

KAN GLUKOZ, HbA1C, KORTİZOL DÜZEYİ VE STROKUN ERKEN PROGNOZU ARASINDAKİ İLİŞKİ

A. Kemal ERDEMOĞLU*, Şenay ÖZBAKIR**

*Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

**Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Stroklu hastalarda kan glukoz ve kortizol düzeyleri ile strokun lezyon tipi, şiddeti, prognozu ve nörolojik iyileşmesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlandı.

Metod ve Materyal: 51 akut iskemik veya hemorajik stroklu hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. GİA, subaraknoid kanamalı ve bilgi alınamayan hastalar çalışma grubu dışında tutuldu.

Sonuç: Hiperglisemik diyabetik olmayan ve diyabetik hastalarda, sağ kalım oranı normoglisemik hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü. Yüksek serum kortizol düzeyi, hiperglisemik diyabetik olmayan, diyabetik, klinik durumu kötüleşen ve exitus olan hastalarda yüksek olarak tespit edildi. Strokun natürü, lezyonun büyüklüğü ve arter alanı incelendiğinde başvuru ortalama kan glukoz ve kortizol düzeyinde farklılık saptanmadı. HbA1c düzeyi ile klinik durumun ağırlığı ve sağkalım arasında ilişki saptanmadı. Başvuru değerlendirmesinde şiddetli nörolojik defisit en sık hiperglisemik diyabetik olmayan grupta gözlemlendi. Strok sonrası nörolojik iyileşmenin, normoglisemik diyabetik olmayan hastalarda diğer gruplardan belirgin olarak daha iyi olduğu saptandı. Lezyon genişliği ve strok risk faktörlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak akut hipergliseminin diyabetik hastalarda nondiyabetik hastalardan daha fazla zarar verici olduğu kabul edilebilir. Bu sebeple strok sonrası prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktör olduğu ve hastaların tedavilerinin ve takiplerinde bu durumun göz önüne alınması gerektiği görüşülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Prognoz, glukoz, kortizol, hemoglobinA1c, hiperglisemi

THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD GLUCOSE, HbA1C, CORTISOL LEVELS AND THE EARLY PROGNOSIS OF STROKE

Objective: This study was designed as prospectively to investigate the relationship of the blood sugar and cortisol with nature, severity, prognosis and recovery of stroke.

Material and Method: 51 patient were included into the study. Patients with ischemic and hemorrhagic stroke were included. Patients with transient ischemic attack, subarachnoid hemorrhage, and unavailable history were excluded.

Results: Mortality was higher in diabetic and nondiabetic hyperglycemic group than normoglycemic nondiabetic. The mortality, serum cortisol levels and initial stroke severity scores were significantly higher in hyperglycemic non-diabetic and diabetic patients. The nature of stroke, localization and size of lesion were not different between groups. The relationship between hbA1c and mortality, severity of clinical status was not determined in our study. The severity of clinical status was higher in nondiabetic hyperglycemic patient. The recovery of stroke was much better in normoglycemic than others. The size of lesion and risk factors for stroke was not different between groups.

Conclusion: As a conclusion, it is presumed that acute hyperglycemia is more harmful in nondiabetics than diabetics. Therefore, it should be considered as a poor prognostic factor and the situation should be taken into account in the treatment and follow-up.

Keywords: Prognosis, glucose, cortisol, hemoglobinA1c, hyperglycemia

GİRİŞ

Her yıl dokuz milyon insan serebrovasküler hastalıklara yakalanmaktadır. Tüm dolaşım hastalıkları arasında strok ve diğer serebrovasküler hastalıklar en sık ikinci ölüm nedeni olup, tüm dünya çapında 4,6 milyon insanın ölümüne neden olmaktadır. Bu ölümlerin 1/3'ü sanayileşmiş ülkelerde, geri kalanı ise gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (1,2).

Ölümlerin üçte biri strok sonrası ilk 6 ayda görülürken, çoğu ilk birinci ayda olur (2,3). Sağ kalanlarda ileri derecede sakatlık, parsiyel paralizasyon veya diğer fiziksel sakatlıklar, konuşma bozuklukları, hafıza kaybı ve diğer intellektüel fonksiyon bozuklukları gelişir. Genellikle meydana

gelen ağır sakatlıklar günlük yaşamsal aktivitenin yeterli olarak devamını zorlaştırır. Görülme oranının yüksekliği, akut medikal bir sorun olması, prognozun ciddiliği, ortaya çıkardığı sosyal ve ekonomik sorunlar nedeniyle serebrovasküler hastalıklar, çağımızın önemli medikal sorunları arasındadır.

Stroklu hastaların yaklaşık % 50'sinde erken dönemde (ilk 4 haftada) ölüm veya ciddi komplikasyonlar görülmektedir (4,5). Genel olarak yaşlılarda strokun erken döneminde mortalite riski yüksektir (5). Erken dönem süresince prognozu ve mortaliteyi etkileyen değişik faktörler vardır. Strokun tipi ve lokalizasyonu mortaliteyi etkileyen faktörlerdir. Bunun yanı sıra lezyon büyüklüğünün ve ödem gelişiminin de mortaliteyi

artırdığı bilinmektedir. Lezyon hacminin küçük olması prognozun iyi olduğunu gösterir (5). Diabet genel popülasyonda strok için bağımsız bir risk faktörüdür. Strokun akut döneminde hiperglisemi gelişimi çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir.

Bu çalışma, stroklu hastalarda akut dönemdeki kan glukoz, kortizol ve hbA1c düzeyleri ile strokun tipi, klinik durumun ciddiyeti, prognoz ve nörolojik iyileşme arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla planlandı.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu akut strok tanısı ile Haziran 1997 ve Eylül 1997 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Hastanesi Nöroloji Kliniğinde izlenen hastalar arasından seçildi. Strok sonrası ilk 24-48 saat içinde başvuran 51 hasta çalışmaya alındı. Hastaların kan glukoz, hbA1c ve kortizol düzeyleri tespit edilerek, klinik durumları Kanada strok skalası kullanılarak belirlendi.

Strok tanısı klinik muayene ve bilgisayarlı tomografi ile konuldu. Klinik tablonun ani başlangıçlı olması ve fokal nörolojik defisit 24 saatten fazla sürmesi kriterler olarak ele alındı. Hastaların hastaneye başvurusunda kan glukoz düzeylerine bakıldı ve bu değer başlangıç kan düzeyi olarak alındı. Klinikte hastaların günlük kan glukoz düzeyleri takip edildi. Kan glukoz düzeyi "glikoz oksidaz" yöntemi ile Randox God/PAP;UK kiti kullanılarak yapıldı. Bu yöntemde kan glukoz düzeyinin normal değerleri 75-120 mg/dl arasında değişmektedir.

Strok sonrası gelişen hipergliseminin nedenini tayin etmek için hastaların hastaneye başvuru anındaki kan glukoz düzeyleri ile eş zamanlı kan kortizol düzeylerini belirlemek için kan örnekleri alındı. Kortizol düzey tayini, radyoaktif 125 I işaretli radyoimmunoassay metodu ile "Coat-A-Count, DPC" adlı kit kullanılarak yapıldı. Kortizol düzeyi normal değerleri 5-25µg/dl arasındadır.

İki aylık glisemi derecesini gösteren hbA1C düzeyleri ölçülmesi planlandı. HbA1c ölçümleri Bayer, DCA 2000 Analyzer, Almanya reagent kiti ile lateks immunoaglutünasyon inhibisyon metodu ile yapıldı. Normal değerler % 4.3-5.7 arasında alındı (6).

Geçici iskemik ataklı, subaraknoid kanamalı ve strok risk faktörlerini değerlendirmede yeterli bilgi alnamayan hastalar çalışma grubu dışında tutuldu.

Diabetes mellitus tanısı için kan glukoz düzeyinin en az iki kez farklı zamanlarda ölçümünde 140 ve üzerinde olması ve/veya antidiabetik ilaç kullanımını arandı (7).

Hastalar başvuru kan glukoz düzeyine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

- 1) Diabetik olmayan hastalar
 - a) Normoglisemik, non-diabetik
 - b) Hiperglisemik, non-diabetik
- 2) Diabetik hastalar

a) Bilinen diabetes mellitus hikayesi olan ve tedavi alan vakalar.

b) Klinik takip sırasında yüksek kan glukoz düzeyinin sürekli olarak devam ettiği ve anti-diabetik tedavi gerektiren vakalar.

Hastalara kranial bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapıldı. Strokun tipi, iskemik ve hemorajik olarak belirlendi. Arter sistemlerine göre karotis ve vertebro-baziler sistem olmak üzere gruplandırıldı. Bunun yanı sıra lezyon, karotid arter, anterior serebral arter, orta serebral arter, posterior serebral arter ve baziler arter alanına göre kaydedildi.

BT'de lezyon büyüklüğüne göre:

- a) Küçük
- b) Orta
- c) Büyük olarak sınıflandırıldı.

Prognoz kriterleri sağkalım ve exitus olarak belirlendi. Hastaların nörolojik durumlarını değerlendirmek için Kanada strok skalası kullanıldı (8). Kanada strok skalası ile hastaların nörolojik durumları strok sonrası 1. ve 21. günlerde değerlendirildi. Hastanın başlangıç nörolojik değerlendirilmesinde Kanada strok skalasından aldığı skora göre:

- a) 1.5-6.5 arasında skora sahip olan grup → Şiddetli nörolojik defisit
- b) 7-9.5 arasında skora sahip olan grup → Orta veya hafif derecede nörolojik defisit olarak kabul edildi.

Kanada strok skalası skorlamasında 7.5 ve üstü skorlama potansiyel olarak yeterliliği göstermektedir. Bu nedenle hastaların 21. Günündeki skorlarına göre nörolojik durumları şu şekilde sınıflandırıldı:

- a) 7.5 ve üstü → İyileşme
- b) Kliniğe yatırılışındaki skor ile son skor arasında fark olmaması veya bu skorun yüksek fakat kendine yeterlilik skoru olan 7.0 puanın üstünde olmaması → Değişmemiş
- c) Final skorun ilk skordan daha aşağıda ve exitus → Kötüleşme

Strok risk faktörlerinin araştırılması amacıyla hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp hastalığı, obezite, sigara, oral antikoagülan ve alkol kullanım öyküsü kaydedildi. Hematolojik, biyokimyasal tetkikler (hemogram, glukoz, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol, trigliserid, serum glutamik oksidaz transaminaz, serum glutamik pürivat transaminaz, laktik dehidrogenaz, alkalen fosfat, kreatinin fosfokinaz, total protein, albümin, globülin). Elektrokardiyografi ve telekardiyografi yapıldı.

Risk faktörlerini belirlemede, hipertansiyon için sistolik kan basıncı 160 mmHg, diastolik kan basıncı için 90 mmHg değerleri sınır kabul edildi ve/veya antihipertansif tedavi alıyor olma koşulu arandı (9,10). Hiperkolesterolemi için total kolesterol düzeyinin 250 mg/dl'nin üzerinde olması, hipertrigliseridemi için açlık kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl'nin üzerinde olması dikkate alındı (11).

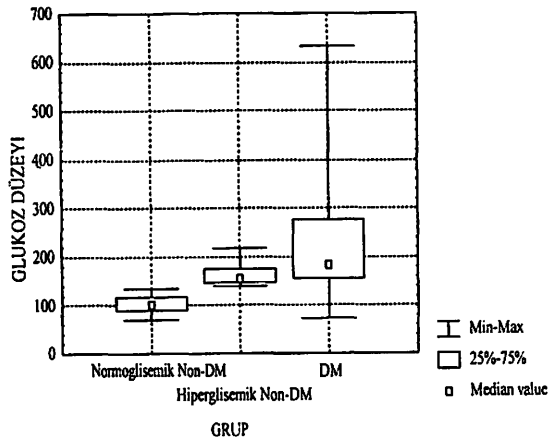
Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student's t testi, Mann-Whitney U testi, Spearman ve Pearson korrelasyon testleri, one way anova, ki kare ve Fisher testleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 51 hastanın 30'u kadın (%59), 21'i erkekti (%41). Hastaların yaş ortalaması (58,4±9,3) kadın hastaların yaş ortalaması (66,3±8,9) olarak saptandı.

Başvuru kan glukoz düzeyleri incelendiğinde, 32 hastanın normoglisemik, 19 hastanın hiperglisemik olduğu izlendi. Diabetik 14 ve diabetik olmayan 37 hasta vardı. 14 hastanın yalnızca 8'inde diabet öyküsü vardı. Diabetik hastalık öyküsü olmayan hastaların 9'unda (%24) hiperglisemi gözlemlendi. Yaş ortalaması açısından gruplar arasında farklılık gözlemlenmedi (p:0,06). Başvuru kan glukoz düzeyi diabetik olmayan normoglisemik hastalarda 103±3,5 mg/dl, hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda 165±8,9 mg/dl ve diabetik hastalarda 237±42,2 mg/dl olarak saptandı (p<0,001) (Şekil I).

Şekil I: Kan Glukoz Düzeyi ve Gruplar



İskemik strok 34 hastada, hemorajik strok ise 17 hastada mevcuttu. Hastaların 29'unda (%57) lezyon sağ hemisferde, 22'sinde (%43) sol hemisferde idi. Hastaların %75'inde karotis sisteminde strok gelişimi gözlemlendi. %70,6 hastada orta serebral arter, %17,6 hastada posterior serebral arter, %7,8 hastada baziler arter, %2 hastada anterior serebral arter, %2 hastada total karotid

arter alanında gözlemlendi. Strokun tipi (p:0,7) ve arter sistemleri (p:0,6) incelendiğinde ortalama kan glukoz düzeyinde farklılık saptanmadı.

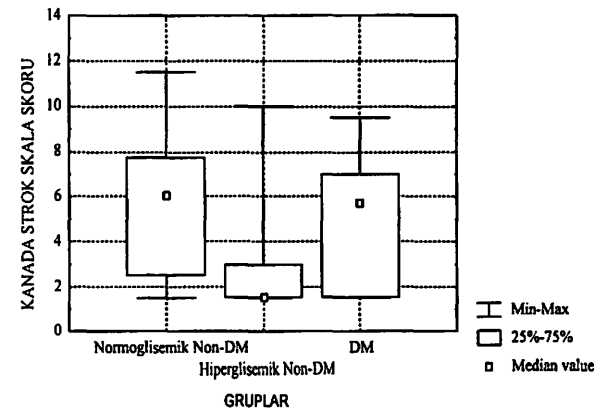
37 hasta sağ kalırken, 14 hasta exitus oldu. Klinik seyir sırasında kan glukoz düzeyi yüksek olan hastaların %50'si, normoglisemik seyreden hastaların ise %15'i exitus oldu. Hiperglisemik ancak diabetik olmayan ve diabetik hastalarda sağ kalım oranı normoglisemik hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü (p:0,03) (Tablo 1). Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması neticesinde sağkalımın, cinsiyet (p:0,8), yüksek hbA1c (p:0,7), lokalizasyon (p:0,3) ve strokun tipinden (p:0,5) etkilendiği bulundu.

Tablo I. Sağkalım ve Exitusun Gruplara Dağılımı

Gruplar	EXITUS	SAĞKALIM
Normoglisemik NDM	% 14,2	% 85,7
Hiperglisemik NDM	% 44,4	% 55,6
DM	% 42,9	% 57,1

Diabetik olmayan hiperglisemik hastaların başlangıç Kanada strok skala skoru belirgin olarak düşüktü. (Şekil II). Strok sonrası nörolojik durumda kötüleşme normoglisemik diabetik olmayan hastaların %18'inde, diabetik hastaların %50'sinde ve hiperglisemik diabetik olmayan hastaların % 56'sında gözlemlendi (Tablo II). Nörolojik durumda iyileşme gösteren hastaların oranının normoglisemik diabetik olmayan hastalarda diğer gruplardan daha yüksek olduğu saptandı. (p:0,04).

Şekil II: Kanada Strok Skalası ve Gruplar



Tablo II: Nörolojik İyileşme ve Gruplara Dağılımı

Gruplar	İYİLEŞME	STABYL	KÖTÜLEŞME
Normoglisemik NDM	% 43	% 39	% 18
Hiperglisemik NDM	% 11	% 33	% 56
DM	% 29	% 21	% 50

Başlangıç bilinç düzeyi incelendiğinde 23 hastada (%45) açık, 14 hastada (%27) somnolans, 8 hastada (%16) stupor, 6 hastada (%12) koma saptandı. Koma saptanan hastaların hepsi exitus olurken bilinç düzeyi açık olan hastaların ancak %9'u exitus oldu. Hiperglisemik diabetik olmayan hastaların %56'sında başlangıç bilinç durumu stupor ve koma idi (Tablo III).

Tablo III: Bilinç Durumu ve Gruplara Dağılımı

Gruplar	AÇIK	SOMMOLANS	STUPOR	KOM
Normoglisemik NDM	% 54	% 28	% 14	% 4
Hiperglisemik NDM	% 22	% 22	% 34	% 22
DM	% 43	% 29	% 7	% 21

Kortizol düzeyi hiperglisemik diabetik olmayan, diabetik ve nörolojik durumu kötüleşen hastalarda belirgin olarak yüksekti (Tablo IV). Strok tipinde farklılık yoktu. Lokalizasyon ve arter sisteminde farklılık saptanmadı. Exitus olan grupta kortizol düzeyi 31.5 ± 5.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ve sağ kalan grupta ise 16.2 ± 3.1 mg/dl saptandı ($p:0.01$). Yüksek kortizol düzeyine sahip olan hastalarda exitus oranı daha yüksekti.

Tablo IV: Grupların Ortalama Serum Kortizol Düzeyleri

Gruplar	Hasta Sayısı	Kortizol Düzeyi
Normoglisemik NDM	28	$16, \pm 3, 1 \mu\text{g}/\text{dl}$
Hiperglisemik NDM	9	$35,4, \pm 9,6 \mu\text{g}/\text{dl}$
DM	14	$20,3 \pm 4,7 \mu\text{g}/\text{dl}$

HbA1c düzeyi 29 hastada normal sınırlarda idi. Yüksek hbA1c düzeyine sahip olan hastalarda prognoz, strok tipi, sistem, bilinç düzeyi oranlarında farklılık saptanmadı.

Strok risk faktörlerinden diabet, hastaların %27,5'unda (n:14), hipertansiyon %67'sinde (n:34), kalp hastalığı %28'inde (n:14), aritmi %35'inde (n:18), daha önce geçirilmiş geçici iskemik atak öyküsü %26'sında (n:13), hiperlipidemi %55'inde (n:28), hiperürisemi %55'inde (n:28), sigara kullanımı %28'inde (n:14), alkol kullanımı %4'ünde (n:2), hemostaz testlerinde bozukluk %20'sinde (n:10), yüksek hematokrit %6'sında (n:3) saptandı. Strok risk faktörlerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p<0.05$).

BT'de 15 (530) hasta küçük, 17 hasta (533) orta ve 19 hasta (%37) büyük lezyona sahipti. Lezyon büyüklük grupları arasında ortalama kan glukoz düzeyinde farklılık yoktu. BT'de 32 hastada (%62) atrofi vardı. Atrofi varlığı açısından hiperglisemik ve normoglisemik gruplar arasında farklılık

saptanmadı ($p:0.6$)(Tablo V).

Tablo.V: Lezyon Gruplarının Dağılımı

Gruplar	KÜÇÜK LEZYON	ORTA LEZYON	BÜYÜK LEZYON	ATROFİ
Normoglisemik NDM	% 36	% 28	% 36	% 53
Hiperglisemik NDM	% 11	% 33	% 56	% 22
DM	% 28	% 43	% 28	% 25

TARTIŞMA

Hiperglisemi strok için etyolojik bir risk faktörü olmasının yanı sıra, lezyon gelişimi ve prognozu etkileyebilen bir faktör olarak da tartışılmaktadır. Bugüne kadar yapılan birçok çalışmada serebrovasküler hastalıkların akut döneminde hiperglisemi gözlenmiştir. Kan glukoz düzeyindeki yüksekliğin genellikle hastalığın şiddeti, tipi ve hastanın bilinç durumu ile yakın ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Beyin iskemisi sırasında görülen kan glukoz konsantrasyonundaki artışın, iskemi sonrası nörolojik durumun bozulmasına katkıda bulunduğu ve histopatolojik hasarı artırdığı düşünülmektedir.

Birçok çalışma diabetik hastalarda strok insidansının arttığını göstermektedir (13,14,15,16). Epidemiyoloji ve nekropski çalışmaları ile diabetik hastalarda strok insidansının diabetik olmayan hastalardan daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (17,18). Framingham strok çalışmasında trombotik strok insidansı açısından diabetikler ile diabetik olmayanlar karşılaştırıldıklarında, diabetik erkek hastalarda insidansın 2.5 kat, kadın hastalarda ise 3.6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (14). Diabetin, tüm yaşlarda aterotrombotik beyin infarktları için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (19,20). Hipertansiyon ve iskemik kalp hastalıkları gibi risk faktörlerinin elimine edildiği durumda dahi diabetin strok için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (19). Bu durumun diabetli hastaların serebral damarlarında görülen fizyopatolojik değişikliklerle ilgili olduğu düşünülmektedir.

Stroklı hastalarda yapılan çalışmalarda diabet prevalansının %13-36 arasında değiştiği bildirilmiştir (21,22,23). Bizim çalışmamızda, diabetik hastalar çalışma grubunun %27,5'ünü oluşturmaktadır. Daha önceki çalışmalarda strok öncesi tespit edilmemiş diabetes mellitus insidansının %6-42 arasında değiştiği bildirilmiştir (23,24). Bizim hasta grubumuzda ise strok sonrası diabet tanısı konulan hastaların oranı %12'dir.

Diabet ve hiperglisemi, yaş ile orantılı olarak artmaktadır. Danimarka Strok çalışmasında diabetik hastalar ile diabetik olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diabetik hastaların daha genç olduğu bulunmuştur (25). Bu durum diabetik hastaların stroka olan eğilimi, diabetleri dışında hipertansiyon ve diğer risk faktörlerinin, diabetik olmayanlardan daha fazla olması ile açıklanmıştır. Çalışmamızda diabetik olan ve diabetik olmayan hastaların yaş ortalamaları arasında herhangi bir farklılık saptamadık.

Diabetik olan ve diabetik olmayan gruplarda strok risk faktörlerinin farklı olduğu bulunmuştur (25,26). Diabetik hastalarda özellikle koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon gözlenmiştir. Çalışmamızda strok risk faktörlerinin gruplar arasında farklılık göstermediğini tespit ettik.

Strok geçiren diabetik hastalarda artmış mortalite bildirilmiştir (21,22,23,27-30). Bunun nedeni hakkında kesin fikir birliği olmamakla birlikte, diabetik hastalarda daha şiddetli strok meydana geldiği veya prognozun daha ağır olduğu tartışmalıdır. Bunun yanı sıra diabetli hastalarda strok sırasındaki hipergliseminin hasar oluşumunda ve prognozda anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (31,32).

Serum glukoz düzeyi ile akut strokun prognozu arasındaki ilişki yeterince açık değildir. Farklı çalışmalarda birbirine zıt bulgular elde edilmiştir. Deneysel olarak hipergliseminin strokun prognozu üzerine olumlu (33-37), olumsuz (38-42) veya etkisiz (43,44) olduğu global (38,41,43) ve fokal (33-35,37,39,40) iskemik hayvan modellerinde gösterilmiştir.

Hiperglisemik hayvanlarda kardiyak arrest sonrası beyin hasarının arttığı tespit edilmiştir (45,46). Hipergliseminin anaerobik glikolizisi arttırdığı ve laktat birikimine yol açtığı, bunda beyin hasarını arttırdığı düşünülmüştür (45,46). Akut iskemik strokta prognoz ile hiperglisemi arasındaki ilişki, deneysel olarak ilk kez Myers ve Yamaguchi tarafından incelenmiştir (46). Bu çalışma daha sonraki klinik ve deneysel incelemelere kaynak olmuştur. Diğer araştırmacılar, değişik hayvan modellerini kullanarak glukoz konsantrasyonunun nörolojik iyileşme üzerine önemini gözlemişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir (38-40). Bu bulguların aksine farklı sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (47,48).

Klinik çalışmalarda hiperglisemi ve strok arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hipergliseminin kötü prognozla eşlik ettiği bildirilirken (21,22,30,31,40,47-49) bazılarında ise bu ilişkiye rastlanılmamıştır (50,51). Diabetik ve hiperglisemik hastalarda mortalite ve morbiditenin, normoglisemik hastalara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (27,52). Strok

prognozunun kötü sonuçlanmasından hipergliseminin mi sorumlu olduğu (21,22,32,47) yoksa beyin lezyonun şiddetinin bir yansıması mı olduğu da (31,40,49) açık değildir. Bizim verilerimize göre ise exitus olan grupta, ortalama kan glukoz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı. Hiperglisemik diabetik olmayan ve diabetik hastalarda mortalite oranı normoglisemik diabetik olmayan hastalardan daha fazla idi.

Klinik durumun ciddiyeti ile kan glukoz düzeyi arasındaki ilişki henüz kesinlik kazanmamıştır. Bazı çalışmalardaki başlangıç klinik durumun ciddiyeti, diabetik hastalarda diabetik olmayan hastalardan daha ağır bulunmuştur (25,29). Danimarka strok çalışmasında diabetik hastaların kan glukoz düzeyi ile başlangıç klinik durumun ciddiyeti arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (25). Çalışmamızda, Kanada strok skalası ile yapılan ölçümler sonucu hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda, başlangıçtaki klinik durumun ciddiyeti diğer gruplardan daha ağır tespit edildi. Hiperglisemik diabetik olmayan gruptaki hastaların %56'sında başlangıçtaki bilinç durumu stupor veya koma olarak saptandı. Sağ kalım ile bilinç durumu ve başlangıç strok skoru arasında ilişki olduğunu tespit ettik.

Hayvan modellerinde serebral iskemisi sırasında gelişen hipergliseminin serebral lezyonun genişliğini arttırdığı gösterilmiş (22,39,41,53), fakat bazı hayvan çalışmalarında ise aynı sonuç elde edilememiştir (38,43). Hatta bir çalışmada, hipergliseminin iskemik hasarı azalttığı bildirilmiştir (38). Candelise ve arkadaşları hiperglisemisi olan hastaların BT'lerinde daha büyük lezyonların olduğunu tespit etmişlerdir (31). Yüksek kan glukoz düzeyine sahip diabetik olmayan ve diabetik hastaların BT'lerinde ise belirgin ödem ve daha kötü bir klinik seyir saptamışlardır (47). Hipergliseminin lezyon artırıcı etkisi bizim çalışmamızda gözlenmedi. Lezyon grupları arasında ortalama kan glukoz düzeyinde farklılık saptanmadı.

Hemorajik strok için bir risk faktörü olan hipertansiyon, diabetik hastalarda daha fazla görülmesine karşın hemorajik stroka daha az rastlanılmıştır. Diabetik hastalarda hem otopsi hem klinik serilerde, intraserebral hemoraji insidansının daha az olduğu gözlenmiştir (17,18,29,30). Bu serilerde istatistiksel olarak farklılık olmasa da intraserebral hemoraji sıklığı düşük bulunmuştur (%26'ya karşı %15) (50). Bunun nedeninin diabetik hastalardaki küçük damar değişiklikleri ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle her ne kadar intraserebral hemorajinin oluşumu sırasında yüksek kan glukoz düzeyi hastanın kötü prognozu ile ilişkili olsa da, diabetin intraserebral hemoraji oluşumunu etkilemeyeceği

görüşü hakimdir. Bizim çalışmamızda lezyon tipi yönünden gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.

Hemorajik strokta, hiperglisemiyle klinik kötüleşme (koma) ve yüksek mortalite arasındaki ilişkinin varlığı rapor edilmiştir (50,54). Woo ve arkadaşları hemorajik stroklu hastalarda hiperglisemi ve mortalite arasında ilişkinin, iskemik stroklu hastalarda daha belirgin olduğunu tespit etmişlerdir (48,49,55). Bizim çalışmamızda ise lezyon tipi ve mortalite arasında ilişki gözlenmedi.

HbA1c hemoglobin A₀'nın β zincirinin N-terminalinin enzimatik olmayan glikolizi ile oluşur. HbA1c düzeyi, ölçümden 2 ay önceki ortalama günlük kan glukoz düzeyinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (6,57) Bu nedenle birçok çalışmada son iki aylık glisemi düzeyinin strok sonrası mortaliteye ve morbiditeye etkisi araştırılmıştır. Birçok çalışmada yüksek HbA1c düzeylerinin, artmış strok insidansı ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52,59,60). Bu ilişki bilinen veya bilinmeyen hipergliseminin strok için risk faktörü olabileceğini de göstermektedir. Bu sebeple strokun oluşumu sırasında hiperglisemi gelişiminin, hastanın diabetik olmasından daha önemli olduğu bildirilmiştir (52). Bazı araştırmacılar, yüksek HbA1c düzeyine sahip hiperglisemik grupla karşılaştırıldığında hiperglisemik diabetik olmayan grubun strok sonrası prognozunun daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (59). Buna karşın diğer çalışmalarda, strok mortalitesi ile HbA1c düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (48,49,55). Bizim çalışmamızda da, HbA1c düzeyi ile mortalite ve strok şiddeti arasında bir ilişki saptanmadı. Ancak bizim çalışmamızda da hiperglisemik diabetik olmayan hastaların prognozunun daha kötü olduğu gözlemlendi.

Strok sonrası artmış kan glukoz düzeyinin nedeni hakkında henüz fikir birliğine varılamamıştır. Birçok hastalıkta stres cevabı olarak kan glukoz düzeyinde artış meydana gelir (61). Strok sonrası görülen hipergliseminin de stres yanıtı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle daha ağır nörolojik defisiti olan hastalarda stres yanıtının ve kan glukoz düzeyinin daha fazla olacağı ileri sürülmektedir (49,59). Akut strok sonrası geçici hipergliseminin, hemorajik stroklu hastalarda serebral infarktli hastalarda daha sık geliştiği bildirilmiştir (52,53). Serebral hemorajili hastalarda artmış kan glukoz düzeyinin aşırı katekolamin salınımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Böylece hipergliseminin hemorajinin nedeni değil, sonucu olduğu öne sürülmüştür (27,49). Başvuru kan glukoz düzeyi ile kötü prognoz arasında bir ilişki olduğu saptanmış fakat benzer bir ilişki HbA1c düzeyi ile

kurulamamıştır. Bu nedenle strok sonrası yüksek başvuru kan glukoz düzeyinin stres yanıtı olduğu düşünülmüştür. Buna karşın Tracey, glukoz ve mortalite arasındaki ilişkiyi plazma kortizol düzeyi ve hastanın yaşıyla birlikte değerlendirmeye aldığıında, artmış glukoz düzeyinin akut hastalığa bağlı stres yanıtı olarak geliştiğini öne sürmüştür (52). Akut strok olayına vücudun bir reaksiyon ve korunma cevabı olarak ortaya çıktığı düşünülen hipergliseminin, serebral hasarı ve şiddeti ile ilişkili olması nedeniyle strokun prognozuna etki göstermesi beklenir. Bizim çalışmamızda HbA1c ile kötü prognoz arasında ilişki kurulamadı. Serum kortizol düzeyi hiperglisemik diabetik olmayan ve exitus olan grupta belirgin olarak yüksek bulundu. Bu nedenle gelişen hipergliseminin stres hiperglisemisi olduğu düşünüldü.

Hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda strok sonrası nörolojik iyileşmenin, diabetik ve normoglisemik diabetik olmayan hastalardan daha kötü olduğu bildirilmiştir (22,26,28,29,31,32). Strok sonrası ortaya çıkan hipergliseminin uzun süre devam eden hiperglisemiden daha önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (55,59). Bizim çalışmamızda kötü prognoza sahip olan hastaların, başvuru kan glukoz düzeyi ortalamasında belirgin bir yükseklik saptandı. Bu sonuç akut hipergliseminin nörolojik iyileşme üzerine olumsuz etkisinin olduğunu düşündürdü. Hiperglisemik diabetik olmayan hastaların nörolojik iyileşmesi ve seyirleri hem diabetik hem de normoglisemik diabetik olmayan gruplardan daha kötü bulundu. Bu da strokun oluşumu sırasında gelişen akut hipergliseminin, hastanın diabetik oluşundan daha önemli olduğu ve strokun prognozunu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Hiperglisemik diabetik olmayan hastalarda iyileşmenin diğer gruplardan daha kötü olduğu yönündeki fikirleri destekler niteliktedir.

Hipergliseminin akut stroklu hastaların mortalite ve morbiditesini etkileyen bir risk faktörü olduğu ve bu hastaların takip tedavilerinde bu durumun göz önüne alınması gerektiği görüşündeyiz. Aynı zamanda erken dönemde prognozu tayin etmede yardımcı olabilecek faktörlerden birisi olarak değerlendirilebilir.

Hipergliseminin ve diğer prognostik faktörlerin daha önceden saptanması, terapötik olarak modifiye edilebilir olması, akut stroklu hastaların mortalite ve morbiditesinin azaltacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak akut hipergliseminin strokun prognozunu olumsuz yönde etkileyen bir risk faktörü olduğu ve hiperglisemik hastaların yüksek risk grubu olarak kabul edilip takip ve tedavilerinde bu durumun göz önüne alınması

gerektiği görüşündeyiz.

Strokun oluşumu sırasında gelişen akut hipergliseminin, hastanın diabetik olduğundan daha önemli olduğu ve strokun prognozunu olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Hipergliseminin akut stroklu hastaların mortalite ve morbiditesini etkileyen bir risk faktörü olduğu ve bu hastaların takip ve tedavilerinde bu durumun göz önüne alınması gerektiği görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. WHO: The world health report 1997. World health organization 1997 pg 16.
2. Report of the WHO Task Force on stroke and other cerebrovascular disorders: Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Stroke. 1989;20:1407-1431
3. Samuels MA: Manuel of Neurology. Little, Brown and Company, Boston, Massachusetts, Fourth ed., 1991, pp. 197-212.
4. White OB, Norris JW, Hachinski BC; Lewis A: Death in early stroke, causes and mechanisms. Stroke 1979;10:743.
5. Khaw KT, Barret-Connor E, Suarez L, Crigui MH: Predictors of stroke associated mortality in the elderly. Stroke 1984;15:244-248.
6. Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD: The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. N Eng J Med. 1984;310:341-346.
7. WHO Study Group on Diabetes Mellitus. World Health Organization Tech Rep Serial 727. Geneva. World Health organization: 1985.
8. Cote R, Hachinski VC, Shurvell B, Norris JW, Wolpson C: The Canadian neurological Scale: A preliminary study in acute stroke. Stroke 1986;17(4):731-737.
9. Hypertension detection and follow-up program comparative group: Five year findings of the hypertension and following program. JAMA 1979;142:256-258.
10. Wolf P: Risk for stroke. Stroke 1985;16:359-360.
11. Lindgren A, Nilson EP, Norrving B et al. Plasma lipids and lipoproteins in subtypes of stroke. Acta Neurol Scand 1992;86(6):572-278.
12. Davolos A, Real Fernandez J, Ricart W et al.: Iron related damage in acute ischemic stroke. Stroke 1994;25:1543-1546.
13. Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K.: Diabetes and the risk of stroke: The Honolulu Heart Program. JAMA. 1987;257-949-952.
14. Kannell WB, McGee DL, Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham Study. JAMA. 1979;241:2035-2038.
15. Davis PH, Dambrosia JM, Schoenberg DG, Shoenberg DG, Pritchard DA, Lillienfeld AM, Whisnant JP: Risk factors for ischemic stroke: a prospective study in Rochester. Minnesota. Ann Neurol. 1987;22:319-327.
16. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes Mellitus: an independent risk factor for stroke? Am J. Epidemiol. 1988;128:116-123.
17. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T. Kannell WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: Sixteen year follow up study. Diabetes 1974;23:105-111.
18. Peress NS, Kane WC, Aronson SM: Central nervous system findings in a tenth decade autopsy population. Prg Brain Res. 1973;40:473-483.
19. Wolf PA, Kannel WB, Verter J: Current status of risk factors for stroke. Neurol Clin 1983;1:330-331.
20. Kannel WB, Wilson PWF, Zhang TJ: The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J 1991;121:1268-73.
21. Asplund K, Hagg E, Helmers C, Lithner F, Strand T, Wester PO: The natural history of stroke in diabetic patients. Acta Med Scand. 1980;207:417-424.
22. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, Scherer P, Plum F. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. JAMA. 1983;74:540-544.
23. Oppenheimer SM, Hofbrand B, Oswald GA, Yudkin JS. Diabetes mellitus and early mortality after stroke. BMJ. 1985;291:1014-1015.
24. Riddle M. Hart J: Hyperglycemia recognized and unrecognized as a risk factor in stroke and transient ischemic attacks. Stroke 1982;13:356-359.
25. Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes: The Copenhagen stroke study. Stroke. 1994;25:1977-1984.
26. Fuller JH, Shiple MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H: Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia. The Whitehall Study. BMJ. 1983;287:867-870.
27. Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Erikson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients a controlled prospective study. Diabetologia. 1990;33:244-249.
28. Toni D, Sacchetti ML, Argentino C, Gentile M, Cavalletti C, Frontoni M, Fieschi C. Does hyperglycemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? J. Neurol. 1992;239:382-386.
29. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC, Carlin J, Ratnaik S: Stroke topography and outcome in relation to hyperglycemia and diabetes J. Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:263-270.
30. Lefkovits J, Davis SM, Rossiter SC, Kilpatrick CJ, Hopper JL, Green R, Tress BM. Acute stroke outcome. Effects of stroke type and risk factors. Aust. NZJ Med. 1992;22:30-35.
31. Candelise L, Landi G, Orazio EN, Boccardi E: Prognostic significance of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol. 1985;42:661-663.
32. Cox NH, Lorains JW: The prognostic value of blood glucose and glycosylated haemoglobin estimation in patients with stroke. Postgrad Med. J. 1986;62:7-10.
33. Ginsberg MD, Prado R, Dietric WD, Busto R, Watson BD: Hyperglycemia reduces the extent of cerebral infarction in rats. Stroke 1987;18:570-574.
34. Kraft SA, Larson CP Jr. Shuer LM. Steinberg GK, Benson GV. Pearl RG. Effect of hyperglycemia on neuronal changes in a rabbit model of focal cerebral ischemia. Stroke 1990;21:447-450.
35. Nedergaard M. Transient focal ischemia in hyperglycemic rats is associated with increased cerebral infarction. Brain Res 1987;408:79-85.
36. Nedergaard M, Diemer NH. Focal ischemia of the rat brain, with special reference to the influence of plasma glucose concentration. Acta Neuropathol. 1987;73:131-137.
37. Zasslow MA, Pearl RG, Shuer LM, Steinberg GK, Lieberman RE, Larson CP Jr: Hyperglycemia decreases acute neuronal ischemic changes after middle cerebral artery occlusion in cats. Stroke 1989;20:519-523.
38. Ginsberg MD, Welsch FA, Budd WW. Deleterious effect of glucose pretreatment on recovery from diffuse cerebral ischemia in the cat. I. Local cerebral blood flow and glucose utilization. Stroke 1980;11:347-354.
39. De Courten-Myers G, Myers RE, Schollfield L. Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. Stroke 1988;19:623-630.
40. Marsh R, Anderson RE, Sundt TM: Effect of hyperglycemia on brain pH levels areas of local incomplete cerebral ischemia in monkeys. J Neurosurg 1986;65:693-696.
41. Pulsinelli WA, Waldman S, Rawinson D, Plum F. Moderate hyperglycemia augments ischemic brain damage: a neuropathologic study in the rat. Neurology 1982;32:1239-1246.
42. Siemkiewicz E, Hansen A, Clinical resutition following cerebral ischemia in hipo-normo-and hyperglycemic rats. Acta. Neurol Scand 1978;58:1-8.
43. Ibayashi S, Fujishima M, Sadoshima S, Yoshida F, Shiokawa O, Ogata J, Omae T: Cerebral blood flow and metabolism in experimental cerebral ischemia of spontaneously hypertensive

rats with hyper, normo and hypoglycemia. *Stroke* 1986;17:261-266.

44. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R, Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J. Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:186-192.

45. Natale JE, Stante SM, D'Alecy LG: Elevated brain lactate accumulation and increased neurologic deficit are associated with modest hyperglycemia in global brain ischemia. *Resuscitation* 1990;19:271-289.

46. Myers RE, Yamaguchi S: Nervous system effects of cardiac arrest in monkeys. Preservation of vision. *Arch Neurol* 1977;34:65-74.

47. Berger L, Hakim, AM: The association of hyperglycemia with cerebral edema in stroke. 1986;17:865-871.

48. Woo E, Chan YW, Yu YI, Huang CY. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. *Stroke* 1988;19:185-191.

49. Woo E, Ma JTC, Robinson JD, Yu YL: Hyperglycemia is a stress response in acute stroke. *Stroke* 1988;19:185-191.

50. Mohr JP, Rubenstein LV, Tatemichi TK, Nichols FT, Caplan LR, Hier DB, Kase CS et al: Blood sugar and acute stroke. The NINDS pilot stroke data bank. *Stroke* 1985;16:143.

51. Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Biller J, Brott TG, Barsan WG. Et al. Comparisons of admission serum glucose concentration with neurologic outcome in acute cerebral infarction: a study in patients given naloxone. *Stroke* 1988;19:455-458.

52. Tracey F, Crawford VLS, Lawson JT, Buchanan KD, Stout RW: Hyperglycemia and mortality from acute stroke. *Quart J Med* 1993;86:439-446.

53. De Courten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Fatal strokes in hyperglycemic cats. *Stroke* 1989;20:1707-1715.

54. Melamed E. Reactive hyperglycemia in patients with acute stroke. *J. Neurol Sci.* 1976;29:267-275.

55. Woo J, Lam CWK, Kay R, Wong AHY, Teoh R, Nicholls MG, The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch. Neurol.* 1990;47:1174-11773

56. Mayer TK, Freedman ZR: Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clin Chim Acta.* 1983;127:147-184.

57. Bynes JW, Bunn HF, Goldstein et al.: National Diabetes Data Group: Report of Expert Committee on glycosylated hemoglobin. *Diabetes Care* 1984;7:602-606.

58. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C et al.: Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. *Diabetes* 1976;25:230-232.

59. Helgason CM. Blood glucose and stroke. *Stroke* 1988;19:1049-53.

60. Helgason CM: The significance of glycosylated hemoglobin for stroke outcome (abstract). *Stroke* 1987;18:296.

61. Frayn KN: Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986;24:577-599.