994;89:321–330.
90. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Bode C, Sobel BE. Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:1535–1543.

91. Nordt TK, Klassen KJ, Schneider DJ, Sobel BE. Augmentation of synthesis of plasminogen activator inhibitor type-1 in arterial endothelial cells by glucose and its implications for local fibrinolysis. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1822–1928.
92. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoprotein, and fatty acids. *Coron Artery Dis* 1996;7:813–817.
93. Chen Y, Billadello JJ, Schneider DJ. Identification and localization of a fatty acid response region in human plasminogen activator inhibitor-1 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2696–2701.
94. Chen Y, Sobel BE, Schneider DJ. Effect of fatty acid chain length and thioesterification on the augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor-1. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002;12:325–330.
95. Calles-Escandon J, Mirza S, Sobel BE, Schneider DJ. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal human subjects. *Diabetes* 1998;47:290–293.
96. Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Sobel BE. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995;91:764–770.
97. Carmassi F, Morale M, Ferrini L, Dell’Omo G, Ferdeghini M, Pedrinelli R, De Negri F. Local insulin infusion stimulates expression of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Am J Med* 1999;107:344–350.
98. Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbone G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue. Possible

link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46:860–867.

99. Giltay EJ, Elbers JMH, Gooren LJG, Emeis JJ, Kooistra T, Asscheman H, Stehouwer CD. Visceral fat accumulation is an important determinant of PAI- 1 levels in young, nonobese men and women. Modulation by cross-sex hormone administration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1716–1722.

100. Alessi M-C, Bastelica D, Mavri A, Morange P, Berthet B, Grino M, Juhan-Vague I. Plasma PAI-1 levels are more strongly related to liver steatosis than to adipose tissue accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1262–1268.

101. Agewall S, Bokemark L, Wikstrand J, Lindahl A, Fagerberg B. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year-old men. *Thromb Haemost* 2000;84:571-575.

102. Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.

103. Wallace TM. Matthew DR. The assessment of insulin resistance i man. *Diabet Med.* 2002;19:527-534.

104. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assasment : Insulin resistance and beta cell function from plazma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.

105. W.N. Kernan, S.E. Inzucchi, C.M. Viscoli, L.M. Brass, D.M. Bravata and R.I. Horwitz. Insulin resistance and risk for stroke. *Neurology* 2002;59:809–815.

106. Perttu J. Lindsberg , MD, PhD; Risto O. Roine, MD, PhD Hyperglycemia in Acute Stroke. *Stroke.* 2004;35:363-364.

107. Kernan W N, Viscoli CM, Inzucchi SE, et al. Insulin resistance among patients with ischemic stroke and TIA. *Stroke* 2002;33:389.

108. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke*. 1999;30:160–170.
109. Klijn CJM, Hankey GJ. Management of acute ischaemic stroke: new guidelines from the American Stroke Association and European Stroke Initiative. *Lancet Neurol*. 2003;2:698–701.
110. Kawai N, Keep RF, Benz AL. Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia. *Stroke*. 1997;28:149–154.
111. Steinberg HO, Tarshoy M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endotheliumdependent vasodilation. *J Clin Invest*. 1997;100:1230–1239.
112. Murros K, Fogelholm R, Kettunen S, Vuorela AL, Valve J. Blood glucose, glycosylated haemoglobin, and outcome of ischemic brain infarction. *J Neurol Sci*. 1992;111:59–64.
113. Tracey F, Crawford VL, Lawson JT, Buchanan KD, Stout RW. Hyperglycaemia and mortality from acute stroke. *Q J Med*. 1993;86:439 – 446.
114. Van Kooten F, Hoogerbrugge N, Naarding P, Koudstaal PJ. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress. *Stroke*. 1993;24:1129 –1132.
115. Bogardus C, Lillioja S, Howard BV, Reaven G, Mott D. Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. *J Clin Invest* 1984;74:1238–1246.
116. Rajesh Garg, Ajay Chaudhuri, Frederick Munschauer, Paresh Dandona. Hyperglycemia, Insulin, and Acute Ischemic Stroke A Mechanistic Justification for a Trial of Insulin Infusion Therapy. *Stroke*. 2006;37:267-273.

117. Anzola GP, Magoni M, Ascori E, Maffi V. Early prognostic factors in ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:1496-1500.
118. Lindahl B, Dinesen B, Eliasson M, Roder M, Hallmans G, Stegmayr B. High proinsulin levels precede first-ever stroke in a nondiabetic population. *Stroke* 2000;31:2936–2941.
119. Pyorala M, Miettinen H, Laakso M, Pyorala K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998;29:1860–1866.
120. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. Non-insulin dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157– 1164.
121. Lakka H-M, Laka TA, Tuomilehto J, Sivenius J, Salonen JT. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men. *Arch Intern Med* 2000;160:1160–1168.
122. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999;22:1077–1083.
123. De Pergola, De Mitrio V, Giorgino F, Sciaraffia M, Minenna A, Di Bari L, Pannacciulli N, Giorgino R. Increase in both pro-thrombotic and anti-thrombotic factors in obese premenopausal women: relationship with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:527-535.
124. Kelly-Hayes M, Beiser A, Kase CS, Scaramucci A, D'Agostino RB, Wolf PA. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: Framingham study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:119-26.

8.EKLER:

EK-1

NIHSS İNME SKALASI

BİLİNÇ DÜZEYİ

0 = Uyanık, tepkiler canlı

1 = Uykulu, minör stimülasyonla uyandırılabilir, yanıt ya da tepki verebilir

2 = Yalnızca refleks motor veya otonom etkilere tepki verir veya tamamen tepkisizdir

BİLİNÇ DÜZEYİ SORGUSU : Hastaya hangi ayda olduğumuz ve yaşı sorulur

0 = Her ikisi de doğru

1 = Biri doğru

2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor

BİLİNÇ DÜZEYİ KOMUTLARI : Hastadan gözleri ve eli kapaması istenir

0 = Her ikisi de doğru

1 = Biri doğru

2 = Her ikisi de yanlış ya da yanıt veremiyor

EN İYİ DİL : Standart resimleri adlandırır

0 = Normal

1 = Hafif ile orta derece arasında adlandırma hataları, kelime bulma hataları veya parafazi.

Sözlü veya ifadelerle anlatımda bozukluk

2 = Sessiz veya global afazik

EN İYİ GÖRME : Eş zamanlı parmak hareketi ile her iki alanda görmeyi test edin

0 = Normal

1 = Asimetri

2 = Tam hemianopi

3 = Kortikal körlük

EN İYİ SABİT BAKIŞ : Ekstraoküler göz hareketleri

0 = Normal

1 = Parsiyel bakış paralizi

2 = Zorlu deviyasyon, total bakış paralizi

DİZARTRİ :

0 = Normal

1 = Kelimelerin hafif ile orta derece arasında karıştırılması, anlaşılabilir

2 = Ciddi anlaşılma artikülasyon

EN İYİ MOTOR KOL : Hasta kolunu dışa doğru 90 derece gerginlikte tutar

0 = Kolu 90 derecede 10 saniye tutuyor

1 = Kolu 90 derecede 10 saniyeden az tutuyor

2 = Kolu 90 derecede tutamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor

3 = Kol düşüyor, yer çekimini yenemiyor

4 = Hiç bir hareket yok, tam pleji

EN İYİ MOTOR BACAK : Hasta bacağını 30 derecede 5 saniye kaldırır

0 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniye tutulur

1 = Bacak 30 derece pozisyonunda 5 saniyenin altında tutuluyor

2 = Bacak 30 derece pozisyonunda tutulamıyor, yer çekimini yenmekte zorlanıyor

3 = Bacak yer çekimini yenemiyor

4 = Hiç bir hareket yok

EKSTREMİTE ATAKSİSİ : Parmak-burun ve topuk-incik kemiği testi

0 = Yok

1 = Bir ekstremitede var

2 = İki ekstremitede var

FASİYAL PARALİZİ

0 = Normal

1 = Minimal

2 = Parsiyel

3 = Tam

DUYUSAL

0 = Duyu kaybı yok

1 = Orta derecede duyu kaybı var

2 = Ciddi veya tam duyu kaybı var

İHMAL

0 = Yok

1 = Görsel, işitsel, dokunsal söndürme fenomeni

2 = Şiddetli ile total duyu kaybı arasında, dokunulduğunun farkında değil

EK-2

Kanada Strok Skalası		
Mental durum		Skor
Bilinç düzeyi	Uyanık	3.0
	Uykulu	1.0
Oryantasyon	Oryante	1.5
	Desoryante	0.0
Konuşma	Normal	1.0
	Ekspresif	0.5
	Defisit	
	Reseptif	0.0
	Defisit	
A1- Kooperasyon defisiti olmayan		
Motor Fonksiyonlar	Güçsüzlük	
Yüz	Yok	0.5
	Var	0.0
Üst ekstremit: Proksimal	Yok	1.5
	Hafif	1.0
	Belirgin	0.5
	Total	0
Üst ekstremit: Distal	Yok	1.5
	Hafif	1.0
	Belirgin	0.5
	Total	0
Alt ekstremit: Proksimal	Yok	1.5
	Hafif	1.0
	Belirgin	0.5
	Total	0
Alt ekstremit: Distal	Yok	1.5
	Hafif	1.0
	Belirgin	0.5
	Total	0
A2- Kooperasyon defisiti olan		
Motor Fonksiyonlar	Güçsüzlük	
Yüz	Simetrik	0.5
	Asimetrik	0.0
Üst ekstremit	Eşit	1.5
	Eşit olmayan	0.0
Alt ekstremit	Eşit	1.5
	Eşit olmayan	0.0