



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT İNME TANISIYLA YOĞUN BAKIMA KABUL EDİLEN
DİYABETİK OLMAYAN HASTALARDABAŞVURU ANINDAKİ
HİPERGLİSEMİNİN AKUT BÖBREK HASARI GELİŞİMİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MELİKE ELİF ÇELİK**

**TEZ
DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ KEMAL KADİROĞLU**

**DİYARBAKIR
OCAK 2016**

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğini öğretirken bir heykeltıraş hassasiyetiyle mükemmel olmamızı arzulayarak bizi değiştiren; bir yandan bilimsel bakış açımızı güçlendirirken bir yandan insancıl bir yaklaşımın önemini kavratan değerli hocamız **Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU** başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız **Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a**, engin bilgi ve tecrübeleriyle bugünlere gelmemizde büyük emeği olan değerli hocalarım **Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan TUZCU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Zülfükar YILMAZ, Doç.Dr.Mazhar TUNA, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd.Doç.Dr.Zuhat ORAKÇI, Yrd. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr.Zafer PEKKOLAY, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm.Dr.Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Bahattin GÖKDEMİR, Uzm. Dr. Belma Özlem BALSAK Uzm.Dr. Hikmet SOYLU, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA'a** Şu anda farklı şehirlerde öğretim üyesi olan, yetişmemize önemli katkılar sunan sayın **Yrd. Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a ve Yrd. Doç. Dr. M. Sinan DAL'a** ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Yetişmemde olduğu kadar tezimin her aşamasında büyük emeği olan, sayın **Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU'na**, ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D. , Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D. ve Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Sevgileriyle can suyu veren, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her an yanımda hissettiğim değerli Babam, Annem ve sevgili kardeşim Bilge Ecem'e sonsuz teşekkürler

ÖZET

Amaç: Akut böbrek hasarı (ABH) yoğun bakımdaki hasta popülasyonunda %5-%30 oranında görülmekte ve yoğun bakımda ABH gelişen olgularda mortalite %40-90'a ulaşmaktadır. Yoğun bakımda ABH gelişimi mortaliteyi ciddi biçimde arttıran, yoğun bakımda kalış süresini uzatan, diyaliz ve diğer pahalı tedavi yöntemlerini gerekli kılarak maliyeti artıran önemli bir problemdir. Yoğun bakımda sıklıkla karşılaşılan bir faktör olan hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda da çeşitli kritik durumlarda mortalite ve morbiditeyi arttırdığı yapılan çalışmalarla vurgulanmış ancak, hipergliseminin ABH gelişimi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmamızda yaşamı tehdit eden kritik durumlardan biri olan akut inme ile yoğun bakıma kabul edilen diyabetik olmayan hastalarda başvuru anındaki hipergliseminin ciddi bir organ yetmezliği olan ABH insidansını artırıp arttırmadığını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2010- 2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi ya da Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesine iskemik/ hemorajik inme ayırımı yapılmaksızın akut inme tanısıyla kabul edilen, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı olmayan 520 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, yoğun bakımda kalış süresi, klinik sonuçları, akut dönemde çalışılan CRP değeri, hastaneye başvuru anında çalışılan kan örneklerinden serum glukoz değeri ve kreatinin değeri kaydedildi. ABH gelişimini takip etmek için yatış süresince günlük çalışılan kreatinin değerleri incelendi. ABH tanısı KDIGO kriterleri doğrultusunda koyuldu. Başvuru anındaki hiperglisemi serum glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olmasına göre belirlendi. Hastalar Hiperglisemi ve ABH gelişimine göre 4 gruba ayrıldı. Veriler regresyon analizi ve ROC analizi ile istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Hastaların 249'u (%47.9) erkek 271'i (%52.1) kadındı. Çalışma popülasyonunda yaş ortalaması 68.6 ± 17.0 yıldır. ABH gelişen grupta başvuru anındaki ortalama serum glukozu $156 \text{ mg/dl} \pm 55.1$ iken ABH gelişmeyen grupta $132 \text{ mg/dl} \pm 46,1$ olup başvuru anındaki serum glukoz düzeyi ABH gelişen grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.001$). Başvuru

anında serum glukozu ≥ 126 mg/dl olan hastaların %35.2 'sinde ABH gelişirken, başvuru anında serum glukozu < 126 mg/dl olan hastaların %16.6'sında ABH gelişti. (OR=2.7 CI=1.8-4.1, $p < 0.001$) Başvuru anındaki hipergliseminin ABH gelişimini 2.7 kat arttırdığı ve ABH gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğu saptandı. ROC eğrisi analizi ile başvuru anında serum glukozu 142 mg/dl eşik değerinde ABH gelişimini belirleme bakımından anlamlı bulundu. (AUC=0.667 $p < 0.001$) Bu eşik değerinde başvuru anındaki serum glukozunun en yüksek duyarlılık (%50.7) ve özgüllüğe (%74.2) sahip olduğu belirlendi. Mortalite, başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda, başvuru anında hiperglisemi gelişmeyenlere göre (%40.4 vs %20.9) istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek saptandı. (OR=2,5 CI=1.7-3.7, $p < 0.001$).

Sonuç: Akut inme tanısıyla yoğun bakımda tedavi gören diyabetik olmayan hasta popülasyonunda başvuru anındaki hipergliseminin ABH gelişimini ve mortalitede artışı öngören bir belirteç olduğu saptandı. Bu bulgu, ABH 'nın daha erken tanınmasında, prognozun belirlenmesinde ve diğer koruyucu klinik yaklaşımların benimsenmesinde faydalı olabilir.

ABSTRACT

Aim: Acute kidney injury (AKI) affects upto 30% of patients admitted to the ICU. When AKI develops mortality increases to 40-90 % during a critical illness. AKI increases mortality, prolongs in-hospital stays and augments costs by requiring expensive treatment modalities like dialysis. Hyperglycemia is one of the frequently encountered problem among ICU population. Previous studies have shown hyperglycemia is associated with poor prognosis even in non-diabetic patients with critical conditions. However its not well known the relationship between hyperglycemia and development of AKI in critically ill patients. In light of these data we investigated the association between admission hyperglycemia and incidence of AKI in non-diabetic patients diagnosed with acute stroke which is a life threatening condition.

Methods: This study included 520 patients without diabetes and chronic kidney disease admitted in the acute phase of stroke to the medical or neurology ICU of Dicle University Education and Training Hospital between the dates of 2010-2014. Patient data were analyzed retrospectively. Demographic features, comorbid illness, length of stay in the ICU, clinical outcome, serum glucose and creatinine levels obtained at the admission were recorded. Daily serum creatinine levels were assessed for detection of AKI on follow up. CPR levels obtained in the acute phase of stroke were recorded. AKI diagnosis based on KDIGO guideline and admission hyperglycemia assumed to be serum glucose of ≥ 126 mg/dl, Patients were divided into 4 groups according to development of admission hyperglycemia and/or AKI. Regression analysis and ROC analysis was applied on data set.

Results: 249 (% 47.9) of patients were male and 271 (%52.1) were women. Mean age was 68.6 ± 17.0 years. Mean admission serum glucose in AKI group was $156 \text{ mg/dl} \pm 55.1$ whereas in non-AKI group was $132 \text{ mg/dl} \pm 46.1$. Compared to non-AKI group mean admission serum glucose level was found significantly higher in AKI group ($p < 0.001$). %35.2 of patients with admission hyperglycemia and % 16.6 of patients without admission hyperglycemia developed AKI on follow up. (OR=2.7 CI=1.8-4.1, $p < 0.001$). Admission serum

glucose at the threshold level of 142 mg/dl maximized the combined sensitivity (%50.7) and specificity (%74.2) in predicting development of AKI . According to these data admission hyperglycemia is associated with 2.7 fold increase in development of AKI and is determined as an early independent predictor of AKI in non-diabetic patients with acute stroke. Mortality was estimated %40.4 in patients with admission hyperglycemia whereas %20.9 in patients without admission hyperglycemia (OR=2,5 CI=1.7-3.7, $p<0.001$) That suggests admission hyperglycemia is a contributing factor and a marker of increased mortality.

Conclusion: Admission hyperglycemia is an early independent predictor of AKI and mortality in non-diabetic patients admitted to the ICU with acute stroke. This may be helpful for early diagnosis of AKI, actuation of preventive and therapeutic measures and prediction of prognosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar.....	ix
KISALTMALAR.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.İnme.....	3
2.1.1.Serebrovasküler Anatomi.....	3
2.1.2.İnme Tanımı.....	8
2.1.3.İnme'de Epidemiyoloji.....	9
2.1.4.İnme'de Sınıflandırma.....	9
2.2.Akut Böbrek Hasarı.....	22
2.2.1.Böbrek Anatomisi.....	22
2.2.2.Böbrek Fizyolojisi.....	25
2.2.3.Akut Böbrek Hasarı Tanım ve Epidemiyoloji.....	30
2.2.4.Akut Böbrek Hasarında Patofizyoloji.....	32
2.2.5.Akut Böbrek Hasarında Etyoloji.....	39
2.2.6.Akut Böbrek Hasarı Gelişiminde Risk Faktörleri.....	41
2.2.7.Akut Böbrek Hasarına Tanısal Yaklaşım.....	41
2.2.8.Akut Böbrek Hasarına Klinik Yaklaşım.....	42
2.2.9.Akut Böbrek Hasarında Tedavi.....	43
2.2.10.Akut Böbrek Hasarında Komplikasyonlar.....	46
2.2.11.Akut Böbrek Hasarında Komplikasyonların Tedavisi.....	48
2.2.12.Akut Böbrek Hasarında Diyaliz Tedavisi.....	50
2.2.13.Yoğun Bakımda Akut Böbrek Hasarından Korunma.....	50
2.3 Hastane İlişkili Hiperglisemi.....	52
2.3.1.Yoğun Bakımda Hastaneİlişkili Hiperglisemi.....	52
2.3.2. Hastane İlişkili Hiperglisemi Tanımı.....	53
2.3.3.Hastane İlişkili Hiperglisemi Patofizyoloji.....	53
2.3.4.Akut İnme'de Hastane İlişkili Hiperglisemi.....	54
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4.BULGULAR.....	59
5.TARTIŞMA.....	74
6.SONUÇ.....	79
7.KAYNAKÇA.....	80
8.ONAY VE KABUL.....	99

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Willis Poligonu Arterleri.....	3
Şekil 2. İskemik Penumbra.....	10
Şekil 3. Böbreğin Anatomik Yapısı.....	23
Şekil 4. Glomerülün Yapısı.....	25
Şekil 5. Nefronun İşlevleri ve İdrar Oluşumu.....	26
Şekil 6. Komorbid hastalıklar ve risk faktörlerin yüzde oranları ile dağılımı...	61
Şekil 7. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda ABH gelişimi.....	67
Şekil 8. Başvuru anındaki serum glukoz değerinin ABH gelişimi için ROC eğrisi.....	68
Şekil 9. Başvuru anındaki serum glukoz değerinin ölen ve taburcu olan hastalar İçin ROC eğrisi.....	69
Şekil 10. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda mortalite.....	70
Şekil 11. Başvuru anında gelişen hastalarda mortalite.....	71
Şekil 12. Başvuru anında Hiperglisemi gelişen hastalarda sağkalım.....	72
Şekil 13. ABH gelişen hastalarda sağkalım.....	73

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik ve , klinik özellikleri, laboratuvar bulguları.....	59
Tablo 2. Komorbid hastalıklar ve risk faktörlerinin dağılımı.....	60
Tablo 3. Çalışma popülasyonunun gruplara dağılımı.....	62
Tablo 4. Grup 1 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları.....	62
Tablo 5. Grup 2 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları	63
Tablo 6. Grup 3 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları.....	63
Tablo 7. Grup 4 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları	64
Tablo 8. ABH gelişimi ile hastaların demografik,klinik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişki.....	65
Tablo 9. Başvuru anında hiperglisemi grubu ve ABH grubu çapraz tablo.....	67
Tablo 10. Başvuru anında hiperglisemi ve Klinik sonuç çapraz tablo.....	70
Tablo 11. ABH grubu -Klinik sonuç grubu çapraz tablo.....	71

KISALTMALAR

ABH:	Akut Böbrek Hasarı
AMI:	Akut Miyokard Enfarktüsü
İCA :	İnternal Karotid Arter
CCA :	Common Carotid Arter
ACA :	AnteriorSerebral Arter
MCA :	Medial Serebral Arter
AcoA:	Anterior Kommünikan Arter
VA :	Vertebral Arter
PİCA :	Posterior İnterior Serebellar Arter
PCA:	Posterior Serebral Arter
AİCA :	Anterior İnterior Serebellar Arter
PcoA:	Posterior Kommünikan Arter
WHO MONİCA :	World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
SPB:	Serebral Perfüzyon Basıncı
SKA :	Serebral Kan Akımı
GA :	Glutamat
TOAST:	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
GİA:	Geçici İskemik Atak
ADA:	American Diabetes Association
LDL:	Low density lipoprotein
BMI:	Body Mass Index
AF:	Atrial Fibrilasyon
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
AVM:	Arteriyovenöz Malformasyon
SAK:	Subaraknoid kanama
GFH:	Glomerüler filtrasyon hızı
BUN:	Blood Urea Nitrogen
PICARD:	Progressive initial critical care renal disease

KDIGO:	Kidney disease/ İmproving global outcomes
MODS:	Multiorgan Yetmezlik Sendromu
ADQI :	Acute Dialysis Quality Initiative
RIFLE :	renal risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage renal disease
AKIN:	Acute Kidney Injury Network
AT-2 :	Anjiyotensin-2
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflatuvar İlaç
ACE-I:	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
AG :	Aminoglikozidler
FDA:	Food and Drug Administration
AIN:	Allerjik İnterstitial Nefrit
TMA:	Trombotik Mikroanjiopati
ATN:	Akut Tübüler Nekroz
OAB :	Ortalama Arter Basıncı
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
RRT:	Renal Replasman Tedavisi
KRRT:	Kontinu Renal Replasman Tedavisi
İHD:	İntermittant Hemodiyaliz
KMN :	Kontrast Madde Nefropatisi
HRS:	Hepatorenal Sendrom
TLS:	Tümör Lizis Sendromu
HÜS:	Hemolitik Üremik Sendrom
VZV:	Varisellazoster Virus
HSV:	Herpes simpleks Virus
HIV:	Human immunodeficiency Virus
TTP:	Trombotik Trombositopenik Purpura
CRP :	C-Reaktif Protein
TNF-a :	Tumour necrosis factor a
GLUT:	Glukoz transpoter
HT:	Hipertansiyon

KAH:	Koroner Arter Hastalığı
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
KY:	Kalp Yetmezliği
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
EUSI	European Stroke Initiative
SD :	Standart Deviasyon
OR:	Odds Ratio
CI:	Confidence İnterval

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut böbrek hasarı (ABH) böbreğin filtrasyon fonksiyonunu hızlı bir şekilde kaybetmesi sonucunda nitrojen metabolizması son ürünleri olan üre ve kreatinin serumda kümülatif olarak artması ve/veya idrar miktarında azalma ile karakterize klinik bir sendromdur. ABH yoğun bakımda yatan hastalarda birçok kritik duruma eşlik etmekte ve kötü prognoza neden olmaktadır. Akut inme (hemorajik veya iskemik) hemodinamik instabiliteye neden olması, osmotik diuretik kullanım gerekliliği ve diğer komorbid faktörlerin bulunması nedeniyle ABH'nin sıklıkla eşlik ettiği klinik durumlardan birisidir.

Akut inme, 24 saat veya daha uzun süreyle fonksiyonel yetilerin kaybi ile sonuçlanan nörolojik bulgu ve belirtilerin olduğu veya ölüme yol açan, vasküler kökenli hemorajik veya iskemik santral sinir sistemi hasarlanması olarak tanımlanmaktadır. En sık nedeni serebrovasküler hastalıktır. Akut inme, kalp hastalıkları ve kanserin ardından ölümün en sık 3. nedenidir. İnme olgularının %80-85'i iskemik %15-20'si hemorajik inme olarak gerçekleşir. Birçok klinik çalışma inme anında akut hiperglisemi gelişen hastalarda fonksiyonel kaybın arttığını, hastanede kalma süresinin uzadığını ve mortalitenin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Kritik hasta grupları üzerinde yapılan çalışmalardan akut miyokard enfarktüsü (AMI) sırasında gelişen akut hipergliseminin hastane içi mortaliteyi arttırdığı ortaya konulmuştur. AMI sırasında hiperglisemi gelişen hastalarda prognozun kötü seyretmesi, artmış oksidatif stres, aşırı enflamasyon, apoptozis, endotelial disfonksiyon, koagülasyon ve trombosit aktivasyonu sonucundan meydana geldiği patogeneze dayandırılmaktadır.

Yapılan çalışmalardan yola çıkarak yoğun bakım hastalarında çeşitli kritik durumlarda akut gelişen hipergliseminin aynı mekanizmalarla renal fonksiyonların bozulmasına yol açması muhtemeldir. Sık karşılaşılan kritik durumlardan biri olan akut inmede hipergliseminin, renal fonksiyonlar üzerine etkisini açıklayan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmamızda diabetes mellitustan bağımsız olarak akut inmeli hastalarda akut gelişen hiperglisemi ile akut böbrek hasarı gelişimi arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Eğer hipergliseminin ABH gelişimi üzerinde prognostik bir belirteç olduğu

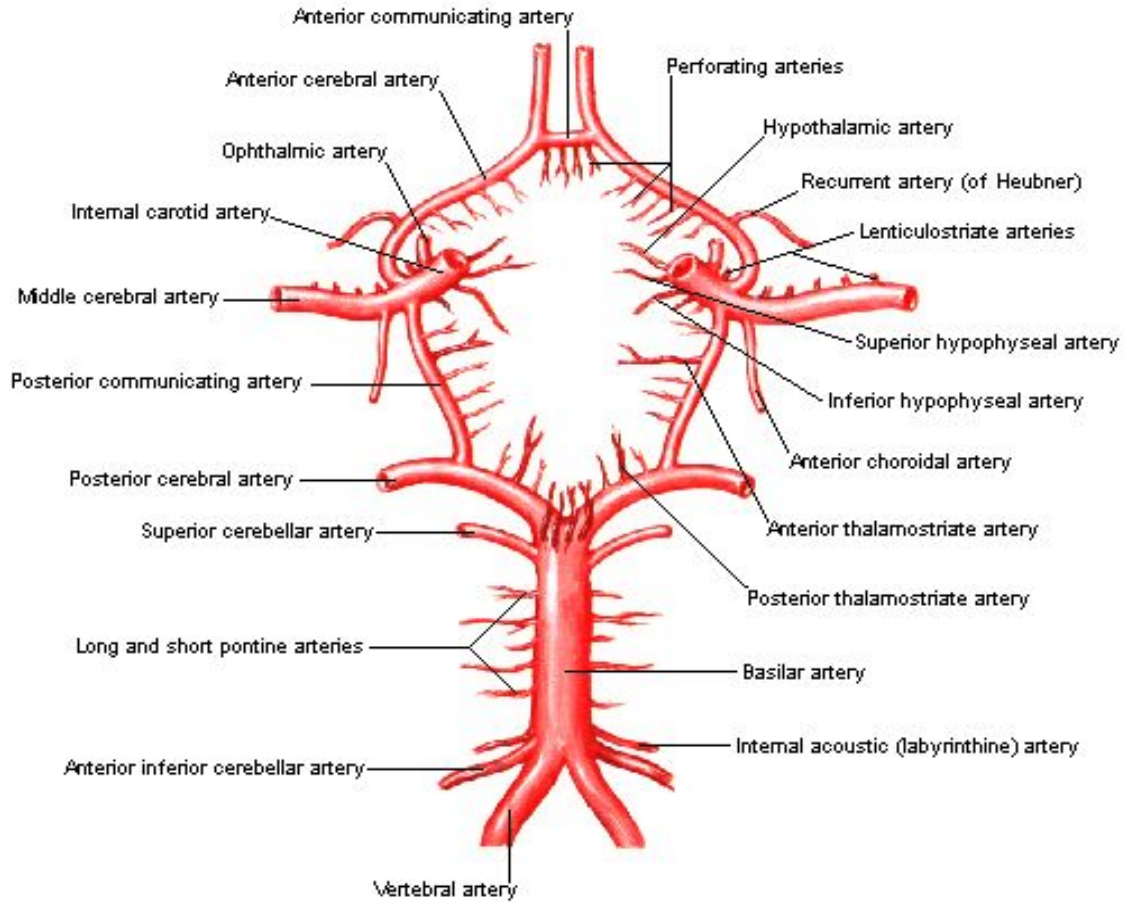
ortaya konulursa akut böbrek hasarı açısından yüksek riskli hastaların belirlenmesi tanı ve tedavi süreçlerinde böbrek fonksiyonlarının yakın takibinin yapılması, olası akut böbrek hasarına erken tanı konulması ve nefrotoksik ilaç maruziyetinden korunma gibi diğer koruyucu yaklaşımların benimsenmesini öngörebilir. Ayrıca hiperglisemi düzeltilebilir bir faktör olduğundan glisemik kontrol sağlanarak hipergliseminin akut böbrek hasarı gelişimi üzerine doğrudan ve dolaylı toksik etkisinin azaltılması ile daha iyi klinik sonuçlar elde edilebilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İnme

2.1.1 Serebrovasküler Anatomi

Beyin; iki serebral hemisferin oluşturduğu serebrum, beyin sapı ve serebellumun bir bütünüdür. Serebral hemisferlerin her biri ise derindeki büyük yapılar (bazal gangliyonlar, talamus, assosiasyon yolları ve ventriküler sistem) ve onu saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks frontal, parietal, temporal ve oksipital loblara ayrılır. Serebellum; mezensefalon, pons ve medullayı içeren beyin sapı ile beraber arka çukurda yer alır (1).



Şekil 1. Willis Poligonu Arterleri

Beyin arteriyel kan akımının kökenlerini aortadan alan, iki internal karotid arter ve iki vertebral arterden oluşan başlıca dört arteriyel trunkustan sağlar.

A) Karotis Sistemi :

1) İnternal karotid arter (İKA): Bu arter servikal bölgede CCA (common carotid arter)'den eksternal karotid arter ile birlikte çıkar ve karotid kanal içinden geçerek orta kraniyal fossaya girer. Daha sonra karotis sifonunu yapan bu arter, kavernoöz sinüs içinden geçerek durayı delip subaraknoid mesafede ilerler. İnternal karotid arter (İKA) beynin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar ve iki terminal dalına ayrılır: ACA (anterior serebral arter) ve MCA (medial serebral arter). İKA bu seyrini başlıca dört segmentte tamamlamış olur:

1. servikal segment
2. petrozal segment
3. kavernoöz segment
4. serebral (supraklinoid segment)

* Servikal segment: Ana karotid arterden karotid kanal girişine kadar olan, dal vermeyen segmenttir.

* Petrozal segment: Temporal kemiğin petroz kısmı içerisindeki segmenti olup iki dala ayrılır: karotikotimpanik arter (timpanik kaviteyi besler) ve pterigoid arter (pterigoid kanalı sular).

* Kavernoöz segment: Kavernoöz sinüs içerisindeki segment olup üç dala ayrılır:

1. Hipofizer arter (nörohipofizi besler).
2. Anterior meningeal arter (anterior fossa tabanını sular).

3. Oftalmik arter (optik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsler ve burun sırtını beslemekte olup eksternal karotid arterin dallarıyla anastomozu vardır). İKA kavernoöz segment içinde 3., 4., 6. kraniyal sinirlerin ve 5. kraniyal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla komşuluk gösterir.

Serebral (supraklinoid segment): Kavernoöz sinüs çıkışında optik kiazmanın lateralinde, ACA ve MCA dallarına ayrıldığı bifürkasyona kadar olan segmenttir. Üç dal verir:

1. Superior hipofizer arter : Optik kiazma ve hipofiz anterior lobunu besler
2. Posterior kommunikan arter: Kapsula interna'nın genu ve posterior bacağı, talamusun anterior kısmı, hipotalamus ve subtalamusu besler; okülomotor sinirin üzerinden ve arkasından geçerek posterior serebral arterle anastomoz yapar. İCA ile posterior serebral arteri (PCA) birbirine bağlayıp ön ve arka dolaşım sistemleri ilişkisini sağlar.
3. Anterior koroidal arter : Optik traktus, lateral genikulat cisim, serebral pedinküller, kaudat nükleusun kuyruğu, pallidumun 2/3 mediali, unkus, amigdala, anterior hipokampal girus, lateral ventrikülün temporal boynuzu, koroid pleksusu besler.
- 4) Anterior Serebral Arter (ACA): İnternal karotid arterden optik kiazmanın lateralinde ayrılıp optik sinirin dorsalinde seyrederek interhemisferik fissüre ulaşır. Bu arter hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun genu'su etrafında seyrederek perikallosal arter olarak devam eder. Bunun dalları da vertebrobaziller sistemden posterior serebral arterin dallarıyla anastomoz yaparak ön ve arka dolaşım ilişkisini sağlar. Her iki ACA , interhemisferik bölgede anterior kommunikan arter (ACoA) ile birbirine bağlanır, böylece sağ ve sol karotis sistemi arasındaki ilişki sağlanmış olur. ACA'nın sulama alanı serebral hemisferlerin medial yüzünde parietooksipital fissüre kadardır. Bu arterin major santral ve kortikal dalları şunlardır:
 1. Medial striat arter (Heubner'in rekürren arteri): Bu arter ACoA'ye çok yakın olarak (proksimalinde veya distalinde) 1-3 adet küçük dal verir. Sulama alanları subkortikal olarak internal kapsülün anterior bacağı ve genu'su, kısmen kaudat nükleusun baş kısmı, globus pallidum ve rostral putamen; kortikal olarak da girus rektus ve orbitofrontal korteksin posterior kısımlarıdır.
 2. Medial orbitofrontal arter: ACoA'nın distalinden ayrılır. Sulama alanı, frontal lobun orbital girusları ve kısmen septal alanları içerir.
 3. Frontopolar arter: Frontal polün kanlanmasını sağlamakta olup korpus kallozumun genu'su düzeyinden çıkar.
 4. Kallozomarginal arter: ACA'nın major dalıdır. Superior frontal girusun posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteryel dolaşımı sağlar.
 5. Perikallosal arter: ACA'nın terminal dalıdır. Bu arter paryetal lobtaki

prekuneus girusun arteriyel dolaşımını sağlayan prekuneal dalını verir, daha sonra hemisferin konveksitesini geçerek superior paryetal lobülün dolaşımını sağlar. Medial Serebral Arter (MCA): ICA'nın en kalın dalı olup onun kafa içinde uzantısı olarak düşünülmelidir. MCA insula'nın yüzeyine ulaşmak üzere frontal ve temporal lob arasında, lateral fissürde ilerler ve burada santral (perforan) ve kortikal dalları verir .

1. Santral (perforan) dallar: MCA'dan ilk ayrılan dallardır ve derine giden lentikülostriat dallar olarak bilinir. Kaudat nkleusputamen, kapsula interna, globus pallidum ve talamusun major kısımlarının arteriyel dolaşımını sağlar.

2. Kortikal dallar:

- anterior temporal arter
- lateral orbitofrontal arter
- asendan frontal arter
- prerolandik (presantral) arter
- rolandik (santral) arter
- postrolandik (anterior paryetal) arter
- posterior paryetal arter
- posterior temporal arter

B) Vertebrobasiller Sistem

Bu sistemin dolaşımını A. Subclavia'nın dalı olan vertebral arterler (VA) sağlar. Sağ A. Subclavia, sağ CCA gibi brakiosefalik trunkusdan, solda ise doğrudan arcus aorta'dan ayrılır.

1) Vertebral Arter (VA): Subklavian arterden genellikle tiroservikal trunkus yanında nadiren de arcus aorta'dan çıkar. st altı servikal vertebranın transvers foraminalleri içinde yukarı doğru seyrederek, atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak kraniyum boşluğuna Foramen Magnum'dan girer ve medullanın ventrolateralinde seyrederek. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arter  dal verir.

1- Posterior Spinal Arter: Medullanın ve spinal kordun posterior yüzünün (arka kordon ve arka boynuzlar) dolaşımını sağlar.

2- Anterior Spinal Arter: Medullanın piramidleri ve paramedian yapıların ve spinal kordun 2/3 n kısmını besler.

Posterior Inferior Serebellar Arter (PICA): Medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior yüzü, dördüncü ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusların dolaşımını sağlar.

2) Baziller Arter:

Ponsun ön yüzünde seyrederek ve ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri (PCA) oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferensiyel ve perforan dalları vardır. Aşağıdan yukarıya doğru dört dal verir:

Anterior Inferior Serebellar Arter (AICA): Serebellumun anteroinferior yüzünü, brakium pontisi, ponsun tegmentumunu ve üst medullayı besler.

1- Pontin arterler: Ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarını besler.

2- Superior Serebellar Arter: Serebellumun superior yüzü, nükleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis ve konjunktivum, üst ponsun tegmentumu ve inferior kollikulusları besler.

3- Posterior Serebral Arter (PCA): Kortikal dallarıyla oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobülün dolaşımını sağlar. PCA'nın iki perforan dalı vardır: Talamogenikulat arter ve posterior koroidal arterler. Bunlar serebral pedinkül, mamiller cisimler ve mezensefalonun dolaşımını sağlar.

C) WILLIS POLİGONU:

Beynin kaidesinde sağ ve sol karotid sistemlerin hem birbirleriyle hem de vertebrobaziller sistemle anastomoz yapması sonucu oluşan poligondur. Bu poligonda anterior kommünikan arter (ACoA) her iki anterior serebral arteri bağlarken, posterior kommünikan arter (PCoA) ise internal karotid arteri PCA'ya bağlar. Bu poligonu oluşturan arterlerden çıkan küçük dallar beyin parankimi içine penetre olurlar. Bunlara, perforan arterler denir ve 2 gruba ayrılırlar:

- Anterior perforan arterler: ACA, ACoA ve MCA'nın proksimalinden çıkarlar. Sulama alanları bazal ganglia, optik kiazma, kapsüla interna ve hipotalamustur.

- Posterior perforan arterler: PCA ve PCoA'dan çıkarlar, sulama alanı mezensefalon ventrali, talamus, subthalamus ve hipotalamustur. Arteryel anastomozlar: Beyinde arteryel dolaşımda anastomozlar mevcuttur. Willis poligonu ve diğer anastomotik bağlantılarla bir arterde stenoz ya da oklüzyon oluşması durumunda o

arterin sulama alanında sabit kan akımı sağlanabilir. Beyinde başlıca 3 grup bağlantı vardır:

1- İntrakraniyal anastomozlar: Esas olarak Willis poligonunda ve ayrıca kortikal düzeyde serebellumda superior, anterior-inferior, ve posteriorinferior serebellar arterler arasında oluşur.

2- Ekstrakraniyal-intrakraniyal anastomozlar: İki gruptur. Birinci grup eksternal karotid arter ile oftalmik arter arasında, ikinci grup ise eksternal karotid arterin meningeal ve etmoidal dalları ile serebral arterlerin leptomeningeal dalları arasındadır. Ekstrakraniyal anastomozlar: Servikalde vertebral ve eksternal karotid arterler arasındadır (2).

2.1.2. İnme Tanımı

Akut inme, dünya sağlık örgütüne göre hızlı gelişen, vasküler bozukluğa bağlı ,fokal veya global serebral fonksiyon kaybına ait klinik bulguların 24 saatten uzun sürmesi veya ölüm gelişmesi olarak tanımlanmış ve iskemik inme ve hemorajik inme, (intraserebral kanama ve subaraknoid kanama) alt gruplarından oluşan bir sendromdur. Bu tanımlama ile subdural ve epidural kanamalar inme kapsamı dışında tutulmuştur (3). Akut inme dünya genelinde ve sakatlıkların en sık, ölümlerin ise en sık 2.sıradaki nedenidir (4). Ülkemizde 2004 yılı Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet-Etkililik Çalışması raporuna göre %15.0 mortalite oranıyla ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almıştır (5). İnme, acil nöroloji servislerine başvuran bütün vakaların %50'sini, kronik bakım servislerinde yatan hastaların %15'ini oluşturmaktadır (6). İnme geçiren 65 yaş üstü popülasyonun %26'sı inme atağından 6 ay sonra günlük işlerinde bağımlı hale gelirken %46'sında ise bilişsel bozukluklar gelişmektedir (7). Akut inme demans gelişiminin en sık 2 nedeni yaşlılarda epilepsinin en sık nedenidir (8). Batı toplumu ve Amerika'da tüm inme hastalarının %85 kadarı iskemik, %14'ü ise hemorajik inmeli hastalardır (9).

Bu bağlamda inme, insidans oranları, etyolojik ve patobiyolojik özellikleri, risk profilleri ve sonuçları açısından değişiklik gösteren, farklı tedavi yaklaşımı, gerektiren farklı klinik alt gruplardan oluşmaktadır (10).

2.1.3. İnme Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 750.000'in üzerinde yeni inme olgusu bildirilmekte ve bunların yaklaşık 150.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır (11). Amerika Birleşik Devletleri'nde meydana gelen yıllık 750.000 yeni vakanın yaklaşık 610.000'i ilk inme atağı olup inme atağı sonrası yaşamına devam eden 19 yaşından büyük 6.8 milyonluk bir populasyon oluşturmaktadır. İnme insidansı geçtiğimiz 4 dekatta yüksek gelir seviyesine sahip ülkelerde %42 oranında azalırken, düşük ve orta gelir seviyesine sahip ülkelerde % 100'den fazla oranda artış göstermiştir (12). Yıllık inme insidansı dünya genelinde yapılan çalışmalarda 100.000'de 9 ile 39.8 arasında değişmektedir. Bu oranın batı ülkelerinde 3.4-11.3/100.000 arasında değiştiği görülür (13).

Yaş gruplarına özel yıllık inme insidansı, 55-64 yaş arası 1.3-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000 kişi, 75 yaş üzeri 13.5-17.9 /1000 kişidir (14-15). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere oranla 2-3 kat artmaktadır.85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır (16). Geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda inmeden ilk 28 günde ölüm oranı yaklaşık % 30 olarak saptanmıştır. İlk 28 günde mortalite altta yatan inme etyolojisinden etkilenirken, akut inmeyi izleyen 180 günlük mortalite en sık komorbid hastalıklara bağlıdır. Yaşa özel mortalite oranları 45 yaşından sonra artar ve her beş yılda bir ikiye katlanır. WHO MONICA (World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) çalışmasının sonuçlarına göre Batı ülkelerinde 28 günlük inmeye bağlı olgu ölüm oranları, Doğu ülkelerinden üç kat daha azdır (17).

2.1.4. İnme'de Sınıflandırma

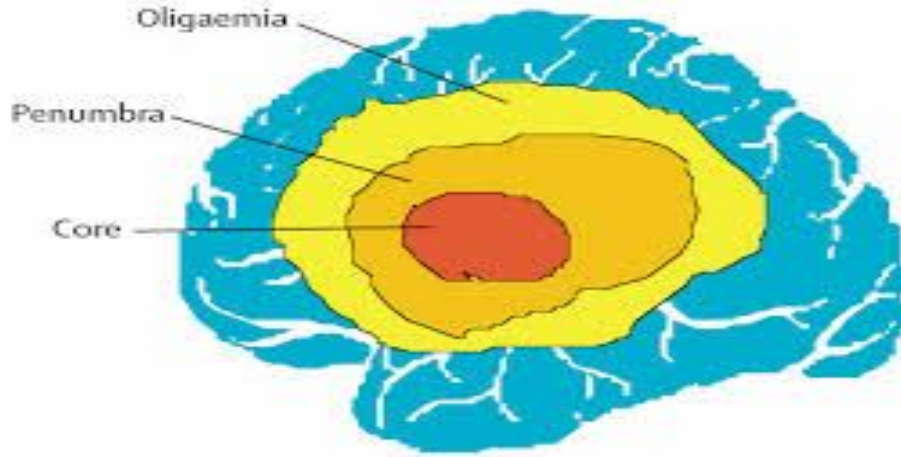
2.1.4.1. İskemik İnme

2.1.4.1. a İskemik İnme'de Patofizyoloji

2.1.4.1. a.1 Serebral Kan Akımı

Yetişkin bir insanın beyin dokusunda normal kan akımı dakikada her 100 gr beyin dokusu için ortalama 50-65 ml'dir. Tüm beyin içinde bu miktar 750-900 ml/dk veya istirahattaki toplam kalp debisinin %15'idir. Hemen hemen vücudun bütün diğer dokularında olduğu gibi metabolik gereksinimlerinin en yüksek olduğu beyinde de kan kapillerlerinin yoğunluğu fazladır. Nöronal hücre gövdelerinin yer aldığı beyin gri maddesinin tüm metabolik hızı, beyaz maddenin yaklaşık dört katı kadar fazladır.

Nöronal düzeyde hücre disfonksiyonu beyin kan akımının 100 gr beyin dokusu için dakikada 22 ml'nin altına düştüğü zaman başlar ve 12 ml'nin altına indiğinde ölüm gerçekleşir (18).



Şekil 2. İskemik Penumbra

İskemik inme sırasında fizyolojik görüntüleme tetkikleriyle kaydedilen görüntüler incelendiğinde beyin dokusunun 4 farklı kompartmandan oluştuğu görülür :

- 1- iskemiden etkilenmemiş doku,
- 2-hafifçe hipoperfüze olmuş fakat hasar riski olmayan doku(oligemik doku),
- 3-risk atında doku (iskemik penumbra),
- 4- geri dönüşümsüz olarak iskemik hasara uğramış doku (iskemik kor) (19).

Beyin dokusunun azalmış serebral perfüzyon basıncına (SPB) ilk cevabı hasarlanmış bölgedeki damarları dilate etmektir. Bu şekilde bölgesel serebral kan akımı (SKA) artırılır. Bu mekanizmaya 'otoregulasyon' adı verilmiştir. Otoregulasyon mekanizması SPB 60-130 mmHg arasında olduğu sürece korunur. Bu değerler normal ortalama kan basıncı ile uyumludur. SBP bu eşik değer altına düşünce fonksiyonel ve morfolojik bir değişiklik olmadan beyin dokusu 'oligemik' hale gelir. Bu doku orta derecede azalmış SKA ve serebral oksijen metabolizma hızına sahiptir. Oligemik doku iskemik kor ve penumbrayı çevrelemiştir. 1. ve 2. bölgede yer alan dokuda otoregulasyon oldukça korunmuştur (20-21). Penumbra oluşumu için eşik SKA değeri 18 -20ml/100 g/dk (normalin%30-40'ı). Bu eşik değer altında metabolik yetersizlik ve

nöronal işlevlerde durma meydana gelir. Bu dokuda görüntülemelerde hafifçe azalmış oksijen metabolizma hızı olduğu görülür. Metabolik yetersizlik içinde olmasına rağmen hücrel bütünlüğü korunmuştur. SKA 10-12 ml/100 g/dk'nın (normalin yaklaşık %20'si- enfarktüs eşik değeri) altına düşene dek bu durum sürdürebilir. Semptom başlangıcından 30- 48 saat sonra bile penumbra dokusu bulunabilmektedir (22). Penumbra 'risk altındaki doku'dur. Eğer zamanında reperfüzyon sağlanırsa iskemik hasar geri döndürülebilir. Rekanalizasyon tedavilerinde kurtarılması hedeflenen bölge penumbradır (23).

2.1.4.1.a.2. İskemiye Bağlı Nöron Ölümü:

Başlıca dört fazda oluşur. Bunlar:

1. Eksitoksisite (dakikalar içinde)
2. Periinfarkt depolarizasyon (dakikalar-saatler içinde)
3. İnflamasyon (saatler-günler içinde)

4. Apoptoz, nekroz (günler içinde) Bu fazlarda rol alan majör mediatör intrasellüler sitozolik Ca^{+2} 'un kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidozdur (24).

a) Glutamat Eksitoksisitesi:

Glutamat (GA) beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterdir ve reseptörleri ile ilişkisi birçok nörolojik fonksiyonun oluşmasında rol oynar. Ancak beyinde iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar. Bu duruma GA eksitoksisitesi denmektedir. GA'nın normalde intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir ve bunu sağlayan GA taşıyıcı sistemin aktivitesidir. GA ekstrasellüler mesafeden astrositler ve nöronlar içine bu sistemle Na^+ 'ya bağımlı olarak taşınır. İskemiye maruz kalan nöronlarda ise dakikalar içinde ATP azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu bu sistemi etkileyerek GA'nın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açar (24).

b) Eksitoksisite Mekanizması:

Ekstrasellüler GA artışı NMDA ve non-NMDA reseptörlerinin (AMPA, Kainat)

aşırı aktivasyonuna yol açar. Eksotoksitesiden sorumlu olan NMDA reseptörlerinin aktivasyonudur. Glutamat toksisitesinin penumbranın infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum Sitotoksitesi Ca^{+2} konsantrasyonun intrasellüler artışı durumunda normal fizyolojik süreçlerin aşırı stimülasyonu ile nöronal harabiyet oluşur. İskemide ATP kaybı ile hızlı olarak masif intrasellüler Ca^{+2} artışı olur. İntrasellüler kalsiyumun artışı nöron içinde Ca^{+2} 'a bağımlı birçok enzimin aktive olmasını sağlar. Bu enzimlerin aktivasyonu sonucu genel olarak serbest radikal oluşumu, lipid peroksidasyonu ve protein yıkımına neden olarak nöronun harabiyetine yol açar. Oksidatif Stres İskemide ve reperfüzyonda nöronal harabiyetin mekanizmasında rol oynayan hücre içinde serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasıdır. Bunlar 3 çeşittir:

- 1-Süperoksid anyonu (O_2^-)
- 2- Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
- 3- Hidroksil (OH^-)

Hücredeki intrasellüler kalsiyum artışı ile aktive olan enzimlere bağlı gelişen serbest oksijen radikalleri artışı nörondaki oksidatif stresin esas nedenidir. İnflamasyon İskemik inmede zedelenen beyin dokusunda ,saatlar içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğu görülmüştür. İskemik dokunun lökositler tarafından infiltrasyonu ile mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan sitokinler (TNFalfa, İnterlökin-1 açığa çıkar. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve platetlerden adhezyon moleküllerinin (ICAM-1, ELAM-1, Selektin, İntegrin) salınımını artırır. Bundan sonraki evrede ise:

- a) Endotele yapışan lökositlerin eritrosit akımını bloke ederek akım hızını yavaşlatması
- b) Aktive lökositlerden salınımı artan proinflatuar sitokinler, oksijen radikalleri ve proteazlar
- c) Lökositlerde fosfolipaz aktivasyonu ile lökotrienler, eikosanoidler ve platet aktive edici faktörlerin yapımının artma iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilir. Apoptoz yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür ve hücre kendi ölümünde aktif olan proteinleri sentezlemektedir. Hücre içinde Ca^{+2} 'un ve serbest radikallerin artışı apoptozu

indüklerken spesifik gen transkripsiyonlarına ve protein sentezine neden olmaktadır (24).

2.1.4.1.b. İskemik İnme'de Etiyoloji

İskemik inmenin etiyolojisi, prognoz, sonuçlar ve hasta yönetimini etkileyen bir unsurdur. İnme alt tiplerinin hassas analizi, klinik özellikler, tanısal testler ve potansiyel etiyolojik faktörler hakkında bilgi toplanmasını gerektirir .

TOAST sınıflaması:

Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışması (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) için geliştirilen ve etiyolojiyi esas alan bir iskemik inme alt tip kategorizasyon sistemidir.

TOAST sınıflaması 5 kategoriye sahiptir:

1. Büyük arter ateroskleroza
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan inme
5. Sebebi bilinmeyen inme

Genel olarak, serebral infarkt hastalarının %20'sinden kardiyak emboli, %50'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumludur. Hastaların %25-39'unda kesin bir sebep belirlenememektedir. Tanı, klinik özellikler ve beyin görüntülemesi (BT/MRG), kardiyak görüntüleme (ekokardiyografi, vs.), ekstrakraniyal arterlerin dopler görüntülemesi, arteriyografi ve tromboza yatkınlık gibi durumların laboratuvar incelemeleri gibi testlerden elde edilen bilgilere dayanır.

a) Büyük arter ateroskleroza:

Bu hastalarda; boyun veya beyin damarlarının, olasılıkla ateroskleroza bağlı ciddi (>%50) stenozu veya oklüzyonuna dair klinik veya görüntüleme bulguları vardır. Klinik bulgular arasında serebral kortikal işlev kaybı (afazi, motor bozukluk, vs.) veya beyin sapı veya serebellar disfonksiyon bulunur. İntermitan kladikasyon, aynı vasküler alanda GİA, karotis üfürümü veya zayıf nabız hikayesi klinik tanıyı destekler. BT veya MRG'de 1,5 cm²'in üzerindeki kortikal veya serebellar lezyonların ve beyin sapı veya subkortikal hemisferik infarktların varlığı, potansiyel olarak büyük arter ateroskleroza

bağlıdır. Uygun bir intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterin, dupleks görüntüleme veya arteriyografi ile kanıtlanmış %50'den fazla oranda stenozu gereklidir. Tanısal araştırmalar, potansiyel kardiyak emboli sebeplerini dışlamalıdır.

b) Kardiyak emboli:

Bu kategori, kalpte oluşan bir emboliye bağlı olduğu düşünülen arteriyel oklüzyon hastalarını içerir. Olası veya olanaklı bir kardiyak emboli tanısı için, en az bir tane kardiyak emboli kaynağı tespit edilmiş olmalıdır. Klinik ve görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozunda görülenlere benzerdir. Sistemik emboli veya birden fazla vasküler alanda geçirilmiş GİA veya inme bulgusu, kardiyojenik inme tanısını destekler. Tromboz veya embolinin büyük arter aterosklerozuna bağlı potansiyel sebepleri dışlanmalıdır.

c) Küçük arter oklüzyonu:

Bu kategori, diğer sınıflandırmalarda laküner infarkt olarak tanımlanan hastaları içerir. Hastada klinik laküner sendromlardan birisi olmalıdır ve serebral kortikal disfonksiyon bulunmamalıdır. Diabetes mellitus veya hipertansiyon hikayesi tanıyı destekler. Hastada ayrıca normal bir BT/MRG görüntülemesi veya çapı 1,5 cm'den küçük beyinsapı veya subkortikal hemisferik lezyon bulunmalıdır. Potansiyel bir kardiyak emboli kaynağı ve ekstrakraniyal büyük arterlerin değerlendirmesinde ipsilateral bir arterde %50'den fazla stenoz bulunmamalıdır.

d) Bilinen bir başka sebepten kaynaklanan akut inme:

Bu kategori, nonaterosklerotik vaskülopati, hiperkoagülabilité veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme sebeplerini içerir. Bu kategorideki hastaların klinik ve BT/MRG değerlendirmesinde, boyut ve konumdan bağımsız akut iskemik inme bulguları olmalıdır. Kan testleri ve arteriyografi gibi tanısal testler, bu sebeplerden birini ortaya koymalıdır. Kardiyak emboli ve büyük arter aterosklerozu, diğer çalışmalar ile dışlanmalıdır.

e) Sebebi bilinmeyen inme:

Bazı durumlarda, inmeye neden olan sebep güvenilir bir şekilde bulunamaz.

Bir kısım hastada, geniş çaplı incelemeye rağmen bir etiyoloji saptanamaz; bazılarında ise inceleme daha yüzeyseldir ve sebep bulunamaz. Bu kategori, aynı zamanda birden fazla potansiyel sebebin bulunduğu ve hekimin tam olarak tanı koyamadığı durumları da içerir (25).

2.1.4.1.c. Risk Faktörleri

Risk faktörleri ya nöronal doku elamanlarını, ya kan-beyin bariyerini veya vasküler sistem elamanları olan endotel, damar çapı, kan akımı, koagülasyon dengesi, fibrinolitik denge ve perfüzyon basıncındaki dengeyi etkileyerek inmeye yol açmaktadır (26).

A) Değiştirilemez Risk Faktörleri

- *Yaş
- *Cinsiyet
- *İrk
- *Genetik

B) Değiştirilebilir Risk Faktörleri

- * Hipertansiyon
- * Diabetes mellitus
- *Hiperkolesterolemi
- * Sigara
- * Alkol
- *Obezite
- *Oral kontraseptif
- *Atrial fibrilasyon

A) Değiştirilemez Risk Faktörleri

a) Yaş

Yaş inme ile ilgili en önemli risk faktörüdür. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. İnme riski 55 yaşından sonra her on yılda, hem erkek hem de kadınlarda iki kattan daha fazla artar (27).

b) Cinsiyet

İnme insidans hızı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez fazladır ve erkeklerde insidans, 174/100.000, kadınlarda, 122/100.000'dir. Ancak kadınların yaşam süresi erkeklerden uzun olduğu için inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (28)

c) Irk

Siyah ırkta inme insidansı daha yüksek olup 233/100.000'dir. Bu oran İspanyollarda 196/100.000, beyazlarda ise 93/100.000'dir.(29).

d) Genetik

Genetik risk faktörleri, hem ateroskleroza yatkınlık sağlamakta hem de farklı çevresel faktörlere olan yanıtı belirlemektedir. Prematür aterosklerotik damar hastalığının kalıtsal kökenli olduğu gösterilmiştir. Bu kalıtım, kısmen klasik riskfaktörlerini düzenleyen genlerdeki mutasyonlarla açıklanabilir. Ancak bazı kişilerde hiçbir klasik yada yeni risk faktörü olmaksızın kalıtsal bir eğilim görülmektedir (29-30).

B) Değiştirilebilir Risk Faktörleri

a) Hipertansiyon

Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme için en önemli düzeltilbilir risk faktörüdür. Önemi, prevalansının çok sık oluşu ve uygun tedavi ile oluşturduğu riskin belirgin derecede azaltılabilir olmasındandır (31).

İnme riski, hipertansiyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında hipertansiflerde yani kan basıncı 140/90 mmHg ve üzerinde olanlarda 3-4 kat, kan basıncı 130-139/85-89 mmHg arasında olan sınırdaki hipertansiflerde 1,5 kat artmıştır (31).

Hipertansiyon servikal ve serebral büyük damarlarda ateroskleroz oluşumunu indükler. Arteriyel embolik ve hemodinamik tipte iskemik inmelere yol açar. Diğer taraftan hipertansiyon ile ilişkili koroner arter hastalıklarının kardiyak komplikasyonları (akut miyokard infarktüsü gibi) serebral büyük arterlerde hastalık olmaksızın kardiyoembolik inmelere neden olabilir (31). Farmakolojik hipertansiyon

tedavisinin; inme ve kan basıncı ile ilişkili diğer organ hasarları olan kalp yetersizliği, koroner kalp hastalığı ve böbrek yetersizliğini önlediği çok sayıda klinik çalışma ile kanıtlanmıştır (32).

b) Diabetes Mellitus

Diyabetik hastalarda ateroskleroza duyarlılık vardır ve özellikle proaterojenik risk faktörlerinin (hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi) sıklığı yüksektir (33).

Diyabetin iskemik inme riskini 1,8 ila 6 kat oranında bağımsız olarak artırdığı gösterilmiştir (34). Diyabetik iskemik inme hastalarının, diyabeti olmayan iskemik inmeli hastalara göre daha genç olduğu ve hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve yüksek kolesterol düzeylerine daha yatkın oldukları gösterilmiştir (35). Diyabetik hastalarda inme riski düşürülebilir. American Diabetes Association (ADA) Tip 2 diyabetik hastalarda uzun dönem mikroanjiyopatik komplikasyonlara karşı hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyinin %7'nin altında tutulmasını önermektedir (36). Diyabet ve hipertansiyonu olan hastalarda daha agresif kan basıncı tedavisi inme sıklığını azaltmaktadır. İnmenin primer korunmasında, ek bir risk faktörü olan diyabetik hastalarda, statin tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (37).

c) Hiperlipidemi

Kolesterol düzeyinin düşürülmesi hem kardiyovasküler hem de serebrovasküler sistem için yararlıdır. Japonya'da yapılan bir çalışmada inmeli hasta otopsilerinde yüksek kolesterol düzeyleri olan hastalarda kortikal arter infarktlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (38). Hachinski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada artmış trigliserit ve LDL kolesterol düzeylerinin iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (39).

d) Sigara

Framingham çalışmasına göre bütün diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında sadece sigaranın inme gelişimini 1,8 kat artırdığını göstermiştir. İnmenin %12-18'inin aktif sigara kullanımına bağlı olduğu ileri sürülmektedir (40). Sigara kullanımı ayrıca subaraknoid kanama riskini de 2-4 kat artırmaktadır (41). Buna karşılık, intrakraniyal kanamalar ile ilişkisi kesinlik kazanmamıştır. Sigara içimi ile birlikte oral

kontraseptiflerin kullanımı hem iskemik hem de hemorajik inme riskini artırmaktadır. (42,43). Sigara kullanımı iskemik inme oluşumuna farklı mekanizmalarla katkıda bulunur. Koagülabilité ve kan viskozitesini artırır, fibrinojen düzeyini yükseltir, platelet agregasyonunu hızlandırır ve kan basıncını yükseltir (44).

e) Alkol

Alkol hem hemorajik hem de iskemik inmeye yol açabilir. Hipertansiyonu indükler, trombosit agregasyonunu artırır, koagülasyon sistemini aktive eder, serebral damarların düz kaslarının kontraksiyonunu uyararak serebral kan akımını azaltır. Ayrıca kardiyak aritmileri indükler, kardiyak duvar anomalilerine yol açabilir (45). Aşırı alkol tüketiminin tüm inme tipleri için bir risk faktörü olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır (46). Yüksek miktarda alkol alımı olasılıkla hipertansiyon ve hipertrigliseridemi nedeniyle koroner kalp hastalığı riskini artırmaktadır. Uzun süreli ve fazla miktarda alkol tüketilmesi inme riskini artırmaktadır (47).

f) Obesite

Vücut kitle indeksi (body mass index; BMI), kg cinsinden vücut ağırlığının, cm cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilir. BMI, 25-30 arasında olanlar aşırı kilolu şeklinde tanımlanırken, 30-40 arası obezite ve 40 üzeri hastalıklı obezite şeklinde ifade edilmektedir (48). Abdominal obezite ve yüksek BMI artmış inme riski ile ilişkilidir (49).

g) Oral Kontraseptif

Oral kontraseptif kullanımı serebrovasküler hastalıklar için, önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanan kadınlarda iskemik inme gelişme riskinin, kullanmayanlara göre 6-19 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir. Hipertansiyon, sigara kullanımı, migren varlığı ve 35 yaş üstü gibi faktörlerle birlikte iskemik inme riskini daha da artırmaktadır (50-51). Dünya Sağlık Örgütü'nün çalışmasında venöz tromboembolizm riski, oral kontraseptif kullananlarda kullanmayanlara göre 3-4 kez daha yüksek olduğu bulunmuştur (52). Oral kontraseptiflerin inmeye yol açma mekanizmaları; antitrombin III aktivitesini

artırmaları, serum antitrombin düzeyini azaltmaları, bazı koagülasyon faktörlerinin düzeyini artırmaları ve trombosit agregasyonunu değiştirmeleridir (53).

h) Atrial Fibrilasyon

İleri yaşlarda çok sık görülen bir ritm bozukluğudur. Genel popülasyondaki prevalansı %1 iken, 65 yaş üzerinde bu oran %5.9'dur. Sıklıkla hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve kalp yetmezliği ile birlikte dir. AF'de iskemik inme oranı yılda %5 düzeyinde olup sessiz infarktlar da dahil edilirse bu oran yılda %7'yi geçmektedir. İnme hastalarının %15-20'sinde AF saptanır (54). AF'ye bağı inmenin mortalitesi ve morbiditesi daha yüksektir (55) ve paroksizmal AF ile kalıcı AF arasında inme riski açısından fark yoktur (56).

i) Homosistein

Yüksek homosistein düzeyi, endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroz gelişimine yol açması nedeniyle koroner, periferik arter ve serebrovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğı belirtilmiştir (57).

2.1.4.2 Hemorajik İnme

Hemorajik inme, iskemik inme ve geçici iskemik ataktan nadir olmakla birlikte, yüksek mortalite ve morbiteye neden olan bir durumdur. İntrakraniyal hemorajinin 1 ay içerisindeki mortalite oranı yaklaşık %40'tır. Yalnızca vasküler bir olay sonucunda meydana gelen, travmatik olmayan ve MSS'de hasara neden olan intrakraniyal kanamalar, hemorajik inme olarak adlandırılır Hemorajik inmeye neden olabilen durumlar intraserebral kanamalar, subaraknoid kanamalar ve intraventriküler kanamalardır (58).

2.1.4.2. a Hemorajik İnme'de Patofizyoloji

Hemorajik inmede hasar oluşumu beyinde bir damarın yırtılması sonucu sunulan kan miktarının azalmasıyla

- 1) hipoksi gelişimi
- 2) açığa çıkan kanın nöronlar üzerine irritant etkisi

3) devam eden kanamaya bağlı olarak intrakraniyal basınç artışı gelişerek hipoperfüzyona katkı sağlaması yoluyla meydana gelir Hemorajik inme bu açıdan daha tehlikelidir. 2 tipi vardır

a) İntraserebral Hemoraji :Beyindeki küçük arter ve arteriollerin yırtılmasıyla

b) Subaraknoid Kanama :Beyinden pineal yüzeye doğru uzanan anevrizma rüptürü sonucunda gelişir (59).

2.1.4.2.b. Hemorajik İnme'de Etyoloji

İntraserebral kanama birincil olarak beyin dokusu (serebrum, serebellum, beyin sapı) içine kanamaları içeren beyin damar hastalığı tipidir (60). Ülkemizde intraserebral kanama sıklığı tam bilinmemekle birlikte yıllık insidans ABD 'de 30.9/100.000 (61) Japonya'da 52/100.000 (62) olarak gösterilmiştir. Hipertansiyon tedavisindeki gelişmeler ve buna bağlı İntraserebral kanama sıklığında azalmaya rağmen, (63) yaşlanan nüfusta antitrombotiklere ve de serebral amiloid anjiyopatiye bağlı kanamalardaki artış nedeniyle genel insidans değişmemiştir (63-64). İntraserebral kanama halen çok ağır sonuçlara yol açan bir hastalık olma özelliğini korumaktadır. Akut olaydan sonraki altıncı ayda hastaların sadece %20'si günlük hayatta bağımsız işlev görebilmekte (65) ve %50'den fazlası ilk yılda kaybedilmektedir (66).

İntraserebral Kanama'ya yol açan nedenler

1- Anatomik faktörler

2- Hemodinamik faktörler

3- Hemostatik faktörler

4- Diğer faktörler

1-Anatomik Faktörler:

* Serebral kan damarlarının malformasyonlarıveya değişiklikleri

* Küçük damarların lipohyalinozisi veya mikroanevrizması

* Serebral AVM

* Amiloid anjiyopati

* Sakküler anevrizmalar

* İntrakranyal venöz trombozlar

* Mikroanjioımlar

* Dural AVM

- * Septik arteritis ve mikotik anevrizmalar
- * Moya- moya sendromu
- * Arteriyal disseksiyonlar
- * Karotiko- kavernöz fistüller

2.1.4.2.b.1. İntraserebral Kanama

İntraserebral kanama oluşumuna yol açan en önemli risk faktörleri ileri yaş ve akut veya kronik hipertansiyondur. Hipertansiyon öyküsü intraserebral hemoraji olgularının %72-81'inde mevcuttur. Hipertansiyon prevalansındaki artma, ilerleyen yaşta daha çok intraserebral hemoraji görülmesinin sebebi olarak düşünülebilir . Kanamanın sebebi; hipertansiyon sonucu oluşan arteriyel duvarın hasarlanması ve yırtılmasıdır. Kan basıncının uzun süre yüksek seyretmesi ile birlikte penetran arter duvarında lipid ve hiyalin madde birikir(lipohiyolinosis) ve fazla sayıda mikroanevrizmal oluşumlara (Charcot-Bouchard anevrizmaları) yol açabilir. Bunların çapları 500-700'Em arasında değişmekte olup, çoğunluğu bazal ganglia, serebellum ve beyin sapı gibi beynin derin bölgelerine yerleşir. Geçmişinde hipertansiyon öyküsü olmayan spontan intraserebral kanama hastalarının,hastaneye gelişlerinde ölçülen kan basınçlarında yükseklik saptanmaktadır.

Yerleşim yeri :

Putaminal.....	%40
Lobar.....	%22
Talamik.....	%15
Serebellum.....	%8
Pons.....	%8
Caudat.....	%7 (67).

2.1.4.2.b.2. Subaraknoid Kanama

Serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, embolizm, ve primer intraserebral kanamayı takiben dördüncü sırada yer alan spontan (travmatik olmayan) subaraknoid hemoraji kanın damar dışına çıkarak subaraknoid aralığa yayılması durumunu ifade eder. Subaraknoid kanamalar hemorajik inme tiplerinden olup, tüm inme olgularının % 6-8'ini oluşturlar (68).

Subaraknoid kanama her yaşta görülebilir. İnsidans; yaş, cins, coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünyada sSAK sıklığı ortalama 9/100.000 olmakla beraber bu oran Japonya ve Finlandiya gibi ülkelerde 20/100.000'in üzerindedir. sSAK, görülme sıklığı son 50 yılda azalmıştır. Spontan subaraknoid kanamanın önde gelen nedeni intrakranial anevrizmalar olup, sSAK toplumun yaklaşık % 2'sinde mevcuttur. 20-80 yaş grubunda sSAK'ın en önemli nedeni anevrizmalar olup, 50-70 yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar. Kadın ve erkek cinsleri arasında 50 yaşa kadar anlamlı bir fark yoktur; 5. dekattan sonra kadınlarda sSAK görülme sıklığı 1.24 kat artmaktadır (69).

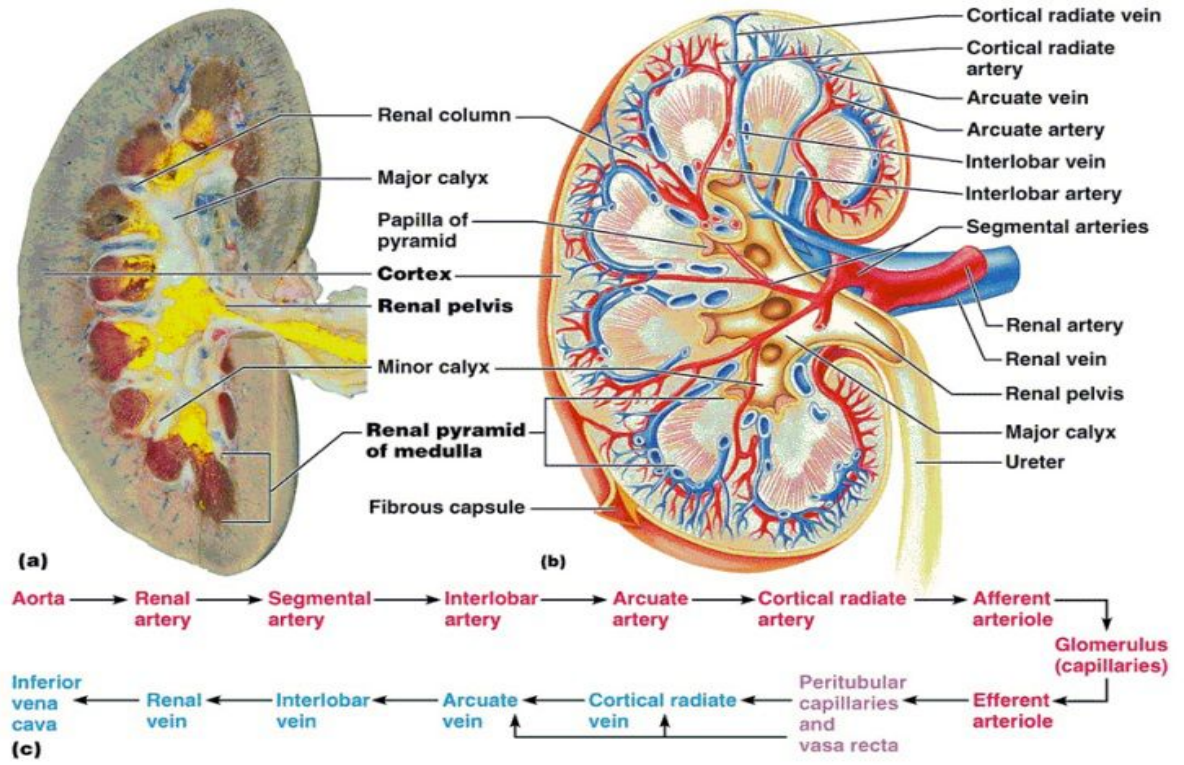
2.1.4.2.c. Subaraknoid Kanama'da Klinik ve Prognoz

Klinik tablonun ağırlığı, kanamanın yeri, miktarı ve yaygınlığı ile ilgilidir. Rüptüre oluncaya kadar anevrizmaların % 90'ı klinik bulgu vermez. Semptom veren anevrizmalar genellikle 0,5-1,5 cm çapında olanlardır. 5 mm'den küçük çaplı anevrizmaların rüptüre olması çok enderdir. Dev anevrizmalarda (2,5 cm'den büyük çaplı) ayrıca intrakranial kitle semptomları olabilir. Subaraknoid hemoraji birçok olguda önceden hiçbir uyarıcı öykü vermeksizin ortaya çıkar. Bazı olgularda ise öyküde, geçici 3. kranial sinir paralizi ve şiddetli bir kaç başağrısı dönemi tanımlanabilir. Subaraknoid kanamada başlangıç genellikle akutur. Olgular ani şiddetli ve korkutucu bir başağrısı tanımlarlar (70). Subaraknoid aralıktaki kanamanın etkisi ile kanama başlar başlamaz veya birkaç saat içinde meningeal irritasyon bulguları (ense sertliği, Kerning ve Brudzinski) gelişir. Kanamada prognozu yönlendiren faktörler; kanamanın yeri ve miktarı, eşlik eden vazospazm, akut hidrosefali ve hastanın klinik tablosudur. Anevrizma rüptürüne bağlı SAK olguları 3 ay içinde % 50 dolayında ölüm oranı gösterir. Atak sonu 24 saatten önce görülen akut ölüm % 25 oranındadır (70).

2.2. Akut Böbrek Hasarı

2.2.1. Böbrek Anatomisi

Böbreğin iki büyük görevi vardır; ilk olarak vücutta metabolizma artıklarının çoğunu dışarı atar ve ikincisi, vücut sıvılarındaki maddelerinin çoğunun konsantrasyonunu kontrol eder (71).



Şekil 3. Böbreğin Anatomik Yapısı

Böbrekler karın boşluğunda retroperitonel olarak columna vertebralisin iki tarafında Torakal 12, Lumbal 3 seviyelerinde çift taraflı bulunurlar. Her biri yaklaşık 120-150 gr ağırlığındadır..Ortalama olarak vücut ağırlığının % 0.4'ünü oluşturur. Her bir böbreğin boyu 12 cm, eni 6 cm, kalınlığı 3 cm kadardır (71,72,73).Böbreğin makroskobik incelemesinde en dışta fibröz bir kapsül, kapsülün altında korteks ve en içte medulla bulunur. Böbreğin anatomik yapısı şekil -3 te gösterilmiştir.

Her bir böbrekte yaklaşık 2 milyon nefron vardır ve her nefron tek başına idrar yapma yeteneğine sahiptir. Bir nefron temel olarak iki kısımdan oluşur:

1. Sıvının kandan filtre edildiği bir glomerül
2. Filtre edilmiş sıvının sonunda idrara dönüştüğü uzun, yer yer kıvrımlı bir tübül (71,72,74). Nefronların böbrek içindeki yerleşimleri: kortekste glomerüller, proksimal ve distal tübülüsler ve dış kortekste nefronların Henle kulpları bulunur. Medüllada ise toplayıcı kanallar, Henle kulpları ve vasa rectalar bulunur. Medüllada

bulunan toplayıcı kanallar sırasıyla küçük kaliks, büyük kaliks ve pelvise açılır (71,72,74). Nefronlar böbrek dokusu içinde ilerledikleri derinliğe göre ikiye ayrılırlar:

1. Kortikal nefronlar

2. Jukstamedüller nefronlar; medullanın derinliklerin inen ince uzun segmentleri vardır. Nefronun kan dinamiği incelendiğinde glomerüle arteriyal kan afferent arteriyol aracılığı ile gelir ve efferent arteriyol aracılığı ile terkeder. Glomerül birbirine paralellik gösteren, birbirleriyle anastomozları olan ve epitelyal hücrelerle kaplı kapillerlerden oluşan bir yumaktır ve Bowman kapsülü adı verilen bir yapı içinde yer alır. Glomerül içindeki kan basıncı sıvının Bowman kapsülü içine filtre olmasını sağlar ve bu sıvı böbreğin kortikal kısmında yer alan proksimal tübül içine ilerler.

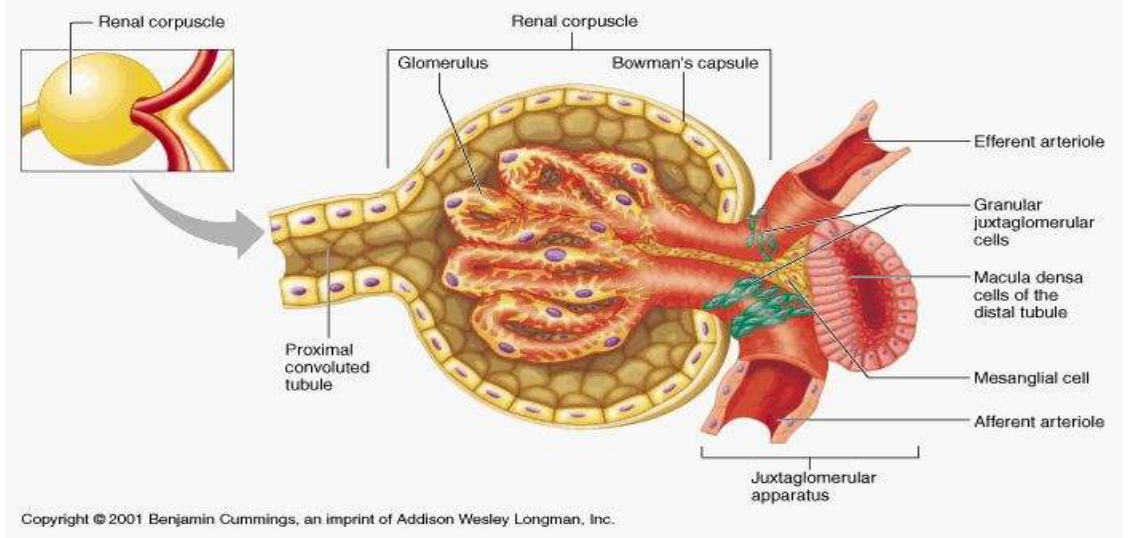
Her Henle kulpu inen ve çıkan bölüm olmak üzere ikiye ayrılır. Henle kulpundan sonra sıvı sırasıyla distal tübüle ve kortikal toplayıcı kanala iletilir. Toplayıcı kanallar tübüler sistemi izleyerek sonunda renal papilaların uçlarından ve renal kaliksler aracılığıyla renal pelvise açılırlar (71,72 ,73). Böbreğin tüm tübüler sistemi çevresinde peritübüler kapiller ağ vardır. Bu kapiller sisteme kan efferent arteriyolden, yani glomerülden daha önce geçmiş kandan gelir. Peritübüler kapiller ağın önemli bir bölümü kortekste olmakla birlikte vasa rekta adı verilen uzantılarla Henle kulpunun derin kısımlarına da eşlik ederler. Yukarıda da belirtildiği gibi nefronda iki kapiller yumak vardır:

1) Glomerül

2) Peritübüler kapillerler.

Glomerüler sisteme kan afferent arteriyolden, peritübüler kapiller sisteme ise efferent arteriyolden gelmektedir. Bu nedenle glomerüler kapiller sistem yüksek basınçlı yatak, peritübüler sistem ise düşük basınçlı yatak olarak adlandırılır (71,72,73). Vasa rektalardan geçen kan miktarı tüm renal kan akımının % 1-2'sini oluşturmaktadır. Medüller kan akımı çok yavaştır. Vasa recta konsantre idrar oluşumu açısından çok önemlidir (71,72,73).

Jukstaglomerüler aparat: Afferent arteriyol, efferent arteriyol, distal tübülüsün arterlere komşu olan kısmı (makula densa) ve mezangiumda bulunan Polkissen hücrelerinden oluşur. Zengin bir sinir ağına sahiptir ve birçok böbrek fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynar (71,72,73).



Şekil 4. Glomerülün Yapısı

2.2.2. Böbrek Fizyolojisi

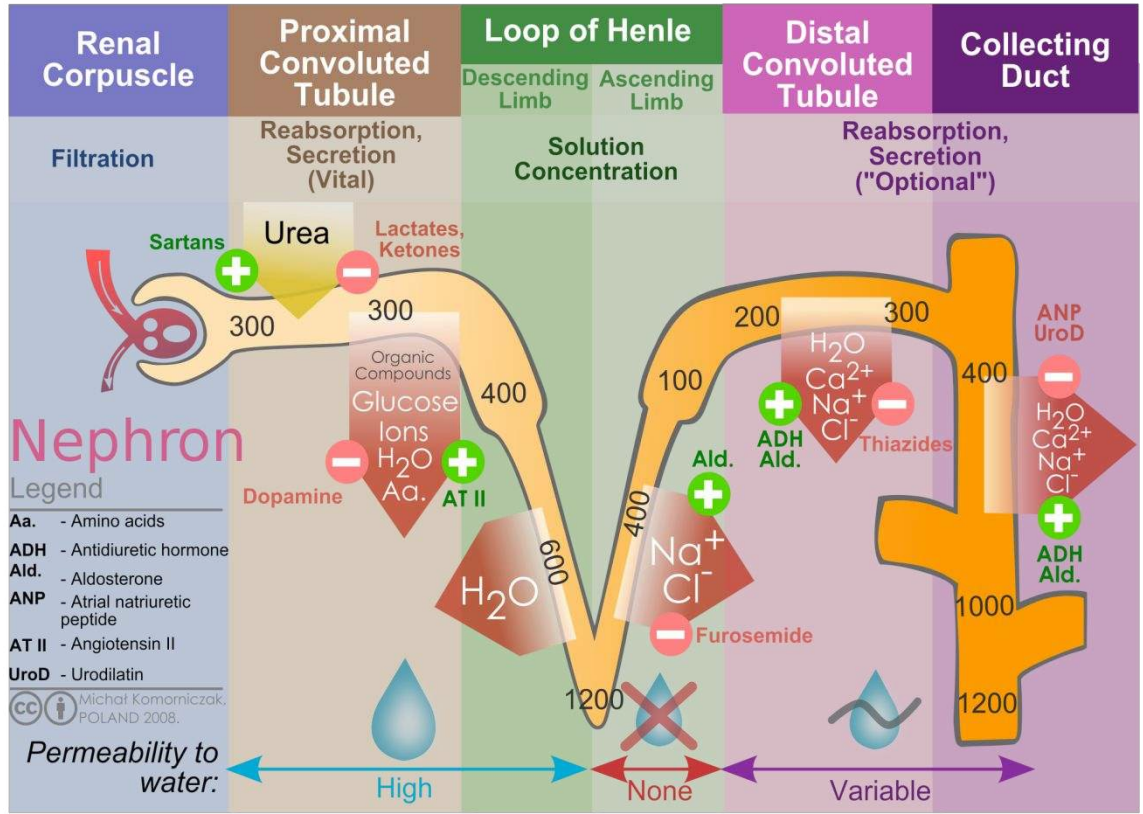
2.2.2.a İdrar Oluşumu:

3 aşaması vardır:

- 1) Filtrasyon
- 2) Geri Emilme (Reabsorbsiyon)
- 3) Salgılama (Ekskresyon)

1) Filtrasyon: Afferent arteriol ile glomerüler kapiller yumağa ulaşan kanın proteinleri ve hücreleri dışındaki tüm elemanları bowman kapsülü içine süzülür ve içeriği proteinler dışında plazmanın yapısı ile eşdeğer sayılabilir.

Glomerül kapillerlerindeki filtrasyon hızı (GFH), birim zamanda süzülen plazma miktarı olarak tanımlanır (normal değeri 125 ml/dk). Normalde böbrekler bir dakikada 125 ml yani günde 180 litre plazmayı filtre eder. Böbreklerde filtre edilen plazma miktarı bu kadar yüksekken, günlük üretilen idrar miktarı ortalama 1-1.5 litre kadardır. GFH çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir. Glomerül kapilleri içindeki kanın hidrostatik basıncının azalması filtrasyonu azaltır, yükselmesi artırır. Kapillerdeki hidrostatik basınç, afferent arteriol daralmasında, böbreğe gelen kan miktarının azalmasında (arteriyel kan basıncının düşmesi ve kan kayıpları gibi koşullarda) azalır. Buna karşı efferent arteriol daralması, basıncı yükseltir. Glomerül kapillerindeki geçirgenlik artışları GFH'yi artırır. Bowman kapsülü içindeki sıvının basıncının artması filtrasyonu azaltır



Şekil 5. Nefronun Yapısı ve İdrar Oluşumu

2. Geri Emilim (Reabsorbsiyon): Filtrat içindeki su ve maddeler basit diffüzyon ve aktif taşınma ile önce tübülüs hücrelerine, buradan da kana geri emilirler. Maddelerin geri emilimleri organizmanın gereksinimi doğrultusunda düzenlenmektedir. Geri emilimin % 90'ı proksimal tübülüs bölgesinde yapılmaktadır. Bu bölgede geri emilen maddeler, neden oldukları ozmotik güç ile bir miktar suyun da geri emilimini sağlarlar. Tübülüslerde geri emilemeyen madde miktarının artması suyun geri emilimini azaltarak diüreze neden olur. Diüretik ilaçlar, bazı maddelerin geri emilimini engelleyerek, mannitol ise tübülüslerden reabsorbe olamadığı için diüreze neden olmaktadır (75).

Aldosteron distal tübülüs bölgesine etki ederek Na^+ iyonunun geri emilimini arttırırken K^+ iyonunun idrar ile atılmasını hızlandırır. ADH ise toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini kontrol etmektedir. ADH varlığında toplayıcı kanallarda suyun geri emilimi artar ve konsantre idrar çıkarılır. ADH yokluğunda idrar ile çıkarılan su miktarının artması ile idrar dilüe olur. Tübülüslerden aktif taşınma ile geri emilen

maddeler için bir eşik değeri söz konusudur. Bu duruma en iyi örnek glukoz taşınmasıdır. Kan glukoz konsantrasyonu normal olduğu zaman glomerüllerden filtre olan glukozun hepsi proksimal tübülüs bölgesinde aktif taşınma ile geri emilir ve idrara hiç glukoz çıkmaz. Kan glukoz konsantrasyonu normalden yüksek olduğu zaman glukozun fazlası geri emilemez ve glukoz idrara çıkar. Geri emilemeyip tübülüs sıvısı içinde kalan glukoz fazlası, ozmotik güç oluşturarak suyu da beraberinde sürükler ve poliüri meydana gelir (75,76).

3.Salgılama (Ekskresyon): İdrar oluşması sırasında bazı maddeler doğrudan tübülüs epitelyum hücreleri tarafından tübülüsler içine salgılanmaktadır. Penisilin bu tip maddelere iyi bir örnektir. Bazı maddeler ise hem glomerül filtrasyonu yoluyla hem de ekskresyon ile idrara çıkmaktadır. Bu tip maddeye en iyi örnek ise kreatinindir (75,76). Nefronun işlevleri ve idrar oluşumu şekil-6 da gösterilmiştir.

2.2.2.b. Böbreklerin Asit-Baz Dengesi Üzerine Etkileri

Böbrekler organizmanın asit-baz dengesinin düzenlenmesinde önemli paya sahip organlardır. Vücut sıvılarındaki H^+ iyonu arttığında (asidozda) böbrekler idrar ile H^+ iyonu atılmasını hızlandırıp, kanda bikarbonat (HCO_3) iyonunun konsantrasyonunu yükseltmek için bikarbonatın reabsorbsiyonunu arttırırlar. Alkalozda ise idrar ile bikarbonat atılımını hızlandırır. Vücut sıvılarının pH'sı çok dar sınırlar içinde sabit tutulmaya çalışılırken idrarın pH'sı 4.5 ile 8 arasında değişim gösterir (77,78).

2.2.2.c.Böbrek Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmede renal plazma ve kan akımı, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve filtrasyon fraksiyonu gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak en uygun yol GFH'nin değerlendirilmesidir. Renal plazma ve kan akımı daha çok klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Her iki böbreğin toplam ağırlığı yaklaşık 300 g olmakla birlikte kardiyak debinin dörtte birini alırlar. Renal kan akımı 1200 ml/dk, renal plazma akımı 600 ml/dk'dır. Bu akımın yaklaşık % 20'si ultrafiltrata geçer ve GFH normal bir erişkinde 125 ml/dk/1.73 m²'dir. Bu da günlük 180 litrelik bir ultrafiltratı oluşturur (77,78).

Klinik pratikte böbreklerin fonksiyonlarının değerlendirilmesi GFH'nin hesaplanması ya da daha basit testlere dayalı olarak GFH'nin tahmini ile yapılır. Bunun

için ideal olan maddenin kana sabit bir hızla girmesi (endojen ya da ekzojen), hücre dışı sıvıda serbestçe dağılması, proteine bağlanmaması, glomerüllerden serbestçe filtre olması, renal metabolizmasının olmaması, tübüler reabsorbsiyonunun ve sekresyonunun olmaması ve böbrek dışı eliminasyonunun olmaması gereklidir. Bu özellikleri taşıyan maddenin ayrıca klinik pratikte kullanılabilmesi için yöntemin ucuz, güvenilir, kesin olması, kandaki diğer bileşiklerle etkileşime girmemesi ve kendisinin GFH üzerinde herhangi bir etkisinin olmaması gereklidir. Bu değerlendirme basitten karmaşığa doğru serum üre ve kreatinin değerleri, yaşa göre hesaplanmış kreatinin klirensi, sintigrafik yöntemler ve inülin klirensi ile yapılabilir (77-79).

2.2.2.2.d Üre

Üre molekül ağırlığı 60 olan ve karaciğer tarafından protein metabolizması sonucunda ortaya çıkan amonyaktan sentezlenen bir maddedir. Birçok laboratuvar üre içindeki nitrojeni ölçerek BUN sonucunu vermektedir. Üre ve BUN arasındaki ilişki; $\text{üre} = \text{BUN} \times 2.14$ olarak formüle edilebilir. Kan BUN düzeyleri laboratuvar dan laboratuvara değişmekle birlikte 10- 21 mg/dl'dir. Karaciğerde sentezlendiği ve tübüler reabsorbsiyonu da olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olmadan da kan BUN düzeylerinde değişimler olabilmektedir. Artmış protein alımı, aminoasit infüzyonu, GİS kanaması, her türlü katabolik durumlar ile kortikosteroid veya tetrasiklin kullanımı artmış BUN düzeylerine yol açabilmektedir. Protein eksikliği (ciddi malnütrisyon, çölyak, nefrotik sendrom), akut ya da kronik ağır karaciğer hastalığı gibi durumlarda kan BUN düzeyleri düşük çıkabilmektedir (78-79).

2.2.2.e Kreatinin

Kreatinin kas metabolizması sonucunda kreatinden oluşur ve yapım oranı kas kitlesi ile yakından ilgilidir. Bu nedenle 24 saatlik idrar toplanır. Sağlıklı bir insanda kreatininin tübüler sekresyonu % 10-15'tir. İlerlemiş böbrek yetmezliğinde bu oran % 40'lara kadar çıkabilir. Kreatinin klirens hesaplaması, gerçek GFH'den bu durumlarda daha yüksek çıkacaktır. Pratikte serum kreatinin düzeyi renal fonksiyonları değerlendirmede üreye göre daha değerlidir. Ağır egzersiz ya da travma gibi kaslardan artmış kreatinin salınımında, kreatinin düzeyi renal fonksiyon bozukluğu olmadan da yüksek olabilir. Oral kreatin kullanan sporcularda da kreatinin düzeyi geçici olarak

yüksek bulunabilir. GFH'si düşük olan hastalarda tübüler sekresyonu inhibe eden trimetoprim, simetidin, amilorid gibi ilaçların kullanılması durumunda kreatinin daha yüksek olabilir. Kas kitlesi aşırı miktarda azalmış malnütrisyonlu hastada azalmış kreatinin yapımı sonucunda kreatinin düşük bulunabilir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ve diyabetik nefropatinin ilk evresi olan hiperfiltrasyon evresinde artmış kan akımı ve GFH'ye bağlı olarak kreatinin düzeyi düşük olabilir (78-80).

Serum kreatinin düzeyi rutin taramalar ve seri izlemler için yararlı bir testtir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında ters lineer bir ilişki bulunmaktadır. Normal kreatinin değerleri ortalama olarak 0.3-1.2 mg/dl'dir. Pratik değerlendirmede normal limitler içerisinde bile kreatinin değişimlerinin renal fonksiyonda önemli oranda azalmaya işaret edebileceği akılda tutulmalıdır. Örneğin kan kreatinin düzeyinin 0.6 mg'dan 1.2 mg'a çıkması her iki değer de normal olsa bile renal fonksiyon ve GFH'de % 50'lik bir kaybın olduğunu göstergesidir. Ayrıca değerlendirmede dikkat edilmesi gereken bir başka nokta yaşla birlikte GFH'de düşme olmasıdır. 40 yaşından sonra bir hastalığı olmayan sağlıklı insanlarda GFH'de yıllık ortalama 1 ml/dk'lık azalma olur. İlerlemiş yaşla birlikte kas kitlesindeki azalma daha düşük kreatinin düzeylerine neden olur. Yaşlılarda normal kreatinin düzeylerine rağmen GFH'de önemli düşüşler olabilmektedir(78-80).

2.2.2.f Klirens Kavramı ve Kreatinin Klirensi

Böbreklerde kan plazması belli maddelerden temizlenmektedir. Klirens kavramı birim zamanda ilgili maddeden temizlenen plazma volümünü ifade eder.
$$\text{Klirens} = (\text{İdrar Konsantrasyonu} \times \text{İdrar Volümü}) / (\text{Plazma Konsantrasyonu} \times \text{Zaman})$$

$$\text{Plazma Klirensi} = \frac{\text{Maddenin İdrardaki Konsantrasyonu (mg/ml)} \times \text{İdrar Hacmi (ml/dk)}}{\text{Maddenin Plazmadaki Konsantrasyonu (mg/ml)}}$$

Kreatinin klirensi hesaplanmasında zorluk olmasına rağmen tarama testleri dışında GFH'yi belirlemede pratikte en fazla kullanılan yöntemdir. Normal değeri 90-120 ml/dk'dır. Daha önceden belirtilen kreatinin sekresyonu nedeni ile klirensin hesaplanması sonucunda elde edilen değer gerçek GFH'nin üzerindedir ve hastanın böbrek yetmezliği arttıkça bu fark daha da artar. Genelde kullanılan 24 saatlik kreatinin klirensi yönteminde de idrar toplamada sorunlar ortaya çıkabilir. Az idrar toplanmış olması düşük sonuca, daha fazla idrar toplanması da yüksek kreatinin klirensi sonucu

elde edilmesine neden olur. Sağlıklı bir insanda kreatinin yapımı ve atılımı sabit orandadır. Ortalama olarak kadınlar 15-20 mg/kg, erkekler ise 20-25 mg/kg miktarında kreatinin atarlar. Beklenenden daha farklı sonuçlar ortaya çıktığında 24 saatlik kreatinin atılım miktarı ile hastanın uygun idrar toplayıp toplamadığı kontrol edilmelidir (79,80).

Yaşa, cinse ve kiloya göre hesaplanan kreatinin klirensi tek başına kreatinin düzeyine göre GFH'yi tahmin etmede daha başarılıdır. Yöntemin avantajı idrar toplanmasına ihtiyaç göstermemesidir (79,80).

$$GFH = (140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı} / \text{Serum Kreatinin} \times 72 \times [0.85(\text{Kadınlarda})]$$

2.2.3. Akut Böbrek Hasarı Tanımı ve Epidemiyolojisi

Akut böbrek hasarı (ABH) 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde ≥ 0.3 mg/dl artış olması ya da son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre ≥ 1.5 kat artış olması ya da İdrar çıkımının 6 saattir < 0.5 ml/kg/sa olması ile karakterize klinik bir sendromdur (81).

Akut böbrek hasarı (ABH) sıklığı yaşlara göre değişmekle birlikte genel toplumda %1'in altında iken, hastanede yatan hastalarda sıkça karşılaşılan bir komplikasyon olup %2-7 oranında görülmekte , yoğun bakımdaki hastalarda ise %5-30 oranında görülmektedir. Komplike olmayan ABH'da mortalite %5-10 iken, yoğun bakımda yatan hastalarda %40-90 arasındadır (82). ABH yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda, sıklıkla çoklu organ yetmezliği sendromunun bir parçası olarak yer almaktadır (83). Yoğun bakım hastalarında ABH gelişmesi mortaliteyi ciddi biçimde artırır, yoğun bakımda kalış süresini uzatır, diyaliz ve benzeri diğer pahalı tedavi yöntemlerini gündeme getirerek; maliyeti artırır. Bu nedenle ABH da temel amaç, uygun koruyucu tedavi stratejileriyle ve gerekirse uygun renal replasman tedavisi ile etkin ve hızlı bir şekilde müdahale edip gelişebilecek üremik ve diğer komplikasyonların önlenmesidir (83) .Yoğun bakımda gelişen ABH olgularında yapılan çok merkezli bir çalışmada renal replasman tedavisi gerektiren ABH sıklığı % 72 olarak verilmiştir (84). PICARD (Progressive initial critical care renal disease) çalışmasında hemodiyaliz gereksinimi oranı % 64, kalıcı böbrek hasarı oranı % 50 bulunmuştur (85). Yoğun bakımda gelişen ABH vakalarında kormorbid hastalıkların gözlenme olasılığının yüksek oluşu mortaliteyi arttıran bir durum olarak bildirilmiştir. PICARD (Progressive initial critical care renal disease) çalışmasında yoğun bakımdaki ABH'a eşlik eden

komorbid hastalıklar % 39 konjestif kalp yetmezliği, % 30 kronik böbrek yetmezliği, % 29 diabetes mellitus, % 21 karaciğer yetmezliği olarak sıralanmıştır (85). ABH, akut beyin hasarlı hastaların 8% - 23%’ünde gelişmekte ve bu hastalarda kötüye gidişin bağımsız bir belirteci olarak kabul edilmektedir (86,87). Susantitaphong ve arkadaşları American Society of Nephrology için yaptıkları çalışmada yaklaşık 50 milyon hasta içeren Rife kriterlerinin ilk yayınlandığı yıl olan 2004 yılından itibaren yayınlanmış toplam 312 geniş kohort çalışmasını belirleyip harmonizasyon süreci sonrası 154 çalışmada ABH’ı KDIGO tanım ve evreleme sistemine göre yeniden sınıflandırarak KDIGO tanımları ile dünya genelinde her 5 yetişkinden 1’i (21.6%) ve 3 çocuktan birinin (%33.7) ABH epizodu yaşadığı sonucuna ulaştılar (88).

ABH gelişiminde farklı etyolojiler yer almakta olup obstrüktif, travmatik, özellikle doğum sonrası gelişen ABH insidansında meydana gelen düşüşe karşılık multiorgan yetmezlik sendromu (MODS) ve sepsis ile birlikte görülen ABH insidansında belirgin bir artış gözlemlenmektedir. Yoğun bakımda renal mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerin mekanik ventilasyon gereksinimi, oligüri, inotrop desteği ve MODS olduğu belirtilmektedir (89). Septik nedenlere bağlı gelişen ABH vakalarında oligüri daha sık görülmekte ,mekanik ventilasyon ihtiyacı daha sık oluşmakta ,hastanede yatış süresi daha uzun ve mortalite daha yüksek olmaktadır (90).

Serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi böbrek fonksiyonlarında gelişen akut ve ani değişimleri güvenilir bir şekilde yansıtmamaktadır (91). Serum kreatinin düzeyi ancak renal fonksiyonlar %50’den fazla kaybolunca bir belirteç olarak yarar sağlamaktadır ki bu süre yoğun bakım hastaları için oldukça önemlidir (92). Kreatinin klirensi renal fonksiyondaki değişiklikleri nispeten daha iyi yansıtmakta fakat renal fonksiyondaki azalma hücresel böbrek hasarı sürecinin geç fazında meydana gelmektedir. Bu nedenle kreatinin klirensi ABH gelişimini saatlerce sonra işaret etmektedir (93). Bu problemi azaltmak için ABH tanısının mevcut serum kreatinin düzeyi tanı aralığına göre değil, bireyselleştirilmiş değerlere göre konulması önerilmektedir. Bu amaca yönelik olarak bazı ABH sınıflandırma kılavuzları yayınlanmıştır. Akut Diyaliz Kalite Girişimi (Acute Dialysis Quality Initiative, ADQI) grubu tarafından 2004 yılında renal risk, injury, failure, loss of kidney function, end stage renal disease (RIFLE) kriterleri yayınlanmış daha sonra 2007 yılında Acute

Kidney Injury Network (AKIN) ve 2012 yılında Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları yayınlanmıştır (94).

2.2.4. Akut Böbrek Hasarında Patofizyoloji

2.2.4.a Prerenal Akut Böbrek Hasarında Patofizyoloji

2.2.4 a.1 İskemi

a) Renal Kanlanma ve Oksijenasyon

Böbrekler temel görevlerini (filtrasyon, idrar oluşumu gibi) yerine getirebilmek için metabolik ihtiyacından çok daha fazla kan akımına gereksinim gösterir. Renal arterler yoluyla kardiyak output 'un yaklaşık %25 'ini böbrekler alır. Nefronlar glomerüler afferent ve effent arterlerle beslenir. Bu arterlerin dalları peritubuller arterler ve vasa rektayı oluşturur, Böbreklerde oksijen konsantrasyonu kortekste 70 mmHg iken medullada 20 mmHg 'ye düşmektedir. Tübüler su- tuz geri emilimi için oksijen ihtiyacının yüksek olması ve böbreklere özel mikrovasküler yapı böbrekleri özellikle de medullayı, hipoksiye duyarlı hale getirmektedir (95). Bunun sonucunda renal mikrosirkülasyonun bozulmasının ABH gelişiminde başlatıcı faktör olduğu anlaşılmıştır. Bazal renal oksijen tüketimi yaklaşık 400 mmol/dk /100g'dır. Renal kan akımının azaldığı durumlarda glomerüler filtrasyon ve tubuler reabsorbsiyon azalır ve böylece tüketilen oksijen miktarı azaltılır. Bu durum renal kan akımı 150 ml /dk /100g seviyesine düşene dek sürdürülebilir. Renal kan akımı 75mL/dk/100g seviyesine düşünce hücrel iskemi oluşur (96).

b) Böbreklerde Enerji Metabolizması

Bazal metabolik ihtiyaçlar dışında böbreklerde enerji bağımlı gerçekleşen temel süreç solütlerin özellikle de sodyumun geri emilimidir. Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlarla sodyum geri emilimi ve oksijen tüketimi arasındaki doğrusal ilişki iyi bilinmektedir (97) .

Oksidatif metabolizma korteksde %97 oranında ATP kaynağı iken medullada enerjinin %33'ü glikolizden elde edilmektedir (98).

c) İskemik Hasar Oluşumu

Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) otoregulasyon sayesinde arteriyel basıncındaki değişimlere (80 ve 180 mmHg arasında) rağmen dar bir aralıkta tutulur (99). Normal fizyolojik koşullarda glomerüllerin büyük kısmını bulunduran korteks renal kan akımının önemli kısmını alırken medulla yaklaşık %10'nunu almaktadır (100).

Meduller kan akımı jukstameduller glomerülden uzanan efferent arteriolün oluşturduğu vasa rektadan gelir. Bu şekilde organize olmuş mikrovasküler yapı sodyum dengesi için yaşamsal olan mekanizmaların çalışmasına olanak verir. İskemi sırasında renal kan akımındaki azalma heterojen olup medullanın dış kısmında kortexden daha belirgindir. Proksimal tübülün S3 segmentinde ve medüller çıkan kalın kolda transport için yüksek oksijen konsantrasyonuna ihtiyaç vardır. Kan akımında ani azalmaya cevap olarak GFH ve çıkan kalın kolda solit transportu azaltılarak oksijen dengesi sağlanır. Bu koruyucu mekanizma oluşan oksijen radikallerinin medüller kan akımını daha da azaltması ve çıkan kalın kolda transport aktivitesini arttırılmasıyla etkisini kaybeder. Bu durum reperfüzyon fazında gelişen hasarı açıklamaktadır.

İlk gelişen hasar endotelial zedelenmeye yol açan olaylar kaskadını başlatmaktadır. Ayrıca oluşan inflamatuvar cevap vasküler konjesyona yol açmakta ve hipoksik ortama katkı sağlamakta ve toksik radikallerin uzaklaştırılmasını zorlaştırmaktadır (101). Diğer vasküler değişiklikler endotel hücre iskeletinin bozulması sonucu endotel hücrelerinin bazal membrandan ayrılması, endotel bariyer fonksiyonunun, endotelial reaktivitenin bozulması ve endotelial permeabilitenin artmasıdır (101-102).

İnflamatuvar yanıt lökosit - endotel etkileşimi sonucu interselüler adezyon molekülleri ICAM-1, P- and E-selectin and B7-1 ekspresyonunu artmasıyla oluşur. Bu moleküller renal hasarı hafifletir (101).

Glomerüler kanlanmayı azaltan hipovolemi veya hipotansiyon gibi durumlarda, hayati organ (kalp, beyin, böbrek, karaciğer vb.) kanlanmasının sürdürülebilmesi için devreye giren organizmanın kan basıncını yükseltici sistemleri şunlardır; sempatik aktivite artışı, vazopressin salınımında artış, renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve anjiyotensin-2 (AT-2) sentezinde artış. Böbrekte özellikle AT-2 aracılığıyla efferent arteriol vazokonstrüksiyonu ile glomerül içi basınç yükseltilir ve filtrasyon eski konumuna getirilmeye çalışılır. Bu reaksiyon, kendisini tetikleyen neden

ortadan kaldırılmadıkça geri dönmez. Efferent arteriolden ayrılan kanın tübülointertisyel bölgeyi besleyecek arteriyel kan olduğu göz önüne alınırsa, reaksiyonun devamı tübüler ve intertisyel bölgede önce hipoksi, sonra da nekroza yol açacaktır. Başlangıçta adaptif bir davranış olan bu reaksiyon böylece maladaptif bir davranış haline gelecektir (103-104).

Şiddetli hipoperfüzyon durumunda apoptozis ve nekroz yoluyla hücre ölümü gerçekleşir (105). İskemik hasar nefronun tüm segmentlerini etkiler fakat en sık hasarlanan bölgeler proksimal ve distal tubul hücreleridir. Dökülen tübüler hücreler ve tübüler debris tübül lümenini tıkayabilir ve sonunda glomerüler filtrasyonu durdurabilir. Renal perfüzyonda belirgin azalma global iskekiye neden olabilirken iskemik hasar; genellikle global perfüzyonda major bir değişiklik olmadan azalan bölgesel perfüzyon sonucu gerçekleşir (105).

Sepsis ve iskemi her ikisi de endotel hücre hasarı yoluyla mikrovasküler disregulasyona yol açarak iskemik hasarın ilerlemesine katkıda bulunur. İskemik hasar endotel hücre aktivasyonu, endotelyal şişme, adezyon moleküllerinin üretiminin artması, glikokaliks komponentlerinin dökülmesiyle sonuçlanır. Bu durum lökosit aktivasyonu, trombosit agregasyonu, eritrositlerin tuzaklanması koagülasyonun aktivasyonu ve mikrovasküler konjezyona yol açar (105). Cevap olarak renal vasodilatasyon ve vasokonstriksiyon dengesini sağlamak üzere prostoglandinler ,endotelin ve nitrik oksik gibi bir çok inflamatuvar mediatör salgılır (106). Asıl amaç intranenal hasarı kontrol etmek ve tamiri hızlandırmak olsa da aktive olan lökositlerin ve proinflamatuvar mediyatörlerin özellikle akciğer kalp ve beyinde böbrek dışı uzak etkilere sorumlu oldukları düşünülmektedir (107).

2.2.4 a.2 Nefrotoksisite

a) Renal Hemodinamikler Yoluyla Oluşan Nefrotoksisite

Birçok faktör renal sinir sistemi, prostoglandinler, AT-2, adenosin, tübüloglomerüler feedback ve diğer mekanizma glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesinde görev alır. Renal hemodinamikleri değiştiren ilaçların predispozan bir faktör olmadan ABH yapmaları nadiren görülür.

b) Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Volüm azalmasına yol açan bir neden veya prerenal ABH'nın diğer nedenlerinin (siroz,kojestif kalp yetmezliği) bulunması nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) bağlı nefrotoksisitenin sıklığını ve şiddetini artırır. Konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, volüm azalması, 3.boşluğa kaçış efektif arteryel volümü azaltır ve NSAİİ bağlı nefrotoksisiteye yatkınlık oluşturur. Bu klinik durumlarda prostaglandinlerin renal kan akımını devam ettirme ve GFH'yi sağlamada önemli görevi vardır (108). AT-2, nnorepinefrin, vasopressin ve endotelin'le oluşan kompensatuvar vasokonstrüksiyon, prostaglandinlerin vasodilatör etkisiyle dengelenir. Renin düzeyini arttıran diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) veya anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) NSAİİ ile beraber kullanılması prostaglandin sentezini azaltarak renal vasokonstrüksiyon ve ABH'a yol açar (109). Renal medulla nispeten hipoksik olduğundan (110) meduller kan akımında azalma medullada hasara yol açar .

Radyokontrast ajanlar vasokonstrüksiyona yol açan doğrudan tübüler bir toksin olmasına ek olarak (111) NSAİİ kullanan hastalara verildiğinde ABH'a yol açabilir. (112).

Yoğun bakımlarda sıklıkla kullanılan vasopresörler ve amfoterisin-B, NSAİİ ile birlikte kullanıldığında ABH'ı tetikleyebilir .Benzer şekilde kalsinörin inhibitörleri ve vasopressörler NSAİİ ile birlikte ABH'a yol açabilir.

NSAİİ'a bağlı nefrotoksisite, ilacın türüne ,kullanım süresi ve dozuna bağlıdır. Aspirin ABH yapıcı etkisi en az neden olandır. Non selektif ve selektif tüm NSAİİ ABH ile ilişkilidir (113).

Cox-2 inhibitörlerinin selektif olmalarına rağmen renal koruyucu etkisinin olmadığı ve Cox-1 inhibitörleri ile benzer nefrotoksik etkileri olduğu olduğu görülmüştür (113, 114, 115).

c) ACE-I/ARBler:

Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve KBH tedavisinde sıklıkla kullanılan bu ilaçlar renal hemodinamikleri değiştirerek efferent arteryel basıncı ve intraglomerüler arteryel basıncı azaltır (116). Renal perfüzyon normalken kullanılması çok az bir risk taşıırken prerenal azotemi ,renal arter stenozu veya NSAİİ ile birlikte kullanımında ABH kaçınılmaz olur.Bu şartlarda gelişen ABH bu durum düzeltildiğinde genellikle geri

dönüşlüdür (117).

d) Siklosporin ve Takrolimus :

Kalsinörin inhibitörleri organ transplantasyonu sonrasında sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Erken dönemde vasokonstrüksiyona bağlı prerenal azotemi ve oligüri (<50 ml/h idrar çıkımı) gelişimi ile ilişkilidir (118). Kalsinörin inhibitörleri ilişkili vasokonstrüksiyon gelişimi; ilacın endotel üzerine etkisi ,sempatik aktivitede artış ,adenosinde artış ,nitrik oksit ve TGF beta -1 de göreceli azalma, endotelin-1 ,reaktif oksijen ve nitrojen derivelerinde artışa bağlıdır (119,120,121). NSAİİ ve ACE-I/ARBler'in kalsinörin inhibitörleri ile beraber kullanılması renal vasokonstrüksiyona katkıda bulunur . Ketokonazol gibi kalsinörin inhibitörlerinin serum düzeyini yükselten ilaçlar nefrotoksisiteye yol açabilir .Siklosporin metabolizması karaciğerde hepatik sitokrom P450 mikrozomal enzim sistemi yoluyla gerçekleşir (122). Bir imidazol derivativesi olan ketokonazol sitokrom P 450 enzim sistemini inhibe ederek sikloprorin düzeyinin potansiyel toksik düzeye yükselmesine yol açar .Kalsinörin inhibitörlerinin neden olduğu erken ABH prerenal özelliktedir ve ilacın kesilmesiyle hızla geri dönüşümlüdür.

2.2.4.b. Renal (İntrinsik) Akut Böbrek Hasarında Patofizyoloji

İntrinsik ABH, parankimal hasara neden olan doğrudan tübüler toksisite, akut interstisyel nefrit, osmotik nefrozis ,trombotik mikroanjipatiyoluyla meydana gelmiş olabilir.

a) Akut Tübüler Nekroz (ATN)

Doğrudan tübül hasarı antibiyotikler, kemoterapötikler, bifosfonatlar, immunsupresif ler ve radyokontrast ajanları içeren ilaçlarla meydana gelebilir.

b) Sidofovir ve Tenofovir

DNA virüslerine karşı aktivitesi olan antiviral nükleotid analogları hastaların %12-24' ünde doz bağımlı ABH (123) ve Fankoni sendromuna benzer üriner anormalliklere (proteinüri, glukozüri ve bikarbonat kaybı) yol açabilir (124, 125). Proksimal tübül hasarı ilacın bu segmentte bazolateral membran boyunca human organik anyon transporter (hOAT) ile taşınmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Probenesid bu transporteri bloke ederek ilaçların hücrel birikimini ve sitotoksiteyi azaltır (126). Bu ilaçların kesilmesiyle böbrek fonksiyonları genellikle geri dönmekle birlikte son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir (127).

c) Aminoglikozidler (AG)

Gentamisin, tobramisin, amikasin, streptomisin, neomisin, kanamisin, paromomisin, netilmisin, ve spectinomisin klinik kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Gentamisin, tobramisin ve amikasin intravenöz kullanılabilir. Tobramisin özellikle kistik fibrozis hastaları için kullanılan inhaler formu vardır. İnhaler tobramisin dahil (58, 59) tüm AG formları ABH ile ilişkilidir (%7-9) (130,131,132). Renal toksisite gelişimi tedavinin birinci haftasında % 3.7 2. hafta içerisinde % 30 ve 2. haftadan sonra %30 oranında olarak rapor edilmiştir (63). AGler organik yapıda olup serbestce filtre edilir. Proksimal tübül S1/S2 segmenti ve toplayıcı tübüllerin apikal membranda bulunan megalin tarafından geri emilir. Renal toksisite genellikle geri dönüşümlüdür. AG ile ilişkili nefrotokside risk faktörleri; sepsis, kronik böbrek hastalığı, yaş, diyabet, karaciğer hastalığı , hipovolemi ve eş zamanlı diüretik kontrast ajan ve diğer renal vasokonstriktif ilaçların kullanılmasıdır (134).

d) Allerjik İnterstitial Nefrit (AIN)

İlaçlar, idiyosenkratik veya allerjik reaksiyona bağlı olarak inflamasyon ve lenfosit ,monosit, plazma hücreleri ve eozinofiller gibi immün hücrelerin infiltrasyonu sonucu renal tübül ve interstisyumun hasalanmasına yol açabilir. AIN'in ABH vakalarının 3-15% (135,136) ve USG'de normal böbrek boyutlarına sahip olan idiyopatik vakaların %27 sini oluşturduğu düşünülmektedir (137).

Bir çok vaka yoğun bakımda sepsis sıklığı ve birden fazla antibiyotik gereksinimi nedeniyle gelişmektedir. Beta-laktamlar, kinolonlar, rifampin, makrolidler, sülfonamidler, NSAİİ, diüretikler, simetidin, ranitidin ve proton pompa inhibitörleri AIN ile ilişkili olduğu bilinen ilaçlardır. Son zamanlarda kanser tedavisinde kullanılan vasküler endotelial büyüme faktörüne karşı geliştirilmiş monoklonal immünglobulin G antikoru olan bevasizumab, interstisyel nefrit ile ilişkili bulunmuştur (138). İnterstisyel nefritin diğer nedenleri; infeksiyonlar, immunité aracılıklı hastalıklar ,glomerüler hastalıklar ve diğer idiyopatik nedenlerdir (139,140,141). Klinik prezentasyon

genellikle ateş döküntü ve eozinofilidir ancak bu triad gerçekten hasta olanların sadece 3 te 1'inde görülür. Ayrıca AIN'e düşük miktarda proteinüri eşlik eder. Biyopsi bulguları interstisyel immün hücre infiltrasyonunu göstermektedir.

e) Nefrotik Sendrom

Bifosfonatlar hiperkalsemi tedavisi ve metastatik kanserli hastalarda patolojik kırıkların önlenmesi amacıyla kullanılır, Bu ilaçlar nefrotoksisiteye yol açan hiperkalseminin etkilerini azaltarak morbiditeyi azaltır (142). Pamidronate ve zoledronate nefrotik sendrom ve kollabe eden fokal segmental glomerulosklerozla karakterizedir (143). Mekanizması bilinmemekte ve renal fonksiyonun geri dönüşümü yavaştır.

f) Kristal Nefropati

Böbreklerde ilaçların kristalizasyonu ve birikimi ABH'a neden olur (144). Hasarın temel sebebi ilaçların Ph'ya bağlı olarak idrarda az çözünmesi ve tübül lümeni içinde çökmesidir (145). Asiklovir ,sülfonamid ,metotreksat ,indinavir ve triamteren gibi ilaçlar kristal birikmesine yol açabilir.(146). Malignansilerde gelişen tümör lizis sendromu ürik asid ve kalsiyum fosfat kristalleri oluşmasına yol açar .VZV ve HSV enfeksiyonları tedavisinde sıklıkla kullanılan asiklovir özellikle (500 mg/m²)'den yüksek doz hızlı infüzyon şeklinde verildiğinde ABH ile ilişkilidir İdrar sedimenti incelendiğinde lökositlerin içinde iğne şeklinde kristaller olduğu görülür. Asiklovir infüzyonu ile beraber yeterli hidrasyon sağlanmasının önemi vurgulanmıştır (147). HIV tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan Indinavir Ph'ya bağlı olarak (düşük Ph da daha iyi çözünürlüğe sahiptir) idrarda yetersiz çözünmesi nedeniyle kristalüri ve nefrolitizis oluşumuna yol açar (148). Retrospektif çalışmalarda indinavir alan hastaların %8 'inde kristalüri %12.4 inde nefrolitizis geliştiği bildirilmiştir (149).

g) Trombotik Mikroanjiopati (TMA)

Mekanizması tam olarak bilinmeyen fakat kümülatif bulguları olan bazı ilaçlar TMA ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar antineoplastik ilaçlar ,immunterapötikler, antiplatelet grubu ilaçlardır (150). Mitomisin, siklosporin ,takrolimus, kinidin, tiklodipin klopidoğrel de ilaç ilişkili TMA oluşturur (151, 152, 153). Son zamanlarda listeye bevasizumab da eklenmiştir (154).

h) Osmotik Nefrozis

Hiperosmolar radyokontrast ajanlar, intravenöz immunglobulin (IVIG) ve mannitol yüksek osmotik basınç oluşturarak ABH'a neden olabilir .Yoğun bakımda volüm genişletici olarak kullanılan hetastarch'ın özellikle septik hastalarda ABH oluşumunda risk faktörü olduğu bilinmektedir (155). Biyopsilerde proksimal tübül hücrelerinde şişme vakuolizasyon ve lümenin daraldığı görülmektedir (156).

2.2.5.Akut Böbrek Hasarında Etiyoloji

2.2.5.a Prerenal Akut Böbrek Hasarı

Prerenal azotemi ve iskemik akut tübüler nekroz sıkça bir arada bulunur ve ABH'lı olguların %75'ini oluşturur (157). GFH'n normal düzeyde devam ettirilebilmesi yeterli renal perfüzyona bağlıdır.Prerenal azotemi renal parankimal hasar olmadan renal perfüzyonun azalmasına bağlı olarak GFH'de düşüşle karakterizedir (158). Prerenal azotemi nedenleri hemoraji, kusma,diyare ,3.boşluğa kaçış, oral alımın azalması, yanıklar aşırı terleme ,renal kayıplar (diüresis gibi), konjestif kalp yetmezliğinin bir sonucu olarak kardiyak outputun azalması , kardiyak output'un azaldığı (perikardiyal tamponad ve ciddi pulmoner hipertansiyon gibi durumlar), sepsis, vasodilatör ilaçlar, otonomik nöropati, anafilaksi kaynaklanan azalmış vasküler resistans (periferik vazodilatasyon), vazokonstriktif ilaçlardan kaynaklanan renal vazokonstriksiyon ve hiperkalsemi gibi durumlardır.

Böbreğin prerenal durumlara normal cevabı idrarı en yüksek düzeyde konsantre etmek , intravasküler volumu arttırmak ve renal perfüzyonu normalleştirmek için sodyum geri emilimini oldukça arttırmaktır (159). Renal perfüzyonu hızlı bir biçimde normalleştirmeyi hedefleyen bir tedavi sonrası renal fonksiyonlar hızlıca düzelinecektir. Bununla birlikte uzamış prerenal azotemi iskemik hasarla sonuçlanabilir (160).

2.2.5.b Renal ABH

ABH'lı olguların yaklaşık % 35-40'ını oluşturur (161). Bunların da % 80-90'ı iskemiye ve/veya nefrotoksinlere bağlı olarak gelişen ATN'li olgulardır (161,162). Renal etyolojilerin böbreği bir çok farklı yolla toksik etkileri olduğundan değerlendirilmesi zor olabilir. İntrinsik renal yetmezlik etyolojisi ele alındığında

böbreğin 4 ana yapısal birimine olan hasarı düşünmek faydalı olacaktır

Bu yapılar 1) tübüller 2) glomerül 3) interstisyum 4) intrarenal kan damarlarıdır.

1) Tübüler hasar:

Akut tübüler nekroz (ATN) tübüler hasar sonucu gelişen ABH'ı ifade eder ATN nin 2 major nedeni:

a) iskemik - ciddi renal hipoperfüzyonun sonucudur.

b) Nefrotoksik -çeşitli eksojen bileşenlerin (örneğin aminoglikosidler amfoterisin B sisplatin ve radyokontrast ajanlar ve endojen bileşenler (örneğin hemolizde hemoglobin , rabdomiyolizde miyogloblin) böbreğe toksik etkileri ile oluşur.

Klasik olarak ATN 3 fazda incelenir Bunlar idrar üretiminin (≤ 400 mL/24sa) olduğu oligürük faz 1-2 hafta sürer Bunu 10-14 gün süren idrar üretiminin (> 400 mL/gün) olduğu nonoligürük faz ve son olarak iyileşme fazı takip eder fakat bu tanımlama her zaman doğru değildir Klinik pratikte uzamış oligürük faz veya başlangıçta nonoligürük faz sıklıkla görülür (163).

2) Glomerüler hasar:

Akut şiddetli glomerülonefritlerde glomerüler hasar sonucu ABH oluşur. Akut glomerülonefrit ,hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) gibi primer renal hastalık veya sistemik lupus eritomatozus, bakteriyel endokardit ,wegener granülomatozus gibi sistemik bir hastalığa bağlı oluşabilir (163,164).

3) İnterstisyel hasar:

Çeşitli ilaçlara (penisilinler ,sefalosporinler ,sülfonamidler gibi sıkça kullanılan antibiyotikler) veya infeksiyonlara (leptospiroz,legionella,nadiren piyelonefritler gibi bakteriyel hastalıklar veya hanta virus gibi viral hastalıklar) karşı allerjik reaksiyona bağlı AIN'e neden olabilir (163-164).

4) Vasküler hasar:

İntrarenal kan damarlarının hasarlanması renal perfüzyonun azalmasına ve GFH'nin azalmasına yol açarak ABH ile sonuçlanır. Maling hipertansiyon ,ateroembolik hastalık, preeklampsi, eklampsi, hemolitik üremik sendrom (HÜS), trombotik

trombositopenik pupura (TTP) vasküler hasarlanmaya neden olur (163,164).

2.2.5.c Postrenal Akut Böbrek Hasarı

ABH'nin postrenal nedenleri idrar yollarının tıkanması ile karakterizedir. İdrar yollarının tıkanması intratübüler basıncı arttırarak GFH'yi düşürür .Ayrıca idrar yollarının aniden tıkanması renal kan akımını bozarak ve inflamatuvar cevabı başlatarak GFH'nin azalmasına katkıda bulunur (165, 166, 167, 168,169). İdrar yollarının herhangi bir seviyede tıkanması ABH'a neden olabilir Genel olarak böbrek yetmezliği oluşması için tıkanıklığın her iki böbreği kapsaması veya soliter böbrekli hastada gelişmesi gerekir Bununla birlikte kronik böbrek hastalığı olan bir hastada sadece bir böbreği etkileyen tıkanıklık ABH'a neden olabilir. Üriner tıkanıklık anüri veya intermittant idrar akımı (oliguri, poliuri fazlarının ardarda olması gibi) noktüri ile nonoligurik ABH olarak karşımıza çıkabilir. Postrenal ABH nedenleri erkeklerde benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri kadınlarda jinekolojik kanserler özellikle servikal kanser ve retroperitoneal fibrozis, üreter taşları,papiller nekroz,nörojenik mesane,asiklovir ve indinavir gibi çöken maddelere bağlı intratübüler tıkanmadır (170).

2.2.6. Akut Böbrek Hasarı Gelişiminde Risk Faktörleri

ABH'da risk faktörlerinin olan ileri yaş, sepsis ,hipovolemi /şok, kardiyak cerrahi, kontrast ajanların kullanılması, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliğinin tanınması önemlidir. Rasmussen ve İbel tarafından ATN risk faktörlerini belirlemek amacıyla dikkatlice seçilen 14 hastada olası akut nedenler hipotansiyon %74, sepsis %31, kontrast madde %25, aminoglikozid kullanımı %25, pigmenturi %22, volüm defisiti %35 olarak belirlenmiştir. Hastaların üçte ikisi ABH klinik bulguları ortaya çıkmadan önce 1 den fazla akut nedene maruz kalmaktadır (171,172 ,173).

2.2.7 Akut Böbrek Hasarına Tanısal Yaklaşım

Klinikte en sık kullanılan laboratuvar ölçütü kreatinindir. Kreatinin, pratikte sık kullanılmasına rağmen yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesi ve akut böbrek hasarını yeteri kadar erken yansıtamaması gibi dezavantajları mevcuttur (104). Bu nedenle gNeutrophil gelatinase associated lipocalin (N-GAL), Urinary cysteine-rich protein 61 (Cyr 61), Human kidney injury molecule 1 (hKIM-1), Urinary

interleukins/adhesion molecules (IL-6, IL-8, IL-18), glomerular filtration markers (Proatrial natriuretik peptid (1-98) and cystatin C), Urinary glutathione-S-transferase (GST), Spermidine/spermine N-acetyl transferase (SSAT), Actin gibi kreatinine alternatif biyolojik göstergeler geliştirilmiştir (175).

ABH sıklıkla oligüri ve azotemi ile kendini göstermektedir. Ancak azalmış idrar çıkımının tanısal açıdan sensitivite ve spesifitesi düşük olmakla birlikte, yeterli idrar çıkımı güvenilir bir renal fonksiyon göstergesi olarak kabul edilemez. Yoğun bakımda azalmış idrar çıkımı olan hastanın öncelikle hikayesinde yakında geçirilmiş hastalık, hipotansiyon, ateş, hemoraji, altta yatan renal, kardiyak veya karaciğer hastalığı, nefrotoksik ajanlar, kontrast kullanımı ve üriner semptomlar açısından yeterli bilgi toplanmalıdır. Ayrıntılı fizik muayene yapılırken ödem, döküntü, suprapubik veya abdominal kitle yönünden dikkatli olunmalıdır. Obstrüktif nefropati açısından mesaneye sonda takılması, rezidü volum kontrolü, böbrek ve mesanenin ultrasonografi ile değerlendirilmesi gibi incelemeler yapılmalıdır. Hasta, idrar analizi ve spot idrar incelemesi yoluyla intrinsik renal hastalık açısından değerlendirilmelidir (176). Azotemili hastalarda böbrek yetersizliğinin akut veya kronik olup olmadığının değerlendirilmesi gerekir (177) .

2.2.8 Akut Böbrek Hasarına Klinik Yaklaşım

2.2.8.a Klinik Değerlendirme

ABH'a klinik yaklaşım sebep olabilecek hipoperfüzyon (volüm açığı ve hipotansiyon) ve idrar yolu tıkanıklığına dair bulgulara odaklanmakla başlamalıdır. ABH'da tedaviye dirençli hipotansiyon, özellikle intraabdominal sepsis gibi kaynağın kolayca saptanamadığı septik durumu işaret eder. Vaskülitler; intrinsik böbrek hasarı, tipik raş , üveit ve artropati ile bulgu verebilir. Dehidratasyon hipotansiyon ve idrar yollarında tıkanma olmadan gelişen ABH'larda intrinsik böbrek hastalığı düşünülmelidir. ABH kliniğinde periferik ve pulmoner ödem ve hipoksi özellikle değerlendirilmelidir. Şiddetli ABH perikardit ve ensefalopati bulunabilir. Dipstik idrar analizi klinik değerlendirmenin bir parçası olup idrar elde edilir edilmez çalışılmalıdır, Dansitenin >1020'nin üzerinde olması hipoperfüzyonu gösterirken sepsiste olmayan hemodinamik olarak normal olan hastalarda idrarda kan ve protein bulunması idrar yolu enfeksiyonundan öncelikli olarak vaskülit ve glomerulonefrit düşündürmelidir (178).

2.2.8.b Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme :

Sepsis düşünülen hastalarda arteryel kan gazı serum laktat ve metabolik anormalliklerin şiddetini gösterir. ABH'ı presipite edici bir faktör bulunmuyorsa immünolojik panel antinötrofilstoplazmik antikor (ANCA), antiglomerüler basal membran antikor (anti-GBM), serum elektroforezi, serum hafif zincir testleri ivedilikle çalışılmalıdır ki bu vakalar hızlı tedavi gerektirmektedir. Normal koagülasyon testleriyle birlikte ABH anemi ve trombositopeni bulunması, hemolitik üremik sendrom (HÜS), maling hipertansiyon, skleroderma ve preeklampside olduğu gibi hemolize işaret eder Akciğer radyografisi volüm artışını ve potansiyel nedeni (pnömoni, vaskülit) göstermekte faydalıdır. İdrar yollarında tıkanıklık düşünülen hastalarda 6 saat içinde üriner sistem ultrasonografisi bakılmalıdır. Bilateral hidronefroz ve mesanenin boş olması üreterlerin retroperitoneal tıkanmayı göstemesi amacıyla acil kontrastsız BT çekilmesinin gerekli olduğunu gösterir. ABH özellikle cerrahi tedavi gerektiren (intraabdominal abse, intestinal iskemi gibi) septik bir kaynaktan şüphe edildiği durumlarda kaynağı tespit etmek amacıyla kontrastlı BT çekilmesine engel olarak değerlendirilmemelidir (178).

2.2.9. Akut Böbrek Hasarında Tedavi

2.2.9.a Prerenal Akut Böbrek Hasarında Tedavi

a) Renal perfüzyonun yeniden sağlanması :

ABH vakalarının volüm açığı ve sepsis ile ilişkili olduğundan efektif renal perfüzyonun olabildiğince hızlı bir şekilde sağlanması tedavinin esasıdır. Böylece böbrek fonksiyonlarını kazanması sağlanır ve akut tübüler nekroz gelişmesini engellenir.

a.1)İntravasküler sıvı hacminin optimal sağlanması :

Hastanın volüm durumu; hipovolemik, övolemik ve hipervolemik olmak üzere 3 ayrı kategoride dikkatlice değerlendirilmelidir .

Dehidratasyon bulguları olan, oligürik (idrar çıkımı <30 ml/sa) ve konsantre idrara (dansite>1020) sahip hastalar hipovolemik olarak değerlendirilir. Dehidratasyonu tam olarak gösteren altın standart bir bulgu olmamakla birlikte hipotansiyon, taşikardi ile birlikte sistolik kan basıncı (SKB)'de postural düşüş, periferel perfüzyonda azalma,

mukoz membranlarda kuruluk ve deri turgorunda azalma dehidratasyona işaret eder . Hipovolemi 0.9% sodyum klorür solüsyonu kullanılarak düzeltilir. Geniş volüm infüzyonu hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. İntravenöz sıvı tedavisine rağmen efektif kan basıncının sağlanması sepsis ya da devam eden kayıpları düşündürmelidir. Her iki durumda da geniş volümlerde sıvı infüzyonuna devam etmek yerine; özellikle de idrar çıkımının azaldığı durumlarda tedavinin yeniden değerlendirilmesi daha uygun olur (178).

Volüm fazlalığı ABH'lı yoğun bakım hastalarında sık görülen bir durum olan pozitif sıvı dengesine yol açar. Bu sıvı birikimi bağımsız bir faktör olarak artmış mortaliteyle renal fonksiyonun ve akciğer fonksiyonunun kötüleşmesiyle ilişkilidir (178).

Övolemi dehidratasyon ve hipervolemi bulgularının olmaması ile karakterizedir. Oliguri bu bağlamda ATN yi göstermekte ve volüm yüklemesine cevap vermeyen hastalarda sıvı yüklenme tehlikesini doğurur. Renal fonksiyon ve idrar çıkımının normaleşmesini predikte etmek güçtür. Sıvı alımı, günlük idrar miktarı ve kayıpları karşılayacak düzeyde kısıtlanmalıdır. Hastalar hipervolemi bulguları olan juguler venöz dolgunluk, periferik ve pulmoner ödem açısından titizlikle değerlendirilmelidir . Başvurudan itibaren toplam aldığı çıkardığı dengesi potansiyel volüm yükü bakımından klinisyeni uyarmalıdır. ABH'da hipervolemik hastalar pulmoner ödem gelişimine yatkın olup bu durumda sıvı kısıtlama uygulanmalıdır. Bu hastalarda diüretik kullanımının prognoza etkisi bilinmemektedir fakat pulmoner ödem gelişen hastalarda ortalama arteriyel basınç (OAB) ≥ 65 mmHg, ve SKB ≥ 110 mmHg tutulmak şartıyla kısa süreli loop diüretik verilmesi uygun olacaktır. Loop diüretiklerine yanıt alınamaması acil hemodiyaliz endikasyonudur (178).

b) Kan basıncının optimize edilmesi

Kan basıncı glomerüllerde ultrafiltrasyonun devam etmesinde kilit faktördür. Glomerül içerisinde sistemik kan basıncı tarafından oluşturulan hidrostatik basınç 70 mmHg. Bu basınç onkotik basınç (30 mmHg) ve tübüllerde geri hidrostatik basınca (20 mmHg) karşındır .180 litre ultrafiltrat oluşturan net basınç sadece 20 mmHg'dır. Kesin hipotansiyonun (SBP < 90 mmHg) sepsis ve major cerrahi sonrası ABH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber rölatif hipotansiyonun (belirgin

hipotansiyon olmadan kan basıncının morbid durum öncesindeki seviyenin altına düşmesi) yaşlılarda ABH'a katkı sağladığı gösterilmiştir. Sistolik kan basıncının morbid durum öncesi değerde tutulması ABH'dan korunmaya yardımcı olabilir. ABH'lı hipotansif hastalarda OAB $\geq$ 65 mmHg hedeflenmelidir. 3 konu dikkate alınmalıdır.

1. Renal otoregülasyonu değiştirerek etki gösteren ilaçlar (ACE-I/ARBler) kesilmelidir. Hipotansiyon yapan tüm ilaçlar özellikle antihipertansifler, diüretikler, nikorandil ve opiyatlar gibi ilaçlar gecici olarak kesilir.

2. Hipovoleminin yukarda tarif edildiği gibi düzeltilmesi

3. Hipovoleminin düzeltilmesine rağmen refrakter seyreden hastalarda vazopressör tedavi (noradrenalin gibi) düşünülmelidir. Bu hastalarda gereksiz volüm yükünden kaçınmak için vazopressör tedavi erken düşünülmelidir. ABH'da renal dozda dopamin kullanılmasının ekili olduğunu gösteren kanıt yoktur. Ayrıca dabutamin belirgin vasodilatör etkisi olduğundan sepsis ve ABH'lı hastalarda hipotansiyonu tetikleyerek renal perfüzyonun daha da kötüleşmesine yol açabilir (178).

c) İlaçların güvenli doz aralığında verilmesi:

ABH'lı hastalarda verilen ilaçlar yeniden gözden geçirilmelidir. Renal otoregülasyonu değiştirerek etki gösteren ilaçlar (ACEi/ARBler, NSAİİler) ve kan basıncını düşürme potansiyeli olan diğer ilaçlar kesilmelidir. Antihipertansif ilaçlar (diüretikler dahil) belirgin hipotansif (SKB $<$ 90 mmHg) ve rölatif hipotansif (SKB $<$ 120 mmHg) olan hastalarda kesilmelidir. Böbrek tarafından metabolize olan ve böbrekler yoluyla atılan tüm ilaçlar GFH $<$ 10 mL/min/1.73m olduğu kabul edilerek doz ayarlaması yapılmalıdır. Bu ilaçlar düşük molekül ağırlıklı heparin, opiyatlar ,penisilin derivesi antibiyotikler sülfonilüre ve asidovir'i içerir .Metformin nefrotoksik olmamakla beraber renal yetmezlikte birikerek laktik asidoza yol açmaktadır. Varfarin ve aminoglikozidler vb. kullanımında açıkça yara görülüyorsa kesilmeden sıkı takip edilmelidir. Gentamisin günlük doz $<$ 1 mg/L olmalıdır. Hiperkalemiyi ağırlaştıran, renal potasyum salgılanmasını bloke eden ilaçlar (trimetoprim ve potasyum tutucu diüretikler sprinolakton, amilorid) kesilmelidir. Ayrıca beta-blokerler ve digoksin, potasyumun hücre içine alan sodyum-potasyum ATPaze pompasını imhibe ederek hastayı hiperkalemi tedavisinde kullanılan insülin /glukoz tedavisine dirençli hale getirir (178).

2.2.9.b Renal Akut Böbrek Hasarında Tedavi

Intrinsik ABH için spesifik tedaviler vardır. Bazı glomerülofritlerde immunosupresif tedavi kararı tanı konulduktan ve presipite edici pre-renal ve post-renal nedenler dışlandıktan sonra belirlenmelidir. Tetikleyici ve ağırlaştırıcı faktörler destekleyici tedaviye rağmen hastalığın gidişine önemli etkileri olur ve mümkün olan en hızlı şekilde düzeltilmelidir. Bu faktörler eşlik eden sepsis, rabdomiyoliz, intraabdominal hipertansiyon, tümör lizis sendromu ile ilişkili hiperürisemi radyokontrast ajanlar ve diğer ilaçlardır (179).

2.2.9.c Postrenal Akut Böbrek Hasarında Tedavi

Özellikle akut bilateral ve tam tıkanıklık ile seyreden postrenal ABH'nin tedavisinde ilk yapılması gereken işlem, tıkanıklığın giderilmesidir. Suprapubik veya üretral yoldan mesaneye kateter yerleştirilmesi mesane çıkışında olan tıkanıklığın giderilmesinde yardımcı olacaktır. Daha üst seviyelerdeki tıkanıklıklarda üretral katater veya perkütan nefrostomi yerleştirilmelidir. Pelvikaliksiyel sistemde dilatasyonu olmayan bireylerde perkütan nefrostomi yerleştirilmesi zor olabileceği gibi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Tıkanıklığın giderilmesini takip eden birkaç gün içerisinde hastaların çoğunda uygun bir diürez sağlanırken, yaklaşık olarak % 5 kadarında GFH'ye oranla daha geç düzelen tübül fonksiyonlarından dolayı tuz kaybettiren sendrom gelişir. Bu hastalara kan basıncını normal düzeyde devam ettirebilmek için uygun bir şekilde intravenöz sıvı replasmanı yapılması gerekmektedir (180).

Postrenal ABH ile gelen hastalarda tıkanıklık giderilip idrar akımı sağlanmasına ve böbrek fonksiyonlarında düzelme elde edilmesine kadar; gerekli durumlarda, genel prensipler ve komplikasyonların tedavisinde anlatılan tedavi yöntemlerinin gerekebileceği akılda tutulmalıdır (180).

2.2.10. Akut Böbrek Hasarında Komplikasyonlar

Hemen tüm hastalarda intravasküler volüm artışı mevcuttur. Kan basıncı genellikle ılımlı yükselir. Aşırı yüksek kan basıncı, ATN dışı ABH sebeplerini akla getirmelidir. Aşırı hipotonik sıvı yüklenmesi hiponatremiyi kötüleştirir (181).

Hiperkalemi sık bir komplikasyondur. Oligoanürik hastalarda K⁺ günde 0.5

mmol/L artar. Tanı sırasında belirgin hiperpotasemi saptanması doku yıkımı olduğunu düşündürür (rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis). Hafif hiperkalemi (<6 mmol/L) genellikle asemptomatiktir. Daha ağır hiperkalemi ise EKG değişiklikleri ve aritmiler gelişebilir. Ayrıca pareteziler, hiporefleksi, asendan flask paralizi ve solunum yetmezliği olabilir. Hipokalemi daha nadir olup; aminoglikozid, sisplatin, amfoterisin B'ye bağlı oligürik olmayan ATN'de görülebilir (181).

ABH'da serum anyon gap artışı ile birlikte olan metabolik asidoz gelişir. Bazı durumlarda asidoz çok ağır olabilir (diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz, karaciğer hastalığı, sepsis, etilen glikol zehirlenmesi). Metabolik alkaloz nadir olup; aşırı bikarbonat replasmanı, kusma veya gastrik aspirasyona bağlı olabilir (181).

Ürik asit atılımında defekte bağlı asemptomatik hiperürisemi gelişebilir (12-15 mg/dl). Daha yüksek düzeyler oluşum artışı düşündürür (181).

Hafif hiperfosfatemi (5-10 mg/dl) sık bir bulgudur. Rabdomiyoliz, hemoliz, tümör lizis olgularında daha ağırdır (10-20 mg/dl). Kalsiyum-fosfor çarpımı 70'den büyük olgularda metastatik kalsifikasyonlar ve hipokalsemi gelişebilir. Hipokalseminin diğer sebepleri; kemiklerin parathormona direnci, D vitamini oluşumunun azalması ve nekrotik dokularda kalsiyumun sekestrasyonudur. Hafif hipermagnezemi de sık bir bulgudur. Ancak, sisplatin ve amfoterisin B'ye bağlı oligürik olmayan ATN olgularında hipomagnezemi de ortaya çıkabilir (181).

Anemi genellikle hafiftir. Eritropoez baskılanması, hemoliz, kanama, hemodilüsyon ve eritrosit yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir. ABH'da ayrıca, kanama zamanı uzaması (trombositopeni, trombosit disfonksiyonu, faktör 8 disfonksiyonu) ve lökositoz (stres yanıtı, sepsis, eşlik eden hastalıklar) da gelişebilir (181).

İnfeksiyon sıktır (%50-90) ve ABH'ye bağlı ölümlerin %75'inden sorumludur. Pnömoni, yara infeksiyonu, intravenöz giriş yolu infeksiyonu, üriner yol infeksiyonu ve sepsisemi şeklinde ortaya çıkabilir (181).

Kardiyak komplikasyonlar aritmi, akut miyokard infarktüsü ve pulmoner embolizmdir.

Bulantı, kusma, gastrit, stomatit, bazen pankreatit gelişebilir. Hafif gastrointestinal kanama da görülebilir (% 10-30) (181).

Malnütrisyon sıktır. Net protein yıkımı vardır ve bazı hastalarda 200 g/günü

aşabilir. Sebepleri; iştahsızlık, hastalığın katabolik doğası (doku yıkımı), kas protein yıkım artışı ve yapım azalışı, yetersiz nütisyonel destektir (181).

Hastalarda üremik sendrom gelişebilir. Üremik sendromun başlıca sebepleri; üre ve yıkım ürünleri, guanidin bileşikleri ve bakteriyel metabolizma ürünleridir (181).

İyileşme fazında aşırı diürez volüm eksikliğine yol açarak renal fonksiyonların düzelmesini geciktirebilir. Hipernatremi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipokalsemi gelişebilir. Hiperparatiroidizme ve rabdomiyolizde sekestre olan kalsiyumun mobilizasyonuna bağlı hiperkalsemi de ortaya çıkabilir (181).

2.2.11. Akut Böbrek Hasarında Komplikasyonların Tedavisi

Hipervolemi, hiperkalemi, hiperfosfatemi ve metabolik asidoz oligürik ABH'nin değişmez komplikasyonlarıdır ve tanı anından itibaren bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması önemli konulardan biridir. Hastalara kalori ihtiyacını karşılayacak ve katabolizmayı en aza indirecek düzeyde bir beslenme programı uygulanmalıdır (182-183).

Efektif serum ozmolaritesindeki düşüşle birlikte olan hiponatremi, sıvı kısıtlaması ile genellikle tedavi edilebilmektedir (182-183).

Hafif düzeydeki hiperkalemi (< 5.5 mEq/L) diyetle potasyum kısıtlanması ve potasyum tutucu diüretiklerin kullanılmaması ile tedavi edilmelidir. Klinik ve elektrokardiyografik olarak bulgu vermeyen orta düzeyde hiperkalemi (5.5-6.5 mEq/L) sodyum polistiren sulfonat gibi potasyum bağlayan iyon değıştirici bir resin ile kontrol altına alınabilmektedir. Daha yüksek düzeydeki potasyum değeri için ilave tedavilere gereksinim vardır. İntravenöz insülin (10 ünite kristalize insülin) ve glukoz (50 ml % 50 dekstroze veya bunun eşdeğeri bir solüsyonda) verilmesi 30-60 dk içerisinde potasyumun hücre içine girişini sağlar ve birkaç saatlik zaman kazandırabilir. Sodyum bikarbonat (yaklaşık 45-50 mEq 5 dk üzerinde infüzyon) ve intravenöz veya nebulizatörle verilen betamimetik ajanlar da (albuterol; intravenöz 0.5 mg 100 ml % 5 dekstroze içerisinde 5 dkAdan uzun sürede veya 10-20 mg nebulizatörle) potasyumun hücre içine girişini sağlar ve etkisi 15 dakikadan önce başlayıp, 1-2 saat devam eder. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta sodyum bikarbonat ve sodyum polistiren sulfonatın içeriğinde sodyum bulunduğ ve oligürik hastalarda çok dikkatli kullanılmasının gerekliliğidir. Yukarıda sayılan tedavilerle potasyum düşüşü

sağlanıncaya kadar hastaya, hiperkaleminin kardiyak ve nörolojik etkilerini anatagonize etmek için kalsiyum glukonat (10 ml % 10 solusyonu 5 dk'adan uzun sürede) verilmelidir. Tüm bu yöntemlerle potasyum düzeyi düşürülemezse diyaliz ve özellikle de hızlı potasyum düşüşü sağlamasından dolayı hemodiyaliz uygulanmalıdır. Metabolik asidoz serum bikarbonat düzeyi 15 mEq/L'ın altına düşmedikçe tedavi gerektirmez. Şiddetli asidozlar oral veya intravenöz sodyum bikarbonat tedavisi ile düzeltilebilir. Başlangıç tedavi dozu hastanın serum bikarbonat düzeyine göre hesaplanan açığına göre ayarlanmalı ve hasta metabolik alkaloz, hipokalsemi, hipokalemi, sıvı yüklenmesi ve akciğer ödemi gibi tedaviye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından yakın izlenmelidir (182-183).

Hiperfosfatemi diyetle fosforun kısıtlanması ve gastrointestinal sistemde fosfor bağlayıcı etki gösteren ajanların (alüminyum hidroksit, kalsiyum karbonat gibi) verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir (182-183).

Hipokalsemi şiddetli olmadıkça tedavi gerektirmez. Ancak rabdomiyoliz, pankreatit, tümör lizis sendromu ve bikarbonat tedavisi sonrası gibi durumlarda şiddetli hipokalsemi olabileceği akılda tutulmalıdır (182-183).

ABH sonrası gelişmiş olan hiperürisemi genellikle hafiftir (15 mg/dl) ve tedavi gerektirmez (182-183).

ABH'li hastaların beslenmesi hekim, hemşire ve diyetisyenin yakın işbirliğini gerektiren bir durumdur. ABH olan hastalar heterojen bir grup oluşturur ve bundan dolayı beslenmenin bireyselleştirilmesi söz konusudur. Temel kural yağsız vücut ağırlığını korumaya yetecek ve açlık ketoasidozuna girmeyi önleyecek kadar kalori içeren ve doku iyileşmesine yetecek düzeyde protein içerip nitrojen atıkları en az düzeyde olan bir diyetin uygulanmasıdır. ABH kısa sürede düzelecek gibi görünen ve katabolizması fazla olmayan bireylere 0.6-0.8 g/kg protein içeren diyet önerilirken, katabolizması yüksek olan ve diyaliz tedavisi almakta olan bireylere 1.2-1.4 g/kg protein içeren diyet önerilmektedir. Günlük kalori alımı 25-30 kcal/kg (35 kcal/kg'ı geçmemeli) olmalıdır. Beslenmede enteral yol tercih edilmelidir. Yüksek dozda (>200 mg/gün) üreter okzalat atılımına ve buna bağlı olarak taş oluşumuna neden olan vitamin C dışında, diğer suda çözünen vitaminlerin verilmesi de önerilmektedir (182-183).

Anemi kan transfüzyonu yapılmasını veya eğer şiddetli ise ve iyileşme gecikmişse rekombinant eritropoetin verilmesini gerektirebilir. Üremik kanamalar

desmopressin, aneminin düzeltilmesi veya diyaliz tedavisine genellikle cevap verir. Hastanın entübe edilmesi gerekmedikçe veya eş zamanlı bir kanama diyatezi olmadıkça mide ülseri profilaksisine gerek yoktur (182-183).

2.2.12. Akut Böbrek Hasarında Diyaliz Tedavisi

Renal repalasman tedavisi (RRT)'nin ne zaman başlayacağı hangi modalite ve ne kadar yoğunlukta uygulanacağı konusunda fikir ayrılığına düşüren çalışmalar vardır. (184). Yaygın olarak kullanılan 2 RRT modalitesi kontinu renal replasman tedavisi (KRRT) ve intermittant hemodiyalizdir (IHD). KRRT günde 24 saat haftanın 7 günü devam eden fazla sıvı ve solütleri yavaşça uzaklaştıran ve ABH'la ilişkili elektrolit bozukluklarını düzelten modalitedir (184). KRRT farklı yoğunluklarda uygulanabilir. Bellomo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek yoğunluklu (KRRT) ile diyalize bağımlılık ve mortalitede azalma olmadığı ve daha kötü klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. KRRT'nin IHD ile kıyasla bazı avantajları hemodinamik stabilite ve sıvı kontrolü asid baz ve elektrolit dengesi beslenme desteği toksinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin uzaklaştırılmasında daha efektif olmasıdır(184). IHD çözünmüş maddeleri ve suyu yarı geçirgen bir membrandan difüzyon ve trans-membran basınç farkıyla vücut dışına taşıyan bir süreçtir (184). Çift venöz erişim gerektirir haftada 3-5 saat 3 veya 7 gün uygulanır. IHD sırasında hipotansiyonun önlenmesine dikkat edilmelidir. Diyaliz sırasında ve sonrasında hipotansiyon gelişmesi ABH'a katkıda bulunur (184). IHD'nin KRRT ye göre avantajları sistemik kanama riskinin daha az olması hiperkaleminin daha iyi kontrol edilmesi maliyetinin daha düşük olması yoğun bakımda yatışın daha kısa olmasıdır (184).

2.2.13. Yoğun Bakımda Akut Böbrek Hasarından Korunma

ABH'ı gelişimini önleyen optimal sıvı resusitasyonu miktarı bilinmemekle beraber OAB en az 65 mm Hg olarak hedeflenmelidir. Uzun süredir hipertansif olan ve ileri yaştaki hastalarda renal otoregulasyon bozulmuş olmasından dolayı OAB'nin 65 mmHg dan daha yüksek tutulmasına ihtiyaç olabilir (185).

Resüsitasyonda kristaloidlerin seçilmesi hipoonkotik kolloidler (jelatinler ve 4% albümin) kadar etkilidir. Hiperonkotik solüsyonların (dextranlar, hetstarch, 20– 25% albümin) nefrotoksisite riski taşımasından dolayı rutin kullanımları önerilmemektedir

(185).

Vazopresör ajanların ABH'dan korunmada birbirine üstünlüğünü gösteren veri yoktur Bu nedenle vazopresör ilaç seçimi hastanın hemodinamik özelliklerine göre olmalıdır. Cerrahi yapılmayacak hastalara renal fonksiyonun düzeltilmesi amacıyla kardiyak outputu suprafizyolojik seviyede tutmak için vasopressör ajan kullanılması önerilmemektedir. Renal fonksiyonun düzeltilmesi amacıyla düşük doz dopamin kullanılması önerilmemektedir (185).

Kontrast madde alacak tüm hastalarda kontrast madde nefropatisi (KMN) açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. KMN açısından riskli hastalarda risk potansiyel yarardan fazla ise kontrast madde kullanımı önerilmemektedir. Kullanılacak kontrast maddenin düşük ozmolar veya izoozmolar olması ve mümkün olan en az volümde verilmesi önerilir. Nefrotoksik ilaçların kontrast madde verilmeden önce ve kısa bir süre sonra kesilmesi veya daha az nefrotoksik olan ilaca geçilmesinin klinisyenler tarafından değerlendirilmesi önerilir. Volum durumu kontrast madde verilmeden önce optimal olmalıdır. Yoğun bakımda yatan KMN açısından risk taşıyan hastalarda izotonik sodyum bikarbonat infüzyonu (154mEq/L) düşünülebilir ancak güçlü önerme için yeterli kanıt yoktur. Yüksek riskli hastalarda intravenöz N-asetil-sistein (NAC) ve sıvı verilmesi (izotonik sodyum klorür veya tercihen sodyum bikarbonat) düşünülebilir ancak bu popülasyonda güvenilirlik ve etkinliği tam olarak ortaya konmamıştır (185).

Enfeksiyonlu hastalarda mümkün oldukça nefrotoksik antibiyotiklerden kaçınılması önerilir Kullanıldığında serum seviyesinin takibi yapılarak uygun dozda verilmeli ve uygun tedavi süresince verilmelidir İlaç ilişkili ve hasta ilişkili risk faktörlerinin klinisyence belirlenmesi önerilir (185).

Karaciğer hastalıklarında ABH gelişimini önlemek ve oluştuğunda tedavi etmek için oldukça fazla efor sarfedilmelidir. Sepsis, hipertansiyon, kanama, ve intraabdominal basınç artışının erken tanınması ve tedavi edilmesi; aminoglikozidler gibi nefrotoksik ajanlardan kaçınılması esas öneme sahiptir. Peritonit ve terapötik parasetamol sırasında albumin ile volüm genişletilmesi renal riski azaltmaktadır. Hepatorenal sendromda (HRS) vasopressör ve albumin ile hızlı müdahale edilmesi ABH'ı geri döndürebilir. Siroz ve ABH'lı karaciğer transplantasyon adayı olmayan hastalara RRT uygulanması önerilmemektedir. Karaciğer transplantasyonu HRS'li hastalarda optimal tedavidir RRT

transplantasyona dek köprü tedavisi olabilir ancak siroz ve ABH'lı karaciğer transplantasyonu adayı olmayan hastalarda RRT klinik sonuçları değiştirmemektedir (185).

ALI/ARDS tanılı hastalarda akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri; düşük tidal volum ve plato basıncının 30 mm Hg den düşük tutulması önerilir. Bu yolla ABH gelişiminin önlenmesi ARDS ve ABH'lı hastalarda renal iyileşmenin hızlanması beklenir (185).

Maligniteli ,tümör lizis sendromu (TLS) gelişme riski olan hastalara sitotoksik terapiden 1 gün önce yoğun biçimde hidrasyon başlanmalıdır. Sodyum bikarbonat verilmesi önerilmemektedir. Bu periyod boyunca allopurinol veya rasburikaz verilmesi önerilir Deneyimler sınırlı olsa da ürik asid nefropatisi gelişimini önlemede rasburikaz allopurinolden daha etkilidir. TLS'de KRRT, IHD ye tercih edilmesi önerilmektedir (185).

Rabdomiyolizde başvuruda serum kreatininin 1,8 mg/dl ve kreatin kinaz 5,000 U/L üzerinde olması diyaliz ihtiyacının olabileceğinin göstergesidir. Yoğun hidrasyon tedavisi, volüm restorasyonu sağlandıktan sonra idrar çıkımını arttırmak için devam edilir. Verilecek volüm mikrarı net olarak ortaya konulmamıştır. İdrar Ph 6.5 veya 7'den yüksek olması istenir. Sodyum bikarbonat gerekli değildir Diüretikler hipovolemiye yol açmadan dikkatle kullanılmalıdır. Bikarbonatın idrar Ph sınırı arttırmada salin diüreze üstünlüğü gösterilmemiştir.. Kontinu venovenöz hemodiyaliz ile miyoglobinin temizlenmesi klinik etkinli tam olarak belirlenmemiştir (185).

2.3 . Hastane ilişkili Hiperglisemi

2.3.1 Yoğun Bakımda Hiperglisemi

Hiperglisemi gelişimi, diyabetes mellitus öyküsü olmayan kritik hastalarda hastalarda kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (186-187). Yoğun bakımda takip edilen ve hiperglisemi yeni saptanmış olan hastalarda mortalite oranı (%16), bilinen diyabetes mellitus tanılı hastalara (%3) ve normoglisemik hastalara (%1,7) göre daha fazladır (188). Kritik hastalarda etkin glisemik kontrol klinik sonuçlarda belirgin iyileşme sağlamaktadır.(189,190) 3.basamak yoğun bakımda takip edilen tüm hiperglisemik hastaların %12'sinde diyabetes mellitus öyküsü yoktur (191).

Çeşitli kritik durumlarda gelişen hipergliseminin organ disfonksiyonuna yol

açıp açmadığını inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Parekh ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada canlı donörden renal transplantasyon yapılan hastalarda allograft reperfüzyonu anında alıcının serum glukoz düzeyinin >160 mg/dL olması akut böbrek hasarı ile ilişkili bulmuştur ($p<0.01$) (192).

Başka bir çalışmada pompasız koroner arter bypass operasyonu geçiren hastalarda intraoperative serum glukoz düzeyi ile postoperative akut böbrek hasarı gelişimi arasındaki ilişki değerlendirmiş. ABH gelişimini serum glukozu >150 mg/dl olan hastalarda, 110–150 mg/dl arasında olan hastalara göre daha yüksek saptamıştır. (8% vs 3%, $P= 0.004$) İntraoperativ plazma glukozunun >150 mg/dl olması pompasız koroner bypass operasyonu sonrası akut böbrek hasarı gelişiminde bağımsız bir faktör olarak ilişkili bulunmuştur (193).

2.3.2.Hastane İlişkili Hiperglisemi Tanımı

American Diabetes Association (ADA) konsensus tanımına göre iki tanısal kriter belirlenmiştir.

Hastane ilişkili hiperglisemi (Stres ilişkili hiperglisemi):

a) Diyabet tanısı olmadan açlık glukoz ≥ 126 mg/dl veya rastgele serum glukoz ≥ 200 mg/dl olması

b) Diyabet öyküsü olanlarda glisemik kontrolün hastalık öncesine göre kötüleşmesidir (192).

Son dönemde diyabet tanısı olmayan hastalarda gelişen stres hipergliseminin, şiddetine bağlı olarak diyabetli hastalara göre daha kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir (194). Diyabetik olmayan hastalarda hastane ilişkili hiperglisemi gelişmesi, bu hastalarda insülin rezistansı olduğunun, glukoz regülasyonunun bozulduğunun ve diyabet gelişmekte olduğunun bir göstergesi olabilir.

2.3.3 Hastane ilişkili Hiperglisemi Patofizyolojisi

İnflamatuvar sitokinlerin dokularda ve dolaşımda yüksek konsantrasyonda bulunması ve periferik dokuların glukoz kullanım kapasitesinin azalması başlıca mekanizmalardır. (195,196). Hepatik glukoz üretimi artmış, glukogenez azalmış ve glukoz intoleransı gelişmiştir. İnsulin karşıtı hormonlar olan glukagon, katekolaminler kortizol büyüme hormonunun salınımının artması ve insülin rezistansının artmasıyla

insulin aktivitesi azalır (197). Tümör nekrozis faktör-a (TNF-a)'nın muhtemelen insulin reseptörünün sinyal yollarında değişiklikler meydana getirerek insulin resistansını arttırdığı gösterilmiştir. İnsülin resistansı, lipolize yol açan katabolik bir süreç ve inflamatuvar cevabı daha da arttıran lipotoksisiteye neden olur (197). Stres ilişkili hipergliseminin kendisinin mi hasara yol açtığı yoksa sadece insulin karşıtı hormon salınımının şiddetini, inflamatuvar cevabı ve hastalığın derecesini gösteren bir belirteç mi olduğu net olarak ortaya konulmamıştır (197). Hiperglisemi, kümülatif metabolik değişiklikler sonucunda; glikozüri, ketonüri, osmotik diürez, sıvı ve elektrolit kaybı, dehidratasyon hemodinamik instabilite ve doku perfüzyonunun azalmasına neden olur. Osmotik diürez, semptomatik hiponatremiye yatkınlık oluşturur Yağsız vücut kitlesinde azalma, negatif nitrojen dengesi; enfeksiyonlara karşı direncin düşmesi ve iyileşmenin gecikmesinde rol oynar (198). Kronik hiperglisemi, glukoz tranporterlarında (GLUT) down regulasyon yaparak hücreye kontrolsüz glukoz girişinden koruyan mekanizmaları indükler. Hastane ilişkili hiperglisemide bu gibi mekanizmalar yeterli olmayabilir (198).

Steroidler ve insulin rezistansını arttıran katekolaminler gibi ilaçların kullanılmasıyla glisemik kontrol daha da bozulur Şiddetli hiperglisemi, elektrolit bozukluklarına ve volüm şiftine neden olan katabolik bir durumdur (199).

15 çalışmayı kapsayan bir analizde diyabetik olmayan ve kan şekeri 110-145 mg/dl'den yüksek olan hastalarda mortalite oranı diyabetik olmayan normoglisemik hastalara göre 3.9 kat daha fazla bulunmuştur.

Bir başka çalışmada akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, başvuru anında kan şekerinin 180 mg/dl üzerinde olması konjestif kalp yetmezliği ve kardiyojenik şokla ilişkili bulunmuştur (200).

2.3.4. Akut İnme'de Hiperglisemi

Akut iskemik beyin hasarı oluşması, hiperglisemi gibi bir çok faktöre duyarlılık gösteren dinamik bir süreçtir. Bu süreçte hiperglisemi; çeşitli zararlı yollar oluşmasına katkıda bulunur (201). İnmenin akut döneminde gelişen hipergliseminin, klinik sonuçları hangi mekanizma ile etkilediği tam olarak bilinmemekle birlikte hem akut hem de kronik hiperglisemi serebral kan akımında azalma, ödem ve enfarktüs çapında artış ile ilişkili bulunmuştur. Hiperglisemi, ekstraselüler glutamat birikimine, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve hemorajik transformasyona yatkınlık oluşturmaktadır.

Hiperglisemi; lokal laktik asid üretimini arttırarak, intraselüler Ph'yı düşürerek hücre ölümüne veya işlevsel kayıplara yol açmaktadır (202).

Bruno ve arkadaşları,düzenledikleri bir çalışmada hastaneye başvuru anında hiperglisemi saptanan iskemik inmeli hastalarda, 3 aylık izlemde daha kötü nörolojik sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir (203).

Bir başka çalışmada hiperglisemi, iskemik inme sonrası hemorajik transformasyon gelişimini öngören, bilinen tek bağımsız faktör olduğu saptanmıştır (204)

32 çalışmayı içeren sistematik bir incelemede akut iskemik inmeli ve diyabetik hastaların % 39 ile 83 'ünde; diyabetik olmayan hastaların %8 ile 63 'ünde başvuru anında hiperglisemi saptanmış, bu çalışmada hiperglisemi; serum glukozunun ≥ 6.1 mmol/L (≥ 110 mg/dl) olması ile tanımlanmıştır (205).

Hiperglisemi, akut iskemik inme ile hastaneye başvuran hastalarda, inme başlangıcı ile serum glukozunun ölçülmesi arasında geçen zamana veya ölçümün açlık ve rastgele yapılmış olmasına bakılmaksızın sık karşılaşılan bir bulgudur (205). Serum glukoz düzeyi inme başlangıcından sonraki 24 saatte düşme eğiliminde iken (206, 207). 24 ile 88 .saat sonra hastanın diyabetik olup olmamasından bağımsız olarak yeniden yükselmektedir (208).

Subkutan glukoz sensörü kullanılarak 72 saate kadar devamlı ölçüm yapılan bir çalışmada hiperglisemik hastalarda enfarktüs çapının daha fazla genişlediği ve böylece hipergliseminin enfark volümünü belirleyen bağımsız bir faktör olduğu rapor edilmiştir. Bu durum göstermiştir ki hiperglisemi akut dönemde ilk enfaktüs çapını yansıttığı gibi inme sonrası erken dönemde enfarktüs çapıda artmasının bir belirticidir (209).

Rat modeller üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada kollajenazla uyarılan intraserebral hemorajili modellerde hipergliseminin hemorajik alanları saran dokuda ödemi arttırdığı gösterilmiştir (210).

Akut iskemik inmede trombolitik tedaviyi konu alan çalışmalarda ve son dönemde yayınlanan NINDS rt-PA analizinde hipergliseminin intraserebral hemorajik olaylarla ilişkili olduğu doğrulanmıştır (211-212-213). NINDS rt-PA çalışmasında başvuru anında serum glukoz düzeyinin yüksek olması nörolojik morbiditede artış (başvuru anında serum glukoz düzeyinde her 100-mg/dL artış için odds oranı (OR= 0.76) ve semptomatik intraserebral kanamada serum glukoz düzeyinde her 100-mg/dL artış

için odds oranı (OR= 1,75, %95CI=1.11-2.78, p=0.02) bulunmuştur. İntraserebral hemorajili hastalar hariç tutulduğunda ilişkinin zayıf olduğu ve stres hipergliseminin zararlı etkilerini kısmen hemorajik olayları yoluyla açığa çıkardığına işaret etmektedir (213).

Ayrıca Alvarez-Sabin ve arkadaşları tarafından son dönemde yapılan başka bir çalışmada başvuru anında serum glukoz düzeyinin >140 mg/dL olması ilk 6 saatte rekanalizasyon uygulanan hastalarda 3 aylık takip sonrası (semptomatik intraserebral hemorajili hastalar dışlandıktan sonra bile) morbiditenin tek bağımsız belirteci olduğu (OR=8.4,%95CI=1.8- 40.0) raporlanmıştır (214).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 2010- 2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi veya Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi'ne iskemik/hemorajik inme ayırımı yapılmaksızın akut inme tanısıyla yatırılarak tedavi edilen, dahil etme ve hariç tutma kriterlerini karşılayan 520 hasta dahil edildi.

Çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alındı. (03.04.2015/162)

Çalışmaya dahil etme ve hariç tutma kriterleri aşağıda özetlendi.

Dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş üzerindeki hastalar
- 2) BBT ile inme tanısı doğrulanmış ve akut dönemde başvuran hastalar

Hariç bırakma kriterleri:

- 1) Önceki diyabetes mellitus tanısı bulunmak
- 2) Önceki kronik böbrek hastalığı veya KBY tanısı bulunmak

Akut inme tanısıyla yoğun bakıma yatırılan ve çalışma kriterlerine uygun olan 520 hastanın dosyası hastane bilgi yönetim sisteminde retrospektif olarak incelendi. Demografik özellikler (yaş,cinsiyet), komorbid hastalıkları, inme risk faktörleri (tromboza eğilim, kanamaya eğilim) yoğun bakımda yatış süresi ve klinik sonuç (taburculuk, ölüm) verileri ve hastaneye başvuru anında çalışılan kan örneklerinden serum glukoz ve kreatinin değeri kaydedildi. ABH gelişimini takip etmek için yatış süresince her gün çalışılan kreatinin ölçümleri değerlendirildi. Akut dönemde çalışılan CRP değeri kaydedildi. ABH tanısı KDIGO kriterleri doğrultusunda serum kreatinin değerinde ;

Evre-1) 48 saat içinde $>0,3$ mg/dl artma veya 7 gün içinde bazal değerden 1,5-1,9 katı artış yada 6 saatlik takip boyunca idrar miktarının $<0,5$ ml/kg/saat olması,

Evre-2) Bazal değerden 2,0-2,9 kat artış yada iki 6 saatlik blok boyunca idrar miktarının $<0,5$ ml/kg/saat olması,

Evre-3) Bazal değerden 3 kat artış yada serum kreatinin $>4,0$ mg/dl yada RRT başlanması veya 24 saatten daha uzun süre boyunca $<0,3$ ml/kg/saat ya da ≥ 12 saat boyunca anüri (215) olmasına göre konuldu Hiperglisemi, diyabetes mellitus tanılı

hastalar hariç tutularak başvuru anındaki serum glukozu ≥ 126 mg/dl olmasına göre belirlendi . CRP eşik değeri ≥ 1.2 mg/dl olarak alındı.

Hastalar ;

- 1) Başvuru anında hiperglisemi ve ABH gelişen grup
- 2) Başvuru anında hiperglisemi gelişen ve ABH gelişmeyen grup
- 3) Başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen ve ABH gelişen grup
- 4) Başvuru anında hiperglisemi ve ABH gelişmeyen grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago IL) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler için Student-t testi kullanılarak gruplar arası karşılaştırmalar yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whithney -U testi yapıldı. Gruplar arasında bağımlı ve bağımsız değişkenler chi-square, odds ratio, logistik regresyon, pearson korelasyon, tek yönlü anova testleri kullanıldı. Çalışmada sekonder olarak başvuru anındaki serum glukoz değerinin ölen ve taburcu olan hastaları ayırmadaki performansı, ABH gelişen ve gelişmeyen hastaları ayırmadaki performansının belirlenmesinde ROC (receiver operator curve) eğrisi kullanıldı. Sağkalım analizleri kaplan meier yöntemi ile elde edildi.

4. BULGULAR

Çalışma popülasyonunun 249 (%47.9)'u erkek, 271 (%52.1)'i kadındı. Yaş ortalaması 68.6 ± 17.0 yıl, yaşların dağılımı 19-107 arasındaydı. Başvuru anında serum glukozu ortalama $138 \text{ mg/dl} \pm 49.7$, kreatinin değeri ortalama $1.1 \text{ mg/dl} \pm 1.42$, akut dönemde çalışılan CRP değeri ortalama $6.5 \pm 7.4 \text{ mg/dl}$ ve yoğun bakımda yatış süresi ortalama $15.2 \text{ gün} \pm 16.9$ bulundu. CRP değerleri ve yoğun bakımda yatış süresi için Kolmogorov Smirnov testi ile normal dağılım gösterip göstermediği değerlendirildi. Her iki değişken normal dağılım göstermediği anlaşılarak bu değişkenlerin analizinde nonparametrik testlerden Mann Whitney U testi uygulandı. Hastaların 359 (%69)'u taburcu olurken, tedavi süreci, 161 (%31) hastada ölümle sonuçlandı. Tüm popülasyonda mortalite oranı %30.9 hesaplandı.

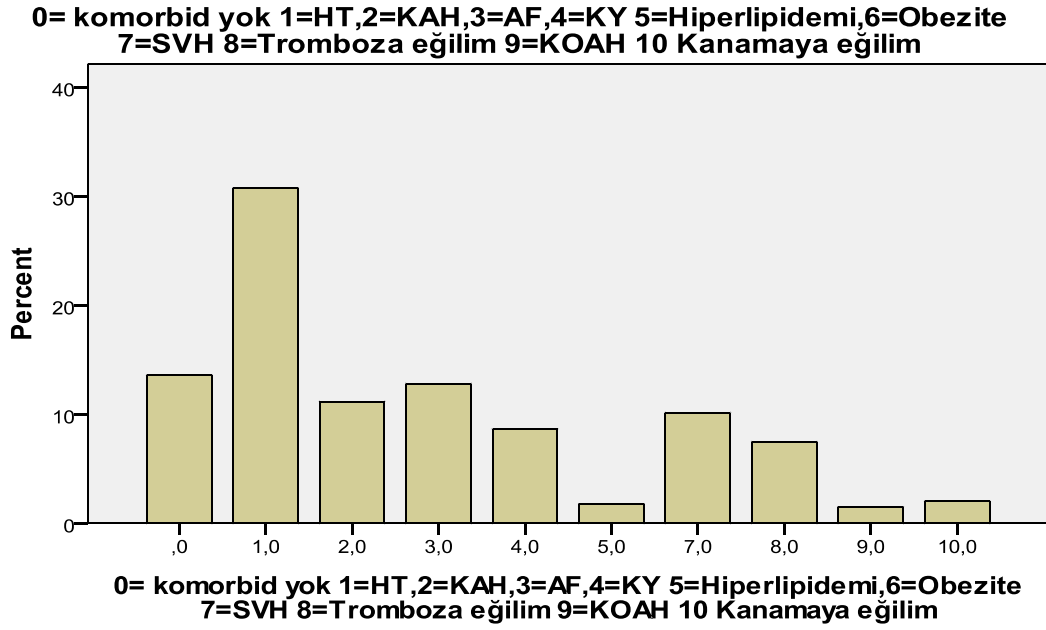
Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları

	En düşük	En yüksek	Ortalama
Yaş (yıl)	19	107	68.6 ± 17.0
Kreatinin(mgdl)	0.4	4.9	1.0 ± 0.69
Glukoz (mg/dl)	65	423	137 ± 45.4
CRP(mg/dl)	0.1	37.0	6.5 ± 7.4
Yb'deyatış süresi (gün)	1	136	15.2 ± 16.9

Komorbid hastalıklar ve risk faktörleri incelendiğinde akut inmeli hastaların 103 (%13.1)'unda herhangi bir komorbid hastalık bulunmazken; hipertansiyon (HT), hastaların 242 (%30.7)'sinde, atriyal fibrilasyon (AF) 101 (%12.8)'inde, koroner arter hastalığı (KAH) 88 (%11.1)'ünde, serebrovasküler hastalık (SVH) 80 (%10.1)'inde, kalp yetmezliği (KY) 68 (%8.6), diğer nedenler 29 (%3.6) hastada mevcuttu. İki ana kategoriye ayrılan risk faktörleri; tromboza eğilim 59 (%7.5) hastada ve kanamaya eğilim 16 (%2.9) oranında saptandı.

Tablo 2. Komorbid hastalıklar ve risk faktörleri dağılım

KOMORBİD	SIKLIK	%
Hipertansiyon	242	30.7
Atriyal fibrilasyon	101	12.8
Koroner arter hastalığı	88	11.1
Serebrovasküler hastalık	80	10.1
Kalp yetmezliği	68	8.6
Komorbid bulunmayan	103	13.1
RİSK FAKTÖRLERİ		
Tromboza eğilim	59	7.5
Kanamaya eğilim	16	2.9
Diğer nedenler	29	3.6



Şekil 6. Komorbid hastalıklar ve risk faktörlerin yüzde oranları ile dağılım

Oluşturulan 4 grupta hastaların dağılımı;

GRUP 1) Başvuru anında hiperglisemi ve ABH gelişen grupta 94 hasta (%18.0)

GRUP 2) Başvuru anında hiperglisemi gelişen ve ABH gelişmeyen grupta 173 hasta (%33.2)

GRUP 3) Başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen ve ABH gelişen grupta 42 hasta (%8.0)

GRUP 4) Başvuru anında hiperglisemi ve ABH gelişmeyen grupta 211 hasta (%40.8) mevcuttu.

Tablo 3. Çalışma popülasyonunun gruplara dağılımı

GRUPLAR	Hasta sayısı	%
1	94	%18.0
2	173	%33,2
3	42	%8
4	211	%40.8
Toplam	520	%100

Tablo 4. Grup 1 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları

GRUP 1 n=94	En düşük	En yüksek	Ortalama
Yaş (yıl)	19	92	70.5±15.2
Kreatinin (mg/dl)	0.5	4.9	1.97 ±0.88
Glukoz (mg/dl)	112	460	173±47,6
CRP (mg/dl)	0.14	37	9.8±9.4
YB de yatış süresi (gün)	1	45	12.4±11.4

Tablo 5. Grup 2 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları

GRUP 2 n=173	En düşük	En yüksek	Ortalama
Yaş (yıl)	22	107	70.2±15.3
Kreatinin (mg/dl)	0.41	1.3	0.73 ± 0.15
Glukoz (mg/dl)	126	489	165±41.0
CRP (mg/dl)	0.1	26	6.7±6.9
YB de yatış süresi (gün)	1	136	18.0±21.6

Tablo 6. Grup 3 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları

GRUP 3 n=42	En düşük	En yüksek	Ortalama
Yaş (yıl)	22	96	70±16.6
Kreatinin (mg/dl)	1.1	4.6	1.91 ±0.70
Glukoz (mg/dl)	89	124	110 ±9.2
CRP (mg/dl)	0.35	35	7.6 ±9.0
YB de yatış süresi (gün)	1	112	19.9±25.0

Tablo 7. Grup 4 için hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları

GRUP 4 n=211	En düşük	En yüksek	Ortalama
Yaş (yıl)	20	107	66.4±18.8
Kreatinin (mg/dl)	0.4	1.26	0.73±0.15
Glukoz (mg/dl)	65	135	103±13.3
CRP (mg/dl)	0.1	32	4.5±5.7
YB de yatış süresi (gün)	1	58	13.4±11.1

Çalışmaya dahil edilen hastaların 136 (%26.1)'inde ABH gelişti. ABH gelişen grupta ortalama yaş 70.6 ± 15.1 yıl, ABH gelişmeyen grupta 67.9 ± 17.6 yıl bulundu. Yaş, ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.103$).

Erkek hastaların %30.5'inde, kadın hastaların %22.1'inde ABH gelişti. Erkek cinsiyet ile ABH gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.03$).

ABH gelişen grupta ortalama kreatinin değeri $2.28 \text{ mg/dl} \pm 1.42$, iken, ABH gelişmeyen grupta $0.73 \text{ mg/dl} \pm 0.15$ idi ($p<0.001$).

ABH gelişen grupta ortalama CRP değeri $9.2 \pm 9.3 \text{ mg/dl}$, ABH gelişmeyen grupta $5.5 \pm 6.3 \text{ mg/dl}$ bulundu. CRP ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0.001$).

ABH gelişen grupta yoğun bakımda yatış süresi $14.7 \text{ gün} \pm 17.1$ iken ABH gelişmeyen grupta $15.4 \text{ gün} \pm 16.8$ olup ABH gelişimi ile yoğun bakımda yatış süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.289$).

Hastaların komorbid durumları ile ABH gelişimi arasındaki ilişki incelendi. Hipertansiyon, ABH gelişen grupta 69 (%50.7), koroner arter hastalığı 26 (%19.1), atriyal fibrilasyon 28 (%20.5), serebrovasküler hastalık 23 (%16.9), kalp yetmezliği 16 (%11.7) hastada görülürken komorbidlerin dağılımı ile ABH gelişimi arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. P değerleri aşağıdaki tabloda gösterildi.

Tablo 8. ABH gelişimi ile hastaların demografik , klinik ve laboratuvar verileri arasındaki ilişki

Komorbid	ABH (n=136)	NonABH (n=384)	P değeri
Hipertansiyon	69 (%50,7)	173 (%45,0)	0,12
Koronerarter hastalığı	26 (%19.1)	62 (%16.1)	0.11
Atriyal fibrilasyon	28 (%20.5)	73 (%19.0)	0.13
Serebrovasküler hastalık	23 (%16.9)	57 (%14.8)	0.39
Kalp yetmezliği	16 (%11.7)	46 (%11.9)	0.09
Demografik özellikler			
Yaş	70.6 ± 15.1	67.9 ± 17.6	0.1
Erkek/Kadın	76(%30.5)/60 (%22.1)	173 (%70.5) /211 (%77.9)	0.03
Laboratuvar parametreleri			
Kreatinin (mg/dl)	1.93 ± 0.79	0.73 ± 0.15	p<0.001
Başvuru anında serum glukozu (mg/dl)	156 ± 55.1	132 ± 4.1	p<0.001
CRP (mg/dl)	9.2 ± 9.3	5.5 ± 6.3	p<0.001
YB de yatış süresi/gün	14.7 gün ± 17.1	15.4 gün ± 16.8	P=0.28 9

Çalışma popülasyonunun 267 (%51.3)'ünde başvuru anında serum glukoza ≥ 126 mg/dl ölçüldü

Başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta ortalama yaş 70.5 ± 15.0 yıl, gelişmeyen grupta 66.6 ± 18.6 yıl bulundu. Yaş, başvuru anında hiperglisemi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. ($p=0.009$) .

Erkek hastaların %46.9'unda, kadın hastaların %55'inde başvuru anında hiperglisemi gelişti. Cinsiyet ile Stres hiperglisemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.570$).

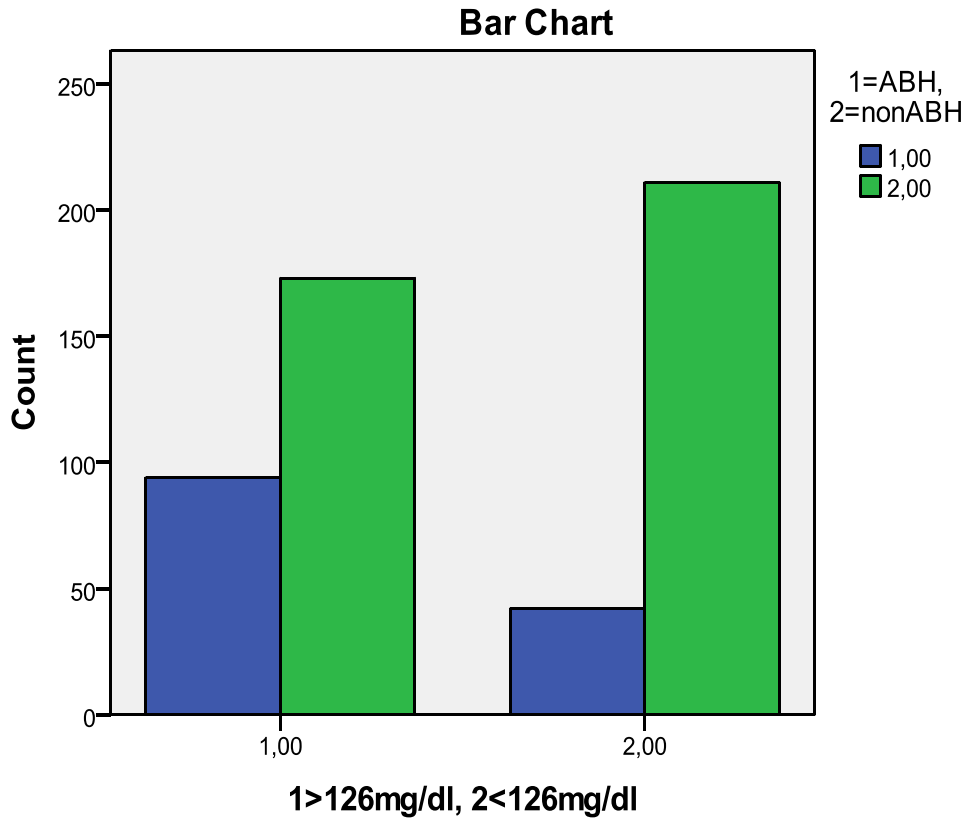
Başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta ortalama CRP değeri 7.8 ± 8.0 mg/dl iken, başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen grupta 5.0 ± 6.5 mg/dl bulundu. CRP değeri gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde farklılık gösterdi. ($p<0.001$).

Başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta yoğun bakımda yatış süresi 15.9 gün ± 18.8 ,başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen grupta 14.5 gün ± 14.5 olup başvuru anında hiperglisemi gelişimi ile yoğun bakımda yatış süresi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ($p=0.482$)

Başvuru anında hiperglisemi ve ABH tanılarına göre oluşturulmuş 4 grubun verilerine göre; Başvuru anında hiperglisemi gelişenlerin %35.2'sinde ABH gelişirken başvuru anında hiperglisemi gelişmeyenlerin %16.6'sında ABH gelişti. Bu verilerle başvuru anında serum glukozunun ≥ 126 mg/dl olmasının ABH gelişimini 2.7 kat arttırdığı saptandı (OR=2.7 CI=1.8-4.1, $p<0.001$).

Tablo 9. Başvuru anında hiperglisemi grubu ve ABH grubu çapraz tablo

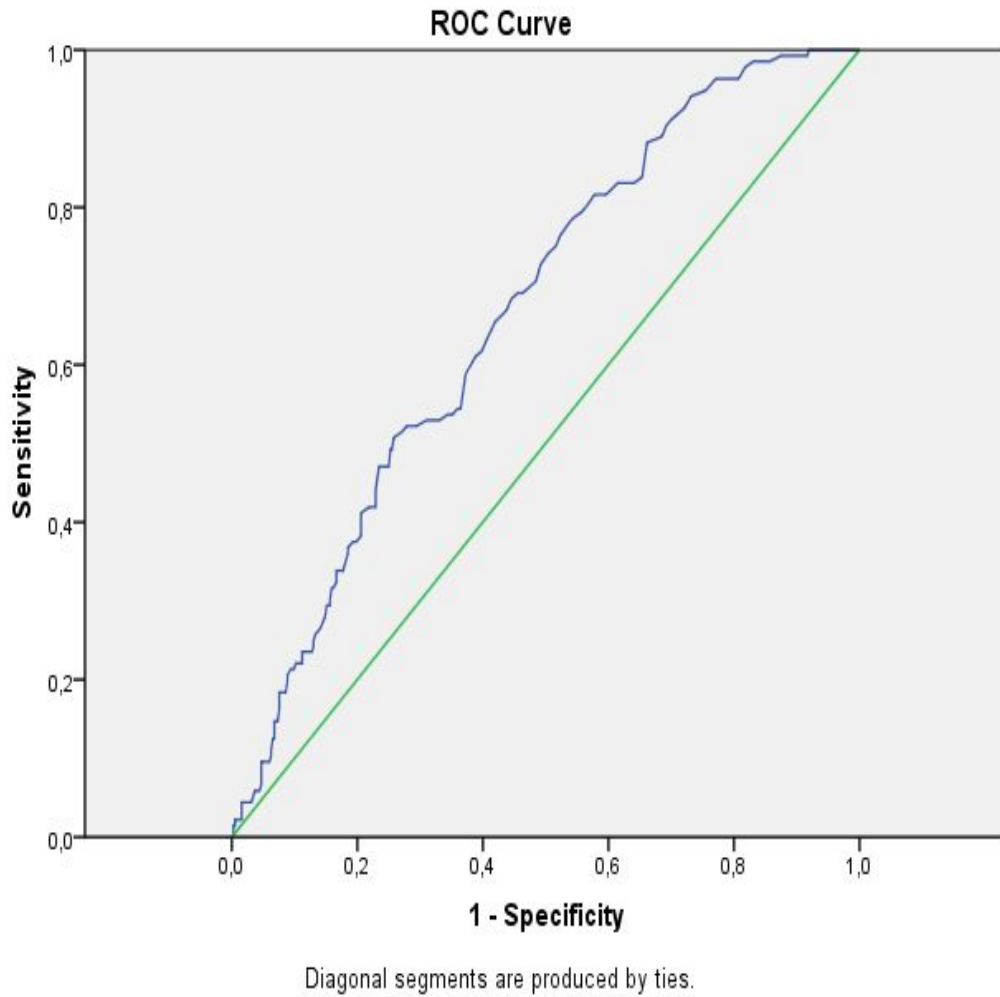
	ABH gelişen grup	ABH gelişmeyen grup	Toplam
Başvuru anında hiperglisemi gelişen grup	94 (%35.2)	173	267 (%100)
Başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen grup	42 (%16.6)	211	253 (%100)
Toplam	136	384	520



Şekil 7. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda ABH gelişim

ABH gelişen grupta başvuru anındaki serum glukoz değeri ortalama 156 mg/dl $\pm$ 55.1 iken ABH gelişmeyen grupta 132 mg/dl $\pm$ 46.1 olup başvuru anındaki serum glukoz değeri ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$).

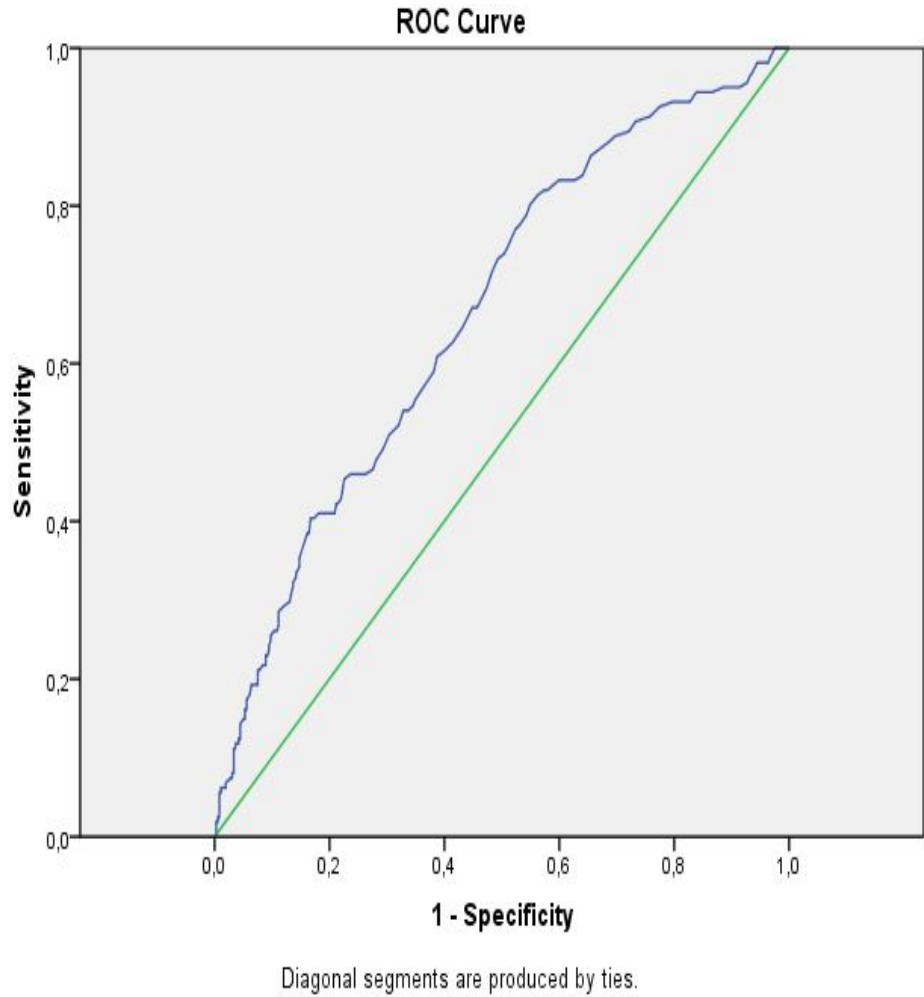
ROC analizine göre başvuru anındaki serum glukoz değerinin 142 mg/dl 'in üzerinde olması ABH gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (AUC=0.667 $\pm$ 0.25 SD $p<0.001$) Bu eşik değerde duyarlılık %50.7 özgüllük % 74.2 bulundu.



Şekil 8. Başvuru anında serum glukoz değerinin ABH gelişimi için ROC eğrisi (AUC=0.677)

Ölen hasta grubunda başvuru anında ortalama serum glukoz düzeyi 145 mg/dl $\pm$ 55.2 iken taburcu olan grupta 120 mg/dl $\pm$ 37.3 olup ölenlerin başvuru anındaki ortalama serum glukoz düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0.001)

ROC analizine göre başvuru anındaki serum glukoz değerinin 138 mg/dl 'in üzerinde olması mortalite ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu (AUC=0.665 $\pm$ 0.25 SD p<0.001) Bu eşik değerde duyarlılık %50.9 özgüllük % 69,6 bulundu

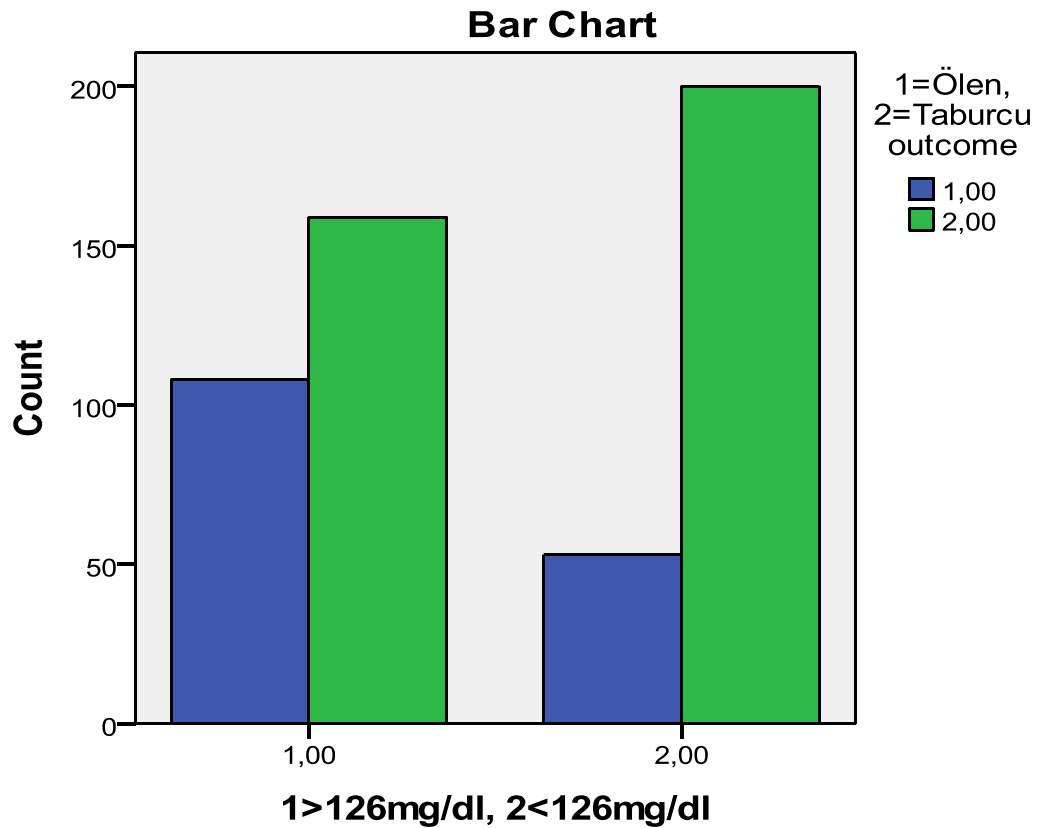


Şekil 9. Başvuru anında serum glukoz değerinin ölen ve taburcu olan hastalar için ROC eğrisi (AUC=0.665)

Başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta ölüm oranı %40.4, başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen grupta ölüm oranı %20.9 saptandı. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda ölüm oranının istatistiksel anlamı oranda daha yüksek olduğu ve başvuru anında hiperglisemi gelişiminin mortaliteyi 2.5 kat arttırdığı saptandı. (OR=2,5 CI=1.7-3.7, p<0.001).

Tablo 10. Başvuru anında hiperglisemi ve klinik sonuç çapraz tablo

Klinik Sonuç	Ölen	Taburcu	Toplam
Başvuru anında hiperglisemi gelişenler	108 (%40.4)	159	267(%100)
Başvuru anında hiperglisemi gelişmeyenler	53 (%20.9)	200	253 (%100)
Toplam	161	359	520

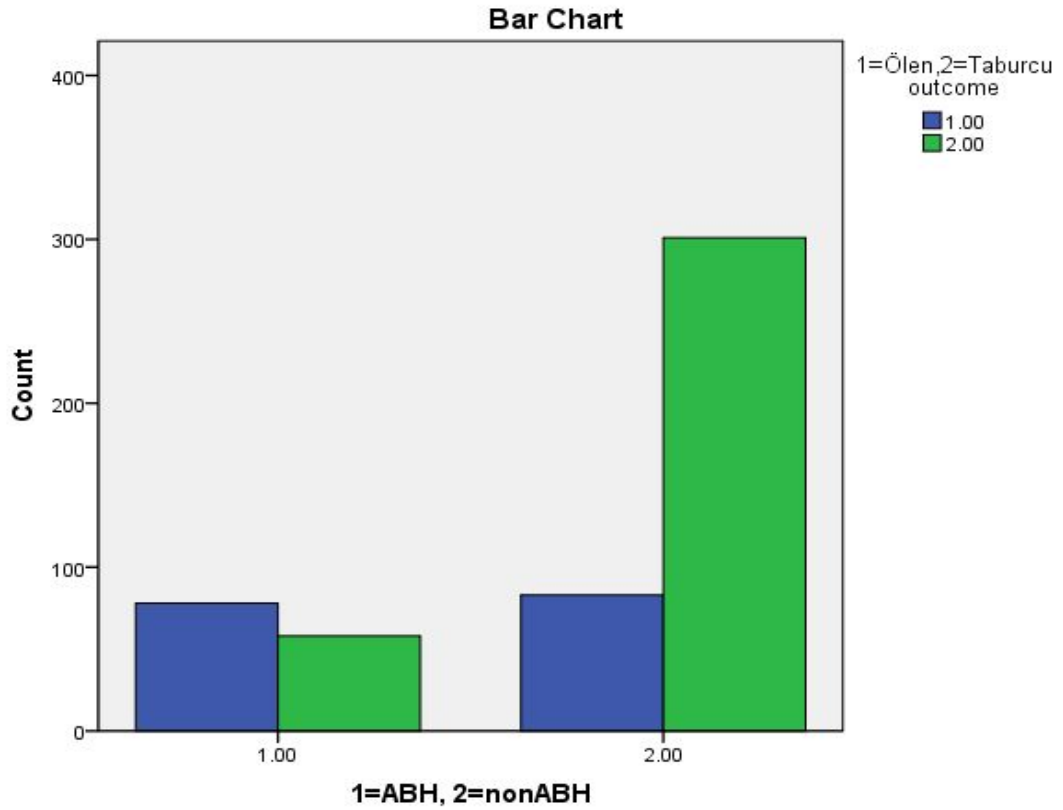


Şekil 10. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda mortalite

ABH gelişen olguların % 57.3'ü ölümlle sonuçlanırken ABH gelişmeyen olguların % 21.6 si ölümlle sonuçlanmıştır. Bu verilere göre ABH gelişimi ile mortalite arasında anlamlı korelasyon olduğu, ABH gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre mortalitenin 4.8 kat arttığı saptandı (OR= 4,8 ,CI=3,2-7.4 , p<0.001)

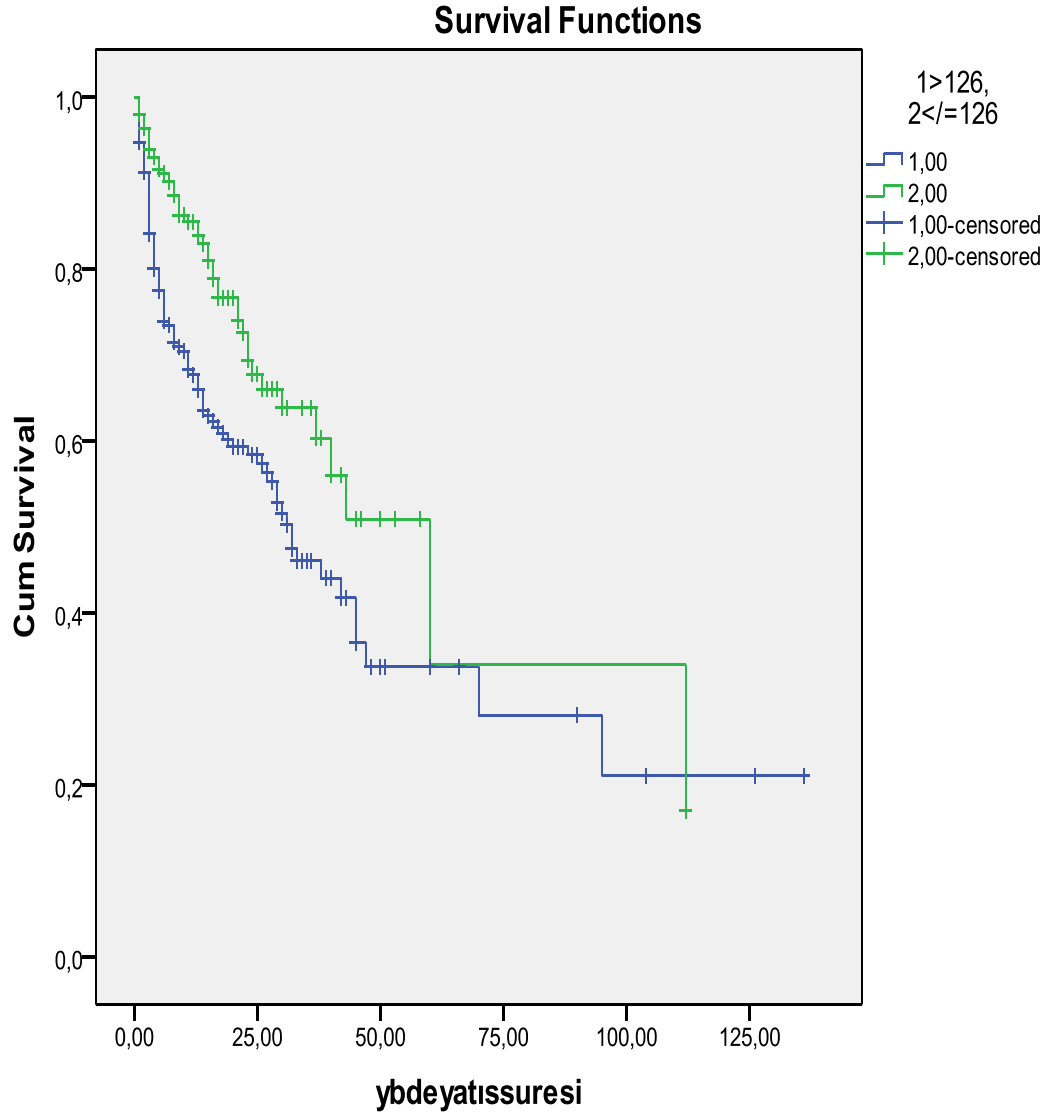
Tablo 11. ABH grubu -Klinik sonuç grubu çapraz tablo

Klinik Sonuç	ABH	nonABH	Toplam
Ölen	78 (%57.3)	83 (%21.6)	161
Taburcu olan	58 (%42.7)	301 (%78.4)	359
Toplam	136(%100)	384(%100)	520



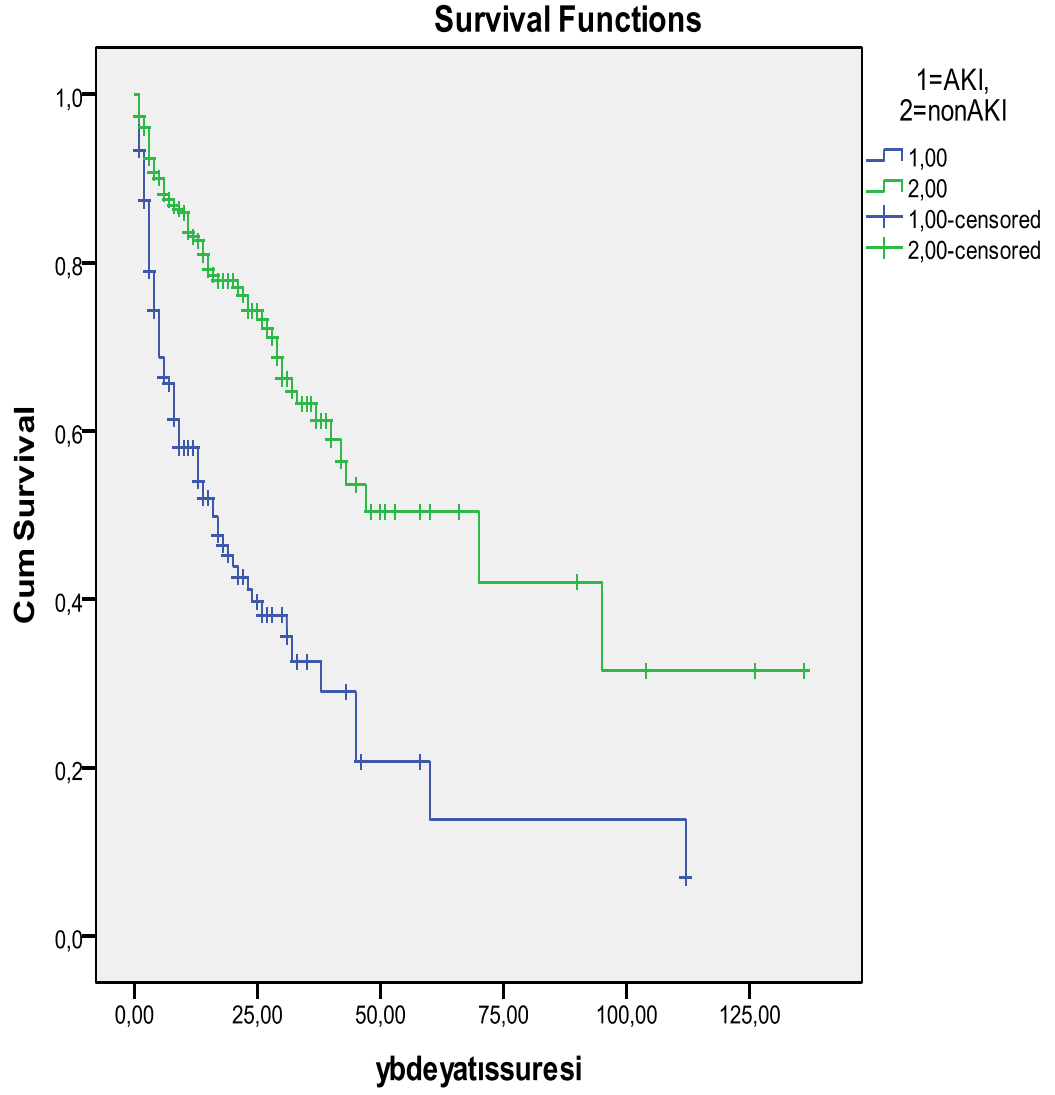
Şekil 11. ABH gelişen hastalarda mortalite

Kaplan-meier analizi sonuçlarına göre başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta ortalama sağkalım 51 gün (%95 CI=39,0-63,5) gelişmeyen grupta 58 gün saptandı (%95 CI=41.2-75.9) .



Şekil 12. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda sağkalım

ABH gelişen grupta sağkalım 31 gün iken (%95 GA 21,3-42,1), ABH gelişmeyen grupta 69 gün (%95 CI=54,8-84,9) saptandı.



Şekil 13. ABH gelişen hastalarda sağkalım

5. TARTIŞMA

İnme tüm dünyada ölümlerin ve sakatlıkların önde gelen nedenlerinden biridir . İnme aynı zamanda yaşlılardaki epilepsinin en sık nedeni , demansın ikinci en sık nedeni olup, depresyonun da sık nedenleri arasındadır (216, 217). İnme ülkelerin ekonomisine getirdiği ağır yük nedeniyle toplumsal bir sağlık sorunudur.

İnme başlangıcında akut hiperglisemi gelişen hastalarda işlevsel kusurların arttığı, hastanede kalış süresinin uzadığı ve ölüm oranının daha yüksek olduğu son dönemde yapılan birçok çalışmada ortaya koyulmuştur (218).

ABH insidansı hastanede yatan popülasyonda giderek artmakta, (219) hastanede yatış ve taburculuk sonrası dönemde kaynakların önemli ölçüde sarf edilmesine yol açmaktadır (220). Ayrıca ABH yoğun bakımda yatan hastalarda oldukça sık görülmekte ve insidansı %30 'a varmaktadır. Bu hastaların %6'sında diyaliz tedavisi gerekmektedir (221). Yoğun bakım hastalarında sık görülen, hipotansiyon volüm dengesinin bozulması, elektrolit bozuklukları , kanamalar, loop diüretiklerinin ve antihipertansiflerin kullanımına gereksinim olması, vazopressörlerin kullanımına gereksinim olması, sepsis ve gerekli kıldığı çoklu antibiyotik rejimlerinin kullanılması, kalp yetmezliği ve sirozlu hastalarda dekompanseasyon gibi durumların ABH gelişmesi riskini arttırdıkları iyi bilinmektedir. Fakat kritik hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan problemlerden biri olan hiperglisemi iyi anlaşılmamış ve ABH gelişiminde rolü olup olmadığı net olarak olarak ortaya konulamamıştır. Bu konu üzerinde son yıllarda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Son dönemde yayınlanmış olan STEMI ile başvuran ve PCI (perkutan koroner girişim) yapılan diyabetik olmayan 1065 hastayı kapsayan çalışmada hastalar; başvuru anında serum glukoz <140 mg/dl olanlar, başvuru anında serum glukozu 140-200 mg/dl arasında olanlar ve başvuru anında serum glukoz $\geq$ 200 mg/dl olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmış, 402 (%38) hastada hiperglisemi gelişmiştir. başvuru anında serum glukoz $\geq$ 200 mg/dl olan hastaların %20'sinde ABH gelişirken başvuru anında serum glukoz 140 -200 mg/dl arasında olanların %8'inde ,başvuru anında serum glukoz <140 mg/dl, olanların %7'sinde ABH gelişmiştir (p = 0.001) Şiddetli hiperglisemi ile ABH gelişimi arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır.(OR=2.46, %95 CI=1.16-5.28; p = 0.018). Bu çalışmada başvuru anındaki hiperglisemi, serum glukoz düzeyi $\geq$ 140

mg/dl olması olarak tanımlanmış ve ABH tanısı AKIN kriteri doğrultusunda belirlenmiştir. (222)

Biz, bu çalışmamızda daha önceki yayınların aksine ABH tanısını KDIGO kriterlerine göre ve hiperglisemi tanısını diabetes mellitus hastalarını hariç tutarak başvuru anında serum glukozu ≥ 126 mg/dl olarak belirledik Çalışmaya dahil edilen hastaların 267 (%51.3)'ünde başvuru anında serum glukozu ≥ 126 mg/dl saptanarak hiperglisemi tanısı koyuldu. Başvuru anında hiperglisemi gelişen hastaların %35.2'sinde ABH gelişirken, başvuru anında hiperglisemi gelişmeyen hastaların %16.6'sında ABH gelişti.(OR=2.7 CI=1.8-4.1, $p<0.001$) Bu verilerle başvuru anında hipergliseminin ABH gelişimini 2.7 kat arttırdığı ve ABH gelişimini öngören bağımsız bir belirteç olduğu saptanmıştır.

Yakın zamanda yayınlanmış olan başka bir çalışmada spesifik bir tanı grubu belirlenmeden yoğun bakımda ABH gelişen 100 hastayı kapsayan bir kohortta serum glukoz düzeyi ile hastane içi mortalite arasında ilişki araştırılmış . Serum glukozu <110 mg/dl olan grupta mortalite %58 iken, serum glukozu 110-165 mg/dl arasında olan grupta %72, serum glukozu >165 mg /dl olan grupta %100 saptanmıştır. Hipergliseminin sadece diyabetik olmayan grupta mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir. Bu çalışmada hiperglisemi tanımı serum glukozu ≥ 110 mg/dl ve ABH tanısı RİFLE kriterlerine göre belirlenmiştir.Ayrıca bu çalışmada serum glukozu 109 mg/dl değeri hastane içi mortaliteyi en iyi belirleyen eşik değer olarak saptanmış (AUC=0.613) (223).

Çalışmamızda başvuru anında serum glukozu ≥ 126 mg/dl ölçülen grupta ölüm oranı %40.4 iken başvuru anında serum glukozu <126 mg/dl olan grupta %20.9 olup başvuru anında hiperglisemi gelişen hastalarda mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek olduğunu saptadık Başvuru anında gelişen hipergliseminin mortaliteyi 2.5 kat arttıran bağımsız bir faktör olduğu saptandı (OR=2,5 CI=1.7-3.7, $p<0.001$). ROC analizi ile başvuru anındaki serum glukozu 138 mg/dl eşik değerinde mortaliteyi belirleyen en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu saptadık (AUC=0.665, $p<0.001$). ROC analizi ile başvuru anındaki serum glukozunun 142 mg/dl eşik değerinde ABH gelişimini belirleyen en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu belirledik.(AUC=0.667 $p<0.001$)

Moriyama ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada akut miyokard

enfarktüsü ile hastaneye başvuran, diyabetik olan ve olmayan hastalarda başvuru anındaki hiperglisemi ile ABH gelişimi arasındaki ilişki irdelendi. ABH, hastaların %13'ünde gelişirken bu hastalarda ABH gelişmeyenlere göre mortalite daha yüksek saptandı (25% vs. 3%, $P<0.001$). ABH gelişen hastaların başvuru anında serum glukoz düzeyi ABH gelişmeyenlere göre daha yüksek saptandı ($222\pm105\text{mg/dl}$ vs. $166\pm69\text{mg/dl}$, $P<0.001$). ABH insidansı başvuru anındaki serum glukoz düzeyi arttıkça artmaktadır. Serum glukozu $<120\text{mg/dl}$ olanlarda %7; serum glukozu $120\text{--}160\text{mg/dl}$ arasında olanlarda %9; serum glukozu $160\text{--}200\text{mg/dl}$ olanlarda %11; ve serum glukozu $>200\text{mg/dl}$ olanlarda %28 bulundu ($P<0.001$). Serum glukoz düzeyinin ABH gelişiminde bağımsız bir belirteç olduğu sonucuna varıldı (OR=1.10; 95% CI=1.03-1.18, $P=0.02$) (224).

Bizim çalışmamızda hastaların 136 (%26.1) 'inde ABH gelişti. ABH gelişen grupta başvuru anındaki serum glukozu ortalama $156\text{ mg/dl} \pm 55.1$ iken ABH gelişmeyen grupta $132\text{ mg/dl} \pm 46.1$ ölçüldü. Başvuru anındaki serum glukoz düzeyi ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Çalışmamızda hem ABH gelişen grupta hem gelişmeyen grupta serum glukoz düzeyinin daha düşük saptanması diyabetli olguların dahil edilmemiş olmasına bağlandı

Bizim çalışmamızda ABH gelişen olguların % 57.3'ü ölümle sonuçlanırken ABH gelişmeyen olguların % 21.6'sı ölümle sonuçlandı (OR= 4,8 ,CI=3,2-7.4 , $p<0.001$). Bu verilerle ABH gelişimi ile mortalite arasında anlamlı korelasyon olduğu ve ABH gelişiminin mortaliteyi 4.8 kat arttırdığı saptandı. Literatürde multidisipliner yoğun bakım popülasyonunda RİFLE ve AKIN kriterlerine göre belirlenmiş ABH vakaları üzerinde yapılan çalışmalarda ABH evresinin ilerlemesiyle ve diyaliz ihtiyacı gelişmesiyle artan farklı mortalite oranları yayınlanmıştır.

Erkek hastaların % 30.5'inde, kadın hastaların % 22.1'inde ABH gelişti. Erkek cinsiyet ABH gelişen hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.03$). Bu bulgu literatürle uyumlu olup sebebi vasküler hastalık ve obstrüktif üropatinin erkek hastalarda daha sık görülmesi olabilir.

ABH gelişen ve gelişmeyen grupta ortalama CRP değeri sırasıyla (9.2 vs 5.5) ölçüldü. CRP ABH gelişen grupta daha yüksek olup ABH gelişimi ile anlamlı düzeyde ilişkili bulundu ($p<0.001$).

Bununla birlikte çalışmada ABH gelişimi üzerine etkileri incelenen diğer faktörler; yaş, hipertansiyon ,koroner arter hastalığı atriyal fibrilasyon kalp yetmezliği serebrovasküler hastalık ve yoğun bakımda yatış süresi bakımından ABH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p değerleri tablo-4'te gösterilmiştir).

Başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta ortalama yaş 70.5 ± 15.0 yıl, gelişmeyen grupta 66.6 ± 18.6 olup yaş, başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta istatistiksel anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.009$).

Başvuru anında hiperglisemi gelişen ve gelişmeyen grupta ortalama CRP değeri sırasıyla (7.8 vs 5.0) olup CRP, başvuru anındaki hiperglisemi ile istatistiksel anlamlı korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0.001$).

Yoğun bakımda yatış süresi başvuru anında hiperglisemi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı ($p>0.05$).

Kaplan-meier analizi sonuçlarına göre ABH gelişen grupta ortalama sağkalım 31 gün (%95 GA 21.3-42.1), ABH gelişmeyen grupta 69 gün (%95 CI=54.8-84.9) saptandı.

Başvuru anında hiperglisemi gelişen grupta ortalama sağkalım 51 gün (%95CI=39.0-63.5), gelişmeyen grupta 58 gün (%95 CI=41.2-75.9) saptandı. ABH ve başvuru anında hiperglisemi gelişiminin mortalitenin artmasıyla ilişkili olarak sağkalımı anlamlı düzeyde kısalttığı saptanmıştır.

Bu bulgular ışığında akut hemorajik veya iskemik inmeli diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabetik olmayan hastalarda da normoglisemi, mümkün olan en kısa sürede sağlanmalıdır. Hipergliseminin kontrol edilmesi ile riskin azalıp azalmadığını değerlendirmek amacıyla randomize kontrollü çalışmalar düzenlenmelidir. Özellikle diyabetik olmayan hastaların, hipergliseminin devam etmesiyle beyin hasarının ilerleme riski altında oldukları unutulmamalıdır.

ASA/AHA' nın güncel klavuzu akut inme nedeniyle hastanede yatış süresince serum glukozunun 140-180 mg/dl aralığında tutulmasını önermektedir (225).

Yoğun bakımda hiperglisemi gelişen diyabetik olmayan hastalarda hipergliseminin kötü etkilerinden korunmak için üst sınır henüz net olarak belirlenmemiş olsa da serum glukozunun 180 mg/dl'nin altında tutulması şiddetle önerilmektedir (226).

Halen orta düzeyde glisemik kontrolün etkinliğini değerlendiren güncel

klavuzlar birbirinden oldukça farklı değerler önermektedir (European Stroke Initiative EUSI: >10 mmol/L= 180 mg/dl ve American Stroke Association ASA >300 mg/dL = 16.63 mmol/L) (227). Hedef glukoz düzeyinin belirlenmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Başvuru anındaki hiperglisemi, akut inme tanısıyla yoğun bakıma kabul edilen diyabetik olmayan hastalarda akut böbrek hasarı ve mortalitede artışı predikte eden bir belirteçtir. Bu hasta popülasyonunda ABH'nın erken tanınması, prognozun belirlenmesinde ve diğer klinik yaklaşımların tayin edilmesinde faydalı olabilir.

7. KAYNAKÇA

- 1) Wentworth DA, Atkinson P. Implementation of an acute stroke program decreases hospitalization costs and length of stay. *Stroke* 1996; 27: 1040-1043
- 2) Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Güneş Kitabevi Yayınları 2002
- 3) WHO. STEPS Stroke Manual: The WHO Stepwise Approach to Stroke Surveillance. Geneva, 2006
- 4) Donnan G. A., Fisher M., Macleod M. and Davis S. M. (2008) Stroke. *Lancet* 371, 1612–1623
- 5) Bora Başara B, Dirimeşe V, Özkan E, Varol Ö. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. Ed:N. Ünüvar, S. Mollahaliloğlu, N. Yardım. Ankara, Türkiye, Aralık 2006
- 6) Stephen G. Waxman. Correlative Neuroanatomy. Lange Medical Books, 1999. Sf 168-172.
- 7) GoAS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28–e292.
- 8) Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, et al. Population - based study of event - rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005; 366: 1773 – 83.
- 9) Chancellor AM, Glasgow GL, Ockelford PA ve ark. Etiology, prognosis, and hemostatic function after cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1989;20:477-482
- 10) Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RAL, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the Major Stroke Subtypes: Initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001;32(8):1732-1738.
- 11) Cecil Medicine 24th edition Justin A. Zivin Chapter 413 Approach to the cerebrovascular diseases p 2304
- 12) Guidelines for the Primary Prevention of Stroke A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

- 13) Nencini P, Inzitari D, Phillips SJ ve ark. Incidence of stroke in young adults in Florence, Italy. *Stroke* 1988;19:977-98
- 14) Bonitta R: Epidemiology of stroke. *Lancet*.1992; 339:342-344 4.
- 15) Taraka H, Hayashi M, Date C et al. Epidemiologic studies of stroke in Slubata, a Japanese provincial city preliminary report on risk factors for cerebral infarction. *Stroke* 1985;16:773-780
- 16) Zuber M, mass JL: Epidemiologie des accidents vasculaires cerebraux. *Rev Neurol* 1992; 148: 245-255
- 17) Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasma K et al. Stroke incidence, case fatality and mortality in the WHO Monica Project. *Stroke* 1995;26:361-7 *Neurol* 1992; 148: 245-255
- 18) Guyton C.A, Hall E.J , Çavuşoğlu H. (çeviri editörü). *Tıbbi Fizyoloji Nobel Tıp Kitabevi* 2001(e22)
- 19) Baron JC. Mapping the ischemic penumbra with PET: a new approach. *Brain* 2001; 124:2-4
- 20) Baron JC. Positron Emission Tomography. In: Barnett H, MohrJP, Stein BM, Yatsh FM, eds. *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998:101-119
- 21) Sharp FR, Swanson RA, Honkaniemi J, Kogure K, Massa SM. Neurochemistry and Molecular Biology. In: Barnett H, MohrJP, Stein BM, Yatsh FM, eds. *Stroke: Pathophysiology Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998:51-83
- 22) Read SJ, Hirano T, Abbott DF, Markus R, Sachinidis JI, Tochon Danguy HJ, et al. The fate of hypoxic tissue on 18Ffluoromisonidazole positron emission tomography after ischemic stroke. *Ann Neurol* 2000;48:228-235
- 23) Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia -the ischemic penumbra. *Stroke* 1981;12:723-725
- 24) Oğul E. *Klinik Nöroloji*. Güneş Kitabevi. 2002
- 25) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan; 24(1): 35-41

- 26) Özdemir G. Serebrovasküler Hastalıklardan Strok'a Yaklaşım. Türkiye Klinikleri. 2004; Vol:2 No:1:1-14
- 27) Öge AE. Nöroloji. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Kitabı. Nobel Kitabevi. 200
- 28) Kutluk K. İskemik İnme. Nobel Kitabevi. 2004
- 29) Kumral E. Serebrovasküler Hastalıkların Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri. 2004; 2(1):15-21.
- 30) Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. ARGOS İletişim Hizmetleri reklamcılık ve Ticaret A.Ş. 2004
- 31) Balkan S, Topçuoğlu A. İnme ve Hipertansiyon. Türkiye Klinikleri. 2004; 2(1):41-47
- 32) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013; 31(7): 1281-357
- 33) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014
- 34) Banerjee C, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Mora-McLaughlin C, Vieira JR, et al. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. Stroke. 2012; 43: 1212–1217
- 35) Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Diabetes Care. 2005; 28: 355–359.
- 36) Grant RW, Clark NG, Desouza CV, Funnell MM, Goldfine AB, Laffel L, et al. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2014; DOI: 10.2337/dc14-S014
- 37) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 580–591
- 38) Konishi M, Iso H, Komachi Y et al. Associations of Serum Total Cholesterol,

Different Types of Stroke and Stenosis Distribution of Cerebral Arteries- The Akita Pathology Study. *Stroke* 1993;24:954-964

- 39) Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M et al. Lipids and Stroke. *Arch Neurol* 1996;53: 303-308
- 40) Probability of Stroke: A Risk Profile From the Framingham Study Philip A. Wolf, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD; Albert J. Belanger, MA; and William B. Kannel, MD
- 41) Feigin V, Parag V, Lawes CM, Rodgers A, Suh I, Woodward M, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005; 36: 1360–1365
- 42) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996; 348: 498–505.
- 43) Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet*. 1996; 348: 505–510
- 44) Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL ve ark. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *JAMA* 1998;279(2):119-124
- 45) Kittner SJ, McCarter RJ, Sherwin RW ve ark. Black-white differences in stroke risk among young adults. *Stroke* 1993;24 (suppl I):I-13-I-15
- 46) Mazzaglia G, Britton AR, Altmann DR, Chenet L. Exploring the relationship between alcohol consumption and non-fatal or fatal stroke: a systematic review. *Addiction*. 2001; 96: 1743–1756
- 47) You RX, McNeil JJ, O'Malley HM ve ark. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults. *Stroke* 1997;28:1913-1918
- 48) Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report: National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 6(suppl 2): 51S–209S.

- 49) Suk SH, Sacco RL, Boden-Albala B, Cheun JF, Pittman JG, Elkind MS, Paik MC; Northern Manhattan Stroke Study. Abdominal obesity and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2003; 34: 1586–1592.
- 50) Graffagnino C, Gasecki AP, Doig GS. ve ark. The importance of family history in cerebrovascular disease. *Stroke* 1994; 25: 1599-1604
- 51) Wolf PA, Belanger AJ, D'Agostino RB: Management of risk factors. *Neurologic Clinics* 1992; 10: 177-191
- 52) World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *World Health Organization. Lancet.* 1995; 346: 1575-1582
- 53) Kemmeren JM, Tanis BC, VanderBosh MA ve ark. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATİO) study: oral contraceptives and the risk of ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33(5): 1202-1208
- 54) Kumral E. Akut İskemik İnme. ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş
- 55) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998; 98: 946–952.
- 56) Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke.* 2005; 36: 1115–1119.
- 57) Özdemir AÖ. Genç Stroklu Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri.* 2004; Vol 2 No :1 : 31-40
- 58) Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44(7): 2064-2089.
- 59) D. Escudero Augusto, L. Marqués Alvarez, F. Taboada Costa, Update in spontaneous cerebral hemorrhage, *Med. Intensiva* 32 (2008) 282–295
- 60) Akut İntraserebral Kanama Tanı ve Tedavis Mahmut Edip GÜROL Harvard Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Massachusetts General Hastanesi, İnme Servisi ve

Hemorajik İnme Araştırma Programı, Boston

- 61) Labovitz DL, Halim A, Boden-Albala B, et al. The incidence of deep and lobar intracerebral hemorrhage in whites, blacks, and Hispanics. *Neurology*, 2005; 65(4): 5518-522
- 62) Inagawa T. Risk factors for primary intracerebral hemorrhage in patients in Izumo City, Japan. *Neurosurg Rev*, 2007; 30(3): 225-234; discussion 234
- 63) Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*, 2007. 6(6): 487-493.
- 64) Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2007; 68(2): 116-121.
- 65) Broderick JP, Adams HP, Barsan W, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999; 30(4): 905-915
- 66) Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006; 66(8): 1182-1186.
- 67) Serebrovasküler Hastalıklar. Sevin Balkan Güneş Kitapevi: 2005, 167-179
- 68) Biller J, Godersky JC, Adams H. Management of Aneurysmal SAH. *Stroke*, 1988; 19:1300-1305
- 69) De Rooij NK, Linn FHH, Van Der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:1365-72.
- 70) Britz GW, Winn HR. The natural history of unruptured saccular cerebral aneurysms. In: Winn HR (Ed.). *Youmans Neurological Surgery*. West Philadelphia: Saunders; 2004. p.1781-92.
- 71) Guyton A. Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitap Evi 1989: 569-589, 649-659
- 72) Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G: Nefroloji El Kitabı. Nobel Tıp Kitap Evleri. 2000: 1-22, 306-320
- 73) Akgün N. Boşaltım, Dolaşım, Sindirim Fizyolojisi. Ege üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1988: 1-118

- 74) Atık N. Böbrek yetmezliği ile Yaşamak Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hasta El Kitabı. Beşeri İlaç, Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş., 2002
- 75) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. N Engl J Med 1996; 334:1448-60
- 76) Bullock J, Boyle J, Wang BM. NMS Physiology 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania 2001; 289-96
- 77) Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1765-1783
- 78) Reiser IW, Porush JG. Evaluation of renal function. In Massry SG, Glassock RJ, ed. Textbook of Nephrology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 1793-1802
- 79) Anderson S. Proteinuria. In: Greenberg A, Coffman T, ed. Primer on Kidney Diseases. 3rd ed. San Diego, CA: Academic Press; 2001: 42-46
- 80) Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease. In Brenner BM, ed. The Kidney 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 2000: 1129-1170
- 81) Kidney International Supplements (2012)2, 8-12.
- 82) Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. Nat Rev Nephrol 2014;10:193-207.
- 83) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units: causes, outcome, prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. Crit Care Med 1996;26:915-921.
- 84) Uchino S, Kellum JA, Bellomo B, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. acute renal failure in critically ill patients. JAMA 2005;294:813-8.
- 85) Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, Ikizler TA et al. Program to improve care in acute renal disease. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. Kidney Int 2004; 66:1613-21.
- 86) Zacharia BE, Ducruet AF, Hickman ZL, Grobelny BT, Fernandez LSchmidt JM, et al. Renal dysfunction as an independent predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-center cohort study. Stroke. 2009;40:2375–81.
- 87) Corral L, Javierre CF, Ventura JL, Marcos P, Herrero JJ, Manes R. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome. Crit Care. 2012;16:R44

- 88) World Incidence of AKI: A Meta-Analysis Paweena Susantitaphong, *Dinna N. Cruz, Jorge Cerda, Maher Abulfaraj, * Fahad Alqahtani, * Ioannis Koulouridis, for the Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology
- 89) Bernieh B, Hakim MA, Boobes Y, Siemkovics E, Jack HE. Outcome and predictive factors of acute renal failure in the intensive care unit. *Transplant Proc* 2004;36:1784-7.
- 90) Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:431-9.
- 91) Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *Am Soc Nephrol* 2006,15:2756-2758.
- 92) Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med* 2004,30:33-37.
- 93) Devarajan P: Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007, 156:203-212
- 94) Mahmut Çivilibal, Bağdagül Yavaş Aksu Güncel Kılavuzlar Eşliğinde Akut Böbrek Hasarı Acute Kidney Injury and the Current Guidelines DOI: 10.4274/haseki.2579
- 95) Brezis, M. & Rosen, S. (1995). Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med*, Vol. 332, No. pp. 647–655
- 96) Schlichtig, R., Kramer, D. J. Boston, J. R. & Pinsky, M. R. (1991). Renal O₂ consumption during progressive haemorrhage. *J Appl Physiol*, Vol. 70, No. 5, pp. 1757-62.
- 97) Gullans, S. R. & Mandel, L. J. (1992). Coupling of energy to transport in proximal and distal nephron. In: *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Seldin, D. W. and Giebisch, G., pp, 1291-1337. Raven Press, New York.
- 98) Bernanke, D. & Epstein, F. A. (1965). Metabolism of the renal medulla. *Am J Physiol*, Vol. 208, No. pp. 541-545.
- 99) Just A: Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007,292:R1-R17.
- 100) Janssen WM, Beekhuis H, de Bruin R, de Jong PE, de Zeeuw D: Noninvasive measurement of intrarenal blood flow distribution: kinetic model of renal ¹²³I-hippuran handling. *Am J Physiol* 1995,269:F571-F580

- 101) Sutton TA: Alteration of microvascular permeability in acute kidney injury. *Microvasc Res* 2009; 77: 4-7
- 102) Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C: Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. *Mol Med* 2008; 14: 502-516.
- 103) Tonelli M, Gill J, Pandeya S, et al. Barriers to blood pressure control and angiotensin enzyme inhibitor use in Canadian patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(8): 1426-33.
- 104) Szalat A, Krasilnikov I, Bloch A, et al. Acute Renal Failure and Interstitial Nephritis in a Patient Treated With Rofecoxib: Case Report and Review of the Literature. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 670-67
- 105) Le Dorze, M., Legrand, M., Payen, D. & Ince, C. (2009). The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*, Vol. 15, No. 6, pp. 503-8.
- 106) Bonventre, J. V. (2004). Pathophysiology of ischemic acute renal failure. Inflammation, lung-kidney cross-talk, and biomarkers. *Contrib Nephrol*, Vol. 144, No. pp. 19-30.
- 107) The Pathogenesis of Acute Kidney Injury Nicholas A. Barrett and Marlies Ostermann Department of Critical Care, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London UK
- 108) Schlondorff D. 1993. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int* 44: 643-653
- 109) Dzeka TN, Townley R, and Arnold JM. 2003. Effects of enalaprilat on venoconstriction to norepinephrine: role of prostaglandins. *Cardiovasc Res* 59: 250-256
- 110) Brezis M, and Rosen S. 1995. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *N Engl J Med* 332: 647-655
- 111) Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, and Burnett JC. 1990 Jan. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *American Journal of Physiology* 258: F115-120
- 112) Weisbord SD, Bruns FJ, Saul MI, and Palevsk, PM. 2004. Provider use of preventive strategies for radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Nephron Clin Pract* 96: c56-62

- 113) Schneider V, Levesque LE, Zhang B, Hutchinson T, and Brophy JM. 2006. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: A population-based, nested case-control analysis. *Am J Epidemiol*164:881-889.
- 114) Perazella MA. 2003. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci*325:349-362.
- 115) Taber SS, and Mueller BA. 2006. Drug-associated renal dysfunction. *Crit Care Clin*22:357-374, viii
- 116) Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, and Brenner BM. 1986. Prevention of diabetic glomerulosclerosis by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J. Clin Invest*77:1925-1930
- 117) Drug-associated acute kidney injury in the intensive care unit Mitchell H. Rosner and Mark D. Okusa Division of Nephrology, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA
- 118) Scott LJ, McKeage K, Keam SJ, and Plosker GL. 2003. Tacrolimus: a further update of its use in the management of organ transplantation. *Drugs*63:1247-1297
- 119) Lamas S. 2005. Cellular mechanisms of vascular injury mediated by calcineurin inhibitors. *Kidney Int*68:898-907.
- 120) Guieu R, Dussol B, Devaux C, Sampol J, Brunet P, Rochat H, Bechis G, and Berland, Y.F. 1998. Interactions between cyclosporine A and adenosine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*53:200-204.
- 121) Buchler M, Leibenguth P, Le Guellec C, Carayon A, Watier H, Odoul F, Autret-Lec, E, Lebranchu Y, and Paintaud G. 2004. Relationship between calcineurin inhibition and plasma endothelin concentrations in cyclosporine-A-treated kidney transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*60:703-708.
- 122) First MR, Schroeder TJ, Alexander JW, Stephens GW, Weiskittel P, Myre SA, and Pesce AJ. 1991. Cyclosporine dose reduction by ketoconazole administration in renal transplant recipients. *Transplantation*51:365-370
- 123) Bean B, and Aeppli D. 1985. Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. *J Infect Dis*151:362-365.
- 124) Izzedine H, Launay-Vache, V, and Deray G. 2005. Antiviral drug-induced

- nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*45:804-817.
- 125) Martinez F, Mommeja-Marin H, Estepa-Maurice L, Beaufils H, Boche, M, Daudon M, Deray G, and Katlama C. 1998. Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*13:750-753
 - 126) Ho ES, Lin DC, Mendel DB, and Cihlar T. 2000. Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol*11:383-393
 - 127) Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco PM, and Rossert J. 2002. Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*17:148-149
 - 128) Cannella CA, and Wilkinson ST. 2006. Acute renal failure associated with inhaled tobramycin. *Am J Health Syst Pharm*63:1858-1861.
 - 129) Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F, Calabia ER, Ruiz JC, de Francisco AL, and Arias M. 2006. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Nephrol*66:464-467
 - 130) Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, and Nafziger A. 1993. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis*167:173-179.
 - 131) Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss, LE, Talbot, GH, Shusterman NH, and Strom BL. 1987. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Intern Med*107:900-909.
 - 132) Baciewicz AM, Sokos DR, and Cowan RI. 2003. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *Ann Pharmacother*37:182-186.
 - 133) Paterson DL, Robson JM, and Wagener MM. 1998. Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily. *J Gen Intern Med*13:735-739
 - 134) Joannidis M. 2004. Drug-induced renal failure in the ICU. *Int J Artif Organs*27:1034-1042.
 - 135) Michel DM, and Kelly CJ. 1998. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*9:506-515.
 - 136) Toto RD. 1990. Acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci*299:392-410
 - 137) Brewster UC, and Perazella MA. 2007. Acute kidney injury following proton

- pump inhibitor therapy. *Kidney Int*71:589-593
- 138) Barakat RK, Singh N, Lal R, Verani RR, Finkel KW, and Foringer JR. 2007. Interstitial nephritis secondary to bevacizumab treatment in metastatic leiomyosarcoma. *Ann Pharmacother*41:707-710
 - 139) Michel DM, and Kelly CJ. 1998. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*9:506-515.
 - 140) Toto RD. 1990. Acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci*299:392-410.
 - 141) Hu D, C H, Okusa M. 2004. Polymorphoneutrophilic Infiltration in Acute Interstitial Nephritis of Sjogren's Syndrome. *The American Journal of the Medical Sciences*237
 - 142) Henrich WL. 2005. Nephrotoxicity of several newer agents. *Kidney Int Suppl*:S107-109
 - 143) Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, and D'Agati VD. 2001. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol*12:1164-1172
 - 144) Perazella MA. 1999. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med*106:459-465
 - 145) Fogazzi GB. 1996. Crystalluria: a neglected aspect of urinary sediment analysis. *Nephrol Dial Transplant*11:379-387.
 - 146) Yarlagadda SG1, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 Mar;7(2):147-58. doi: 10.1517/14740338.7.2.147
 - 147) Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, and Straus SE. 1988. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *Am J Med*84:1067-1071
 - 148) Olyaeyi AJ , deMottos AM ,Bennet WM Renal toxicity of pretease inhibitors *Curr Opin Nephrol.Hypertens* 2000;9:473-476
 - 149) Kopp JB ,Miller KD ,Mican JM, Feuerstein IM ,Vaughan E ,Baker C ,Pannell LK ,Falloon J Crystalluria and urinary trac abnormalities associated with indinavir *Ann Intern Med* 1997;127 :119-126
 - 150) Dlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, and McCarthy LJ. 2004. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther Apher Dial*8:102-111.
 - 151) Reilly RF, Tray K, and Perazella MA. 2001. Indinavir nephropathy revisited: a pattern of insidious renal failure with identifiable risk factors. *Am J Kidney*

Dis38:E23.

- 152) Medina PJ, Sipols JM, and George JN. 2001. Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol*8:286-293.
- 153) Pisoni R, Ruggenenti P, and Remuzzi G. 2001. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. *Drug Saf*24:491-501
- 154) Frangie C, Lefaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, and Nochy D. 2007. Renal thrombotic microangiopathy caused by antiVEGF-antibody treatment for metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet Oncol*8:177-178
- 155) Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, and Brochard L. 2001. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*357:911-916
- 156) Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ: Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutions. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:491–503
- 157) Lamiere N, Biesen WV, Vanholder R: Acute renal failure. *Lancet* 2005; 365:417-30.
- 158) Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med*. 1988; 319:623–629. [PubMed: 3045546]
- 159) Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, Henrich WL, Berns AS, Gabow PA, Schrier RW. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1978; 89:47–50. PubMed: 666184
- 160) David P. Basile, Melissa D. Anderson, Timothy A. Sutton Pathophysiology of Acute Kidney Injury *Compr Physiol*. 2012 April ; 2(2): 1303–1353. doi:10.1002/cphy.c110041
- 161) MR, Friedewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute Kidney Injury In: Brenner BM (Ed). *Brenner and Rector's The Kidney* Elsevier 2007:943-76
- 162) Gill N, Nally Jr JV, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest* 2005; 128:2847-63.
- 163) Molitoris, BA.; Finn, WF. Acute renal failure : a companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia: Saunders; 2001. p. xiv, 535 p., 538 p. of plates
- 164) Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute Renal Failure. *New England Journal*

- of Medicine.1996; 334:1448–1460. [PubMed: 8618585]
- 165) Hegarty NJ, Young LS, Kirwan CN, O'Neill AJ, Bouchier-Hayes DM, Sweeney P, Watson RWG, Fitzpatrick JM. Nitric oxide in unilateral ureteral obstruction: Effect on regional renal bloodflow. *Kidney Int.* 2001; 59:1059–1065. [PubMed: 11231361]
 - 166) Ichikawa I, Purkerson ML, Yates J, Klahr S. Dietary protein intake conditions the degree of renal vasoconstriction in acute renal failure caused by ureteral obstruction. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 1985; 249:F54–F61
 - 167) Jensen AM, Norregaard R, Topcu SO, Frokiaer J, Pedersen M. Oxygen tension correlates with regional blood flow in obstructed rat kidney. *Journal of Experimental Biology.* 2009; 212:3156–3163. [PubMed: 19749109]
 - 168) Siegel N, Feldman R, Lytton B, Hayslett J, Kashgarian M. Renal cortical blood flow distribution in obstructive nephropathy in rats. *Circulation Research.* 1977; 40:379–384. [PubMed: 844151]
 - 169) Wahlberg JAN, Karlberg L, Persson AEG. Total and regional renal blood flow during complete unilateral ureteral obstruction. *Acta Physiologica Scandinavica.* 1984; 121:111–118. [PubMed: 6475542]
 - 170) Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006; 2:80–91. [PubMed: 16932399]
 - 171) Rasmussen HH, and Ibels LS. 1982. Acute renal failure. Multivariate analysis of causes and risk factors. *Am J Med* 73:211-218
 - 172) Selcuk NY, Odabas AR, Cetinkaya R, Tonbul HZ, and San A. 2000. Frequency and outcome of patients with acute renal failure have more causes than one in etiology. *Ren Fail* 22:459-464
 - 173) McMurray SD, Luft FC, Maxwell DR, Hamburger RJ, Furry D, Szwed JJ, Lavelle KJ, and Kleit SA. 1978. Prevailing patterns and predictor variables in patients with acute tubular necrosis. *Arch Intern Med* 138:950-955.
 - 174) Parikh CR, Devrajan P. New Biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:166-71
 - 175) Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers. *Contrib Nephrol* 2007;156:213-9
 - 176) Başak Koluman, Ülver Derici Yoğun bakım ünitesinde akut böbrek yetmezliği ve tedavi yöntemleri *Genel Tıp Derg* 2009;19(4): 197-202

- 177) Mehmet Halis Tanrıverdi , Filiz Karadağ Akut Böbrek Yetersizliği Konuralp Tıp Dergisi 2010;2(1):46-52
- 178) John Harty Prevention and Management of Acute Kidney Injury Ulster Med J 2014;83(3):149-157
- 179) Hinds CJ, Watson JD. Intensive Care: A Concise Textbook. 3rd edition. Saunders Ltd; 2008. ISBN: 978-0-7020259-6-9. pp. 287–288; Crush Injuries.
- 180) Brady HR, Clarkson MR, Lieberthal W. Acute Renal Failure. In: Brenner BM, ed. Brenner & Rector's The Kidney, 7th ed. W.B. Saunders, 2004; 1215-1270.
- 181) Lameire N, Biesen VW, Vanholder R. Epidemyology, Clinical evaluation, and prevention of acute renal failure. In Feehally J, Floege J, Johnson RJ ed. Comprehensive Clinical Nephrology. Philadelphia: Mosby, 2007: 979-1000.
- 182) Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. Lancet 1995; 346:1533-1540
- 183) Horoz M, Özgür Ö. Akut Böbrek Yetmezliği. Harran Üniv Tıp Fak Dergisi 2004: 1(3): 48-63
- 184) Talbot, S. (2008). Acute renal failure. In P.Jevon, B. Ewens, & M. Humphreys (Eds.), Nursing medical emergency patients (pp. 199-229). United Kingdom: John Wiley & Sons.
- 185) Laurent Brochard, Fekri Abroug, Matthew Brenner, Alain F. Broccard, Robert L. Danner, Miquel Ferrer, et al. Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient An International Consensus Conference in Intensive Care Medicine American Journal of Respiratory and Critical Care medicine Vol 81 2010
- 186) Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc 2003; 78: 1471-8.
- 187) Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: Independent risk factor for long term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. Diabetes Care 1999; 22: 1827-31.
- 188) Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AB. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with nondiagnosed diabetes J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 978-82.
- 189) Berghe GH, Wilmer A, Hermans G; Meersseman W, Wouters P J, Milants I et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. N Engl J Med 2006; 354: 449-61.

- 190) Berghe GH, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M.
Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67
- 191) Hansen J, Thomas T, Mueller-Ziehm J, Worthman W, Kleine Behrens E-M.
Management of Diabetes mellitus and hospital related hyperglycemia in patients of medical ICU, with the use of two "Down to Earth" protocols: a feasibility study.
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2007; 115: 577-83
- 192) Justin Parekh, Claus U. Niemann, Kim Dang, Ryutaro Hirose,*Intraoperative Hyperglycemia Augments Ischemia Reperfusion Injury in Renal Transplantation: A Prospective Study
- 193) Jong Wook Song Jae Kwang Shim, Kyung Jong Yoo, Se Young Oh Young Lan Kwak
Impact of intraoperative hyperglycaemia on renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass
Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 17 (2013) 473–478
- 194) Dungan KM, Braithwaite SS, Fraser JC. Stress Hyperglycemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807.
- 195) Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin, and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004; 30: 748-56.
- 196) Berghe G Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients. *Endocr Pract* 2004; 2: 17-20.
- 197) Fahy BG; Sheehy AM. Coursin DB Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37: 1769-76.
- 198) Lt Col R Pakhetra, Col MK Garg, Air Mshl KM Suryanarayana Management of Hyperglycemia in Critical Illness : Review of Targets and Strategies , *MJAFI* 2011;67 : 5357
- 199) Wexler DJ, Cagliero E. Inpatient diabetes management in non ICU settings: Evidence and strategies. *Current Diabetes Reviews* 2007; 3: 239-43.
- 200) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
- 201) Sherif Hafez, Maha Coucha, Askiel Bruno, Susan C. Fagan, Adviye Ergul
Hyperglycemia, Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Therapy
Transl Stroke Res. 2014 August ; 5(4): 442–453. doi:10.1007/s12975-014-0336-z

- 202) Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycemia an independent predictor of poor outcome after stroke? Result of a long term follow up study? *BMJ* 1997; 315: 1303-6.
- 203) Bruno A, Biller J, Adams Jr HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, Hansen MD. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. *Neurology* 1999; 52: 280-4.
- 204) Demdhu AM, Morgenstern LB, Krieger DW et al. Serum glucose levels and diabetes predicts tissue plasminogen related intracerebral haemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 34-9.
- 205) Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426 –2432.
- 206) Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Cartledge NE et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6(5):397-406.
- 207) Yong M, Kaste M. Dynamic of Hyperglycemia as a Predictor of Stroke Outcome in the ECASS II Trial. *Stroke* 2008; 39(10):2749-2755.
- 208) Allport L, Baird T, Butcher K, MacGregor L, Prosser J, Colman P et al. Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1839-1844.
- 209) Perttu J. Lindsberg, MD, PhD; Risto O. Roine, MD, PhD Hyperglycemia in Acute Stroke 2004;35:363-364 *Stroke*.
- 210) Song E-C, Chu K, Jeong S-W, Jung K-H, Kim S-H, Kim M, Yoon B-W. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:2215–2220
- 211) Lindsberg PJ, Kaste M. Thrombolysis for ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:73– 80
- 212) Lindsberg PJ, Soinne L, Roine RO, Salonen O, Tatlisumak T, Kallela M, Häppölä O, Tiainen M, Haapaniemi E, Kuisma M, Kaste M. Community-based thrombolytic therapy of acute ischemic stroke in Helsinki. *Stroke*. 2003;34:1443–1449.
- 213) Bruno A, Levine SR, Frankel MR, Brott TG, Kwiatkowski TG, Fineberg SE,

- and the NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002;59:669 – 674
- 214) Alvarez-Sabin J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke*. 2003;34:1235–1241
- 215) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Vol 2 | Supplement 1 | March 2012
- 216) Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al: Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2005;366:1773-1783.
- 217) O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST: Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- 218) Sherif Hafez, Maha Coucha, Askiel Bruno, Susan C. Fagan, Adviye Ergul Hyperglycemia, Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Therapy *Transl Stroke Res*. 2014 August ; 5(4): 442–453. doi:10.1007/s12975-014-0336-z
- 219) T. Z. Ali, I. Khan, W. Simpson et al., “Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 18, no. 4, pp. 1292–1298, 2007.
- 220) O. Liangos, R. Wald, J. W. O'Bell, L. Price, B. J. Pereira, and B. L. Jaber, "Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey," *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 1, no. 1, pp. 43–51, 2006.
- 221) Michael L. Bentley, Howard L. Corwin, Joseph Dasta, Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: Recognition and prevention strategies (*Crit Care Med* 2010;38[Suppl.]:S169–S174)
- 222) Shacham Y, Gal-Oz , Leshem-Rubinow , Arbel Y , Keren G, Roth A, Steinvil A Admission Glucose Levels and the Risk of Acute Kidney Injury in Nondiabetic ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.

- 223) Maristela Bohlke , Laura Madeira, Tulio Reichert, Ana Carolina Brochado Geist, Pedro Funari Pereira, Helena Rotta Pereira, et al Hyperglycemia is an independent predictor of in-hospital mortality in critically ill patients with acute kidney injury-a cohort study *Journal of Epidemiological Research* 2016, Vol. 2, No. 1
- 224) Noriaki Moriyama, MD; Masaharu Ishihara, MD, PhD; Teruo Noguchi, MD, PhD; Michio Nakanishi, MD, PhD; Tetsuo Arakawa, MD; Yasuhide Asaumi, Admission Hyperglycemia Is an Independent Predictor of Acute Kidney Injury in Patients With Acute Myocardial Infarction *Circulation Journal* Official Journal of the Japanese Circulation Society (Circ J 2014; 78: 1475 – 148
- 225) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr. Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947. [PubMed: 23370205
- 226) Carole Ichai, Jean-Charles Preiser, International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients *Critical Care* 2010, 14:R166
- 227) 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

ONAY

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES

363

KARAR

Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Dr. Melike Elif ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. M. Ufuk ALUÇLU araştırmacılar tarafından planlanan "Akut İnme tanısıyla yoğun bakıma kabul edilen hastalarda başvuru anındaki hipergliseminin akut böbrek yetmezliği gelişimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir.

Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.

DECISION

The project titled as "Evaluation of the effects of admission hyperglycemia on the development of acute kidney injury in patients admitted to the critical care unit with diagnosis of of acute stroke" planned Ali Kemal KADİROĞLU, Melike Elif ÇELİK, Yaşar YILDIRIM, Zülfikar YILMAZ, Ali Veysel KARA, M. Emin YILMAZ, M. Ufuk ALUÇLU has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.

Oturum No (Meeting number) :

Tarih (Date): 14.05.2015

Saat (Hour): 13:00-15:00

KURUL BAŞKANI (CHIEF)

Prof. Dr. Aydın ECE

KURUL ÜYELERİ / MEMBERS

	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Aydın ECE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Çocuk Sağlığı ve Hast.	
2	Yrd. Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyokimya	
3	Prof. Dr.	Süleyman GÖREN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Adli Tıp	
4	Yrd. Doç. Dr.	İlker KELLE	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
5	Doç. Dr.	A. Çetin TANRIKULU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Göğüs Hast.	
6	Doç. Dr.	Abdullah BÖYÜK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
7	Yrd. Doç. Dr.	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Doç. Dr.	Uğur FIRAT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Patoloji	
9	Doç. Dr.	Orhan ATEŞ	Dicle Üniversitesi İlahiyat Fakültesi	Temel İslam Bilimleri	
10	Doç. Dr.	Mehmet Uğur ÇEVİK	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Nöroloji	
11	Avukat	Şahhanım KAPLAN	Dicle Üniversitesi Hastaneleri Başhekimlik	Avukat	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon: +90.412 . 248 80 01-16/4631 Faks: +90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com