



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
ACİL TIP KLİNİğİ

HİPEROSMOLAR DURUMLARDA BEYİN OKSİJENASYONUNUN
NEAR INFRARED SPECTROSCOPY(NIRS) İLE
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Edip Burak Karaaslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOğLU
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

ACİL TIP KLİNİğİ

HİPEROSMOLAR DURUMLARDA BEYİN OKSİJENASYONUNUN
NEAR INFRARED SPECTROSCOPY(NIRS) İLE
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Edip Burak Karaaslan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan yol gösteren, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, büyük emekleri bulunan kıymetli hocam Prof. Dr. Asım KALKAN'a

Uzmanlık eğitimim boyunca önerilerinden faydalandığım, ne zaman ihtiyacım olsa yardımlarını ve fikirlerini hiçbir zaman esirgemeyen, ellerini her an omzumda hissettiğim sayın hocalarım Doç. Dr. Öner BOZAN'a, Doç. Dr. Şeref Emre ATİŞ'e, Doç. Dr. Bora ÇEKMEN'e,

Asistanlığım boyunca tüm zorlu süreçlerde her adımımı beraber attığım, gece gündüz demeden her dakika yanımda olan, desteğini gönülden hissettiren arkadaşlarım Uz. Dr. Mehmet Esat Ferhatlar'a, Uz. Dr. Mücahit Şentürk'e,

Eğitimimiz süresince tecrübelerinden yararlandığımız değerli uzman abi ve ablalarım,

Bu zorlu şartlarda omuz omuza beraber çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma,

Acil Tıp Kliniğimizde görev yapan çok değerli hemşire arkadaşlarıma, sekreterlerimize, güvenlik görevlilerimize, temizlik personellerimize ve hasta karşılama personellerimize,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan beni yetiştiren ve bugünlere getiren, üzerimde sonsuz emekleri bulunan, sürekli dualarında olmanın huzurunu yaşatan canım annem ve babama,

Varlığını her zaman arkamda hissetmenin huzur ve güven verdiği, eğitim ve meslek hayatımda hep destek olan, yol gösteren sevgili abim Dr. Enes Karaaslan'a,

Ve üzerimde emeği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma

Çok teşekkür ediyorum, saygı ve minnetlerimi sunuyorum.

Dr. Edip Burak Karaaslan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
SİMGELER VE KISALTMALAR	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARI VE OSMOLARİTE.....	2
2.1.2. Hücre Dışı Sıvı.....	3
2.2. SEREBRAL DOLAŞIM	6
2.2.1. Serebral Kan Akışının Kontrolü	7
2.3. NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)	9
2.4. HİPERGLİSEMİ	11
2.4.1. Patofizyoloji	12
2.5. HİPERNATREMİ	15
2.5.1. Net Su Kaybıyla	16
2.5.2. Öykü ve Fizik Muayene	17
2.6. ÜREMİ	19
2.6.1. Böbrek Tarafından Atılan ve Üremide Tutulan Maddeler	22
2.6.2. Diyaliz Yoluyla Solütlerin Eliminasyonu	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE PLANLANMASI	24
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI.....	25
3.3. ETİK KURUL ONAYI	25
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ.....	38
KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

BUN	: Kan Üre Azotu
CBC	: Tam Kan Sayımı
CPR	: Kardiyopulmoner resüsitasyon
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
GKS	: Glaskow Koma Skalası
HDS	: Hücre Dışı Sıvı
HHb	: De oksihemoglobin
HHS	: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HİS	: Hücre İçi Sıvı
NIRS	: Near Infrared Spectroscopy
NA	: Sodyum
O₂Hb	: Oksihemoglobin
OSM	: Osmol
pCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
rScO₂	: Rejyonel (Bölgesel) Serebral Oksijen Satürasyonu
SO₂	: Oksijen Satürasyonu
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TA	: Tansiyon
TVS	: Total Vücut Sıvısı

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Şekil 1. Hiperosmolariteye sebep olan tanılar	30
Tablo 1. Üremi sebebiyle oluşan klinik bulgular	20
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	24
Tablo 3. Çalışmaya Katılanların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	28
Tablo 4. Çalışmaya Katılanların Kan Laboratuvar ve Vital Bulguları.....	29
Tablo 5. rScO ₂ Değişimi, Osmolarite Değişimi Arasında İlişki	30
Tablo 6. İlk rScO ₂ ve Osmolarite ile Lab. Bulguları Arasındaki İlişki	31
Tablo 7. Son rScO ₂ ve osmolarite ile Lab. bulguları arasındaki ilişki	31
Tablo 8. NIRS Değişim (Δ rScO ₂) Grupları Arasında Kan Laboratuvar Bulguları ve Vital Bulguların Karşılaştırılması	32
Tablo 9. NIRS Değişim (Δ rScO ₂) Grupları Arasında Kan Laboratuvar Bulguları ve Vital Bulguların Karşılaştırılması	33
Tablo 10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerin Karşılaştırılması	34

ÖZET

Amaç: Beyinde osmotik dehidratasyona yol açan hiperosmolar durumlar çeşitli nörolojik semptomlara sebep olmaktadır. Patofizyolojik değişiklikler sonucu bilinç bozukluğu, nöbet ve koma gibi nörolojik bulgular meydana gelmektedir. Plazma osmolaritesinin arttığı çeşitli hastalıklarda beyin kan akımı ve dolaşımı bozulmaktadır. Bu çalışmanın amacı noninvaziv bir ölçüm yöntemi olan NIRS (Near Infrared Spectroscopy) ile beyin oksijenasyonu değişimi değerlendirilerek, hiperosmolariteye sebep olan hastalıkların tedavi ve takibi sırasında monitörizasyon yöntemi olarak faydasını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Yetişkin acil servise çeşitli şikayetlerle başvurmuş ve tetkikleri sonucu kan serum osmolaritesi yüksek saptanan hastalar incelendi. Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan çalışmaya, örneklem büyüklüğü analizi sonrası 58 hasta dahil edildi. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $53,53 \pm 19,74$ yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılanların %62,07'si kadın ve %37,93'ü erkektir. rScO₂ değişim değerleri ile ilk Osmolarite, son Osmolarite ve Δ Osmolarite değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Tedavi öncesi rScO₂ değerleri ile tedavi sonrası rScO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p = 0,337$).

Sonuç: Yüksek serum osmolaritesine sahip hastaların, serum osmolaritesinin düşürülerek tedavi edilmesinin beyin oksijenasyonuna etkisi olmadığını bulduk. Tedavi öncesi ve sonrası frontal rScO₂ ölçümleri ve osmolarite değişimi (Δ Osmolarite) ile frontal rScO₂ değişimi (Δ rScO₂) arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Anahtar Kelimeler: NIRS, Near Infrared Spectroscopy, Hiperosmolarite, Serebral Dolaşım, Beyin Oksijenasyonu, Serebral Oksijenasyon

ABSTRACT

AIM: Hyperosmolar states that lead to osmotic dehydration in the brain cause various neurological symptoms. As a result of pathophysiological changes, neurological findings such as impaired consciousness, seizures and coma occur. In various diseases in which plasma osmolarity increases, cerebral blood flow and circulation are impaired. The aim of this study is to evaluate the change in brain oxygenation with NIRS (Near Infrared Spectroscopy), which is a non-invasive measurement method, and to evaluate its usefulness as a monitoring method during the treatment and follow-up of diseases that cause hyperosmolarity.

Materials and Methods: Patients who were admitted to the emergency department with various complaints and whose blood serum osmolarity was found to be high as a result of the tests were examined. After the sample size analysis, 58 patients were included in the prospective and observational study. SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients included in the study was 53.53 ± 19.74 years. 62.07% of the participants in the study were female and 37.93% were male. No significant correlation was found between rScO₂ change values and first Osmolarity, final Osmolarity and Δ Osmolarity values ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between pre-treatment rScO₂ values and post-treatment rScO₂ values ($p = 0.337$).

Conclusion: We found that treating patients with high serum osmolarity by lowering the serum osmolarity had no effect on brain oxygenation. We did not find a significant relationship between frontal rScO₂ measurements and osmolarity change (Δ Osmolarity) and frontal rScO₂ change (Δ rScO₂) before and after treatment.

Keywords: NIRS, Near Infrared Spectroscopy, Hyperosmolarity, Cerebral Circulation, Brain Oxygenation, Cerebral Oxygenation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serum (veya plazma) osmolaritesi, plazmadaki farklı çözünenlerin konsantrasyonları (mmol / L cinsinden) ile belirlenir. Çoğu bireyde osmolariteyi belirleyen, bu değeri önemli ölçüde etkileyecek kadar yüksek konsantrasyonda bulunan, sodyum tuzları (esas olarak klorür ve bikarbonat), glikoz ve üredir. Serum osmolaritesi $2 \times [\text{Na (mmol/L)}] + \text{glukoz (mg/dL)}/18 + \text{BUN (mg/dL)}/2.8$ formülü ile hesaplanır (1,2). Kan serum osmolaritesi normal değeri 275-295 mOsm/kg arasındadır (1). Bu seviyenin üzerindeki değerler için hiperosmolar terimi kullanılır. Beyinde osmotik dehidratasyona yol açan hiperosmolar durumlar çeşitli nörolojik semptomlara sebep olmaktadır. Patofizyolojik değişiklikler sonucu bilinç bozukluğu, nöbet ve koma gibi nörolojik bulgular meydana gelmektedir. Plazma osmolaritesinin arttığı dehidratasyon, hiperglisemi, hipernatremi, üremi, diabetes mellitus, diyabetik ketoasidoz ve böbrek yetersizliği gibi hastalıklarda beyin kan akımı ve dolaşımı bozulmaktadır. Metabolik bozuklukların beyin kan akımını değiştirdiğine dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır (3–5). Bu metabolik bozukluklara cevap olarak beyin, kan akımını ve kan volümü artırır. Akut dönemde artan kan akımı, vazokonstrüksiyona ve periferik vasküler rezistansa sebep olur. Akut metabolik değişikliklerin sonucu beyin oksijenasyonun bozulup bozulmadığını değerlendiren yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Beynin oksijenasyonunun değişimini değerlendirebilmek için noninvaziv bir yöntem olan near infrared spectroscopy (NIRS) birçok çalışmada kullanılmıştır (6–8). NIRS beyin ve doku oksijenasyonunu ölçer. Bu yöntemde, probalar yardımıyla dokudaki oksijen ve deoksi hemoglobin miktarı ölçülür ve sonuçta doku oksijenasyon değeri oluşturulur. Bu değer sağlıklı insanlarda %60-85 arasındadır. Bu yöntem günümüzde acil servis ve yoğun bakımlarda beyin, kalp gibi solid organ oksijenasyonu değerlendirmede, resüsitasyonda kullanılmaktadır. Hiperosmolar durumlarda beyin oksijenasyonun azalacağını ve tedavi ile düzeltildikten sonra oksijenasyonun artacağını düşünüyoruz. Bu çalışmanın amacı noninvaziv bir ölçüm yöntemi olan NIRS (Near Infrared Spectroscopy) ile beyin oksijenasyonu değişimi değerlendirilerek, hiperosmolariteye sebep olan hastalıkların tedavi ve takibi sırasında monitörizasyon yöntemi olarak faydasını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARI VE OSMOLARİTE

Toplam vücut sıvısı (TVS) esas olarak hücre dışı sıvı (HDS) ve hücre içi sıvı (HİS) olmak üzere iki bölmeden oluşur. Hücre dışı sıvı, interstisyel sıvı ve kan plazması olarak ikiye ayrılır. 70 kg yetişkin bir erkekte toplam vücut sıvısı, vücut ağırlığının yaklaşık %60'ı yani yaklaşık 42 litredir. Bu oran yaş, cinsiyet ve vücut yağ oranına göre değişir. Yaşlandıkça toplam vücut ağırlığının, sıvı yüzdesi azalacaktır. Bu azalma kısmen, yaşlanma sonucu genelde vücut ağırlığında artan yağ yüzdesiyle ilişkili olmasından kaynaklanmaktadır, bu da vücuttaki su yüzdesini azaltır (9).

Kadınlar normalde erkeklerle karşılaştırıldığında daha fazla vücut yağ yüzdesine sahip olduklarından, toplam vücut suları vücut ağırlığının ortalama %50'si kadardır. Prematüre ve yeni doğan bebeklerde toplam vücut suyu, vücut ağırlığının %70'i ile %75'i arasında değişir.

Hücre zarı, suya serbestçe geçirgen olduğu halde elektrolitler serbestçe geçemez: hücre dışı sıvısında sodyum tuzları, klorür ve bikarbonat, hücre içi sıvıda ise potasyum tuzları ve büyük moleküllü organik fosfatlar ana bileşenlerdir. Hücre dışı sıvı miktarı yaşlanma ile azalır. Sağlıklı yetişkinlerde, HDS hacmi TVS'nin yaklaşık %30 ile %40'ını oluşturur ve hacim sodyum ve su miktarları ile belirlenir. Hücre dışı sıvı hacmi esas olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemi tarafından sodyum atılımı engellenerek ve natriüretik peptid salgısı ile sodyum atılımı artırılarak düzenlenir (10).

Transselüler sıvı olarak adlandırılan başka bir küçük sıvı bölmesi de vardır. Bu bölme sinoviyal, peritoneal, perikardiyal, göz içi boşluklardaki sıvı ve beyin omurilik sıvısını içerir. Genellikle özel bir hücre dışı sıvı türü olarak kabul edilir, ancak bazı durumlarda bileşimi plazma veya interstisyel sıvınıninkinden belirgin şekilde farklı olabilir. Tüm transselüler sıvılar birlikte yaklaşık 1 ila 2 litre oluşturur (10,11).

2.1.1. Hücre İçi Sıvı

Vücuttaki 42 litre sıvının yaklaşık 28 litresi trilyonlarca hücrenin içindedir ve toplu olarak hücre içi sıvı olarak adlandırılır. Hücre içi sıvı, tüm vücut ağırlığının yaklaşık %40'ını oluşturur (9).

Her hücrenin sıvısı, farklı bileşenlerin kendi karışımını içerir, ancak bu maddelerin konsantrasyonları benzerlik gösterir. Hatta hücre içi sıvılarının bileşimi en ilkel mikroorganizmalardan insanlara kadar dikkate değer ölçüde benzerdir. Bu nedenle, farklı farklı tüm hücrelerin hücre içi sıvısı, birlikte büyük bir sıvı bölmesi olarak kabul edilir (11).

2.1.2. Hücre Dışı Sıvı

Hücrelerin dışındaki tüm sıvılara toplu olarak hücre dışı sıvı denir. Bu sıvılar birlikte vücut ağırlığının yaklaşık %20'sini veya 70 kg'lık bir erkekte yaklaşık 14 litreyi oluşturur. Hücre dışı sıvının en büyük iki bölmesi, HDS'nin dörtte üçünden (11 litre) fazlasını oluşturan interstisyel sıvı ve hücre dışı sıvının yaklaşık dörtte birini (yaklaşık 3L) oluşturan plazmadır. Plazma, kanın hücresel olmayan kısmıdır; kapiller membranların gözenekleri aracılığıyla interstisyel sıvı ile sürekli madde alışverişi olur. Bu gözenekler, proteinler hariç, hücre dışı sıvıdaki hemen hemen tüm çözünen maddelere karşı oldukça geçirgendir. Bu nedenle, hücre dışı sıvılar sürekli olarak karışır ve plazmada daha yüksek bir konsantrasyona sahip olan proteinler dışında, plazma ile interstisyel sıvılar yaklaşık olarak aynı bileşime sahiptir (11).

2.1.3. Kan Volümü

Kan, hücre dışı sıvıyı (plazmadaki sıvı) ve hücre içi sıvıyı (kırmızı kan hücrelerindeki sıvı) içerir. Bununla birlikte, kan, dolaşım sistemi olarak adlandırılan kendine ait bir odacık içinde bulunduğu için ayrı bir sıvı bölmesi olarak kabul edilir. Kan hacmi özellikle kardiyovasküler dinamiklerin kontrolünde önemlidir.

Yetişkinlerin ortalama kan hacmi, vücut ağırlığının yaklaşık %7'si veya yaklaşık 5 litredir. Kanın yaklaşık %60'ı plazma ve %40'ı kırmızı kan hücreleridir,

ancak bu yüzdeler cinsiyete, kiloya ve diğer faktörlere bağlı olarak farklı kişilerde önemli ölçüde değişebilir (12).

2.1.4. Sıvı Değişimi ve Osmotik Denge

Hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasındaki sıvının dağılımı esas olarak hücre zarı boyunca hareket eden küçük çözünen moleküllerin osmotik etkisiyle belirlenir (özellikle sodyum klorür ve diğer elektrolitler). Bunun nedeni, hücre zarlarının suya karşı oldukça geçirgen olması, ancak sodyum ve klorür gibi küçük iyonlara karşı görece daha az geçirgen olmasıdır. Bu nedenle, su hücre zarı boyunca hızla hareket eder ve hücre içi sıvı, hücre dışı sıvı ile izotonik kalır (10).

2.1.5. Osmoz ve Osmotik Basınc

Hücre zarları çoğu çözünen maddeye karşı daha az geçirgen, ancak suya karşı oldukça geçirgendir. Hücre zarının bir tarafında daha yüksek bir çözünen konsantrasyonu olduğunda, su zar boyunca bu yüksek konsantrasyonlu bölgeye doğru yayılır. Bu nedenle, hücre dışı sıvıya sodyum klorür gibi bir çözünen madde eklenirse, su hücre dışı sıvıya doğru, hücre zarının her iki tarafındaki su konsantrasyonu eşit oluncaya kadar hızla difüze olur. Tam tersi bir senaryoda sodyum klorür gibi bir çözünen hücre dışı sıvıdan çıkarılırsa, su hücre dışı sıvıdan hücrelerin içerisine yayılır.

2.1.6. Osmolarite ve Osmolalite

Bir çözeltinin osmolal konsantrasyonu, kilogram su başına osmol olarak ifade edildiğinde osmolalite olarak adlandırılır; çözeltinin litresi başına osmol olarak ifade edildiğinde osmolarite olarak adlandırılır. Vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde, bu iki terim neredeyse eş anlamlı olarak kullanılabilir çünkü farklar küçük olduğu için düzeltme gerekmez. Klinik olarak kullanılan hesaplamaların çoğu osmolariteye dayalıdır ve kilogram çözücü (molal) yerine litre solüsyon (molar) başına ölçülür (2,3). Bir çözeltinin ozmolalitesi, çözeltideki toplam parçacık sayısının bir ölçüsüdür. Bir çözeltinin ozmolalitesi tüm çözünenlerin molal konsantrasyonlarıyla doğrudan ilişkilidir. Osmometre ozmolaliteyi ölçer. Polar olmayan çözünenler için 1 mol, 1 Osm'ye eşdeğerdir. İki iyonlu tuzlar için 1 mol, 2 Osm verir.

2.1.6.1. Vücut Sıvılarının Osmolaritesi

İnterstisyel sıvının ve plazmanın toplam osmolaritesinin yaklaşık %80'i sodyum ve klorür iyonlarından kaynaklanırken, hücre içi sıvı için osmolaritenin neredeyse yarısı potasyum iyonlarından kaynaklanır ve geri kalanı diğer birçok hücre içi madde arasında paylaşılır.

Plazma osmolaritesi, interstisyel ve hücre içi sıvılardan yaklaşık 1 mOsm/L daha fazladır. Plazma ve interstisyel sıvı arasındaki bu farkın sebebi, yaklaşık 20 mm Hg basınç farkı sağlayan plazma proteinlerinin osmotik etkisidir.

Serum osmolalitesi, klorür, sodyum (Na), proteinler, lipitler, alkoller, bikarbonat ve glukoz gibi kan kimyasallarının konsantrasyonundan etkilenir. Kan üre azotu (BUN) ölçümü, serum osmolalitesini hesaplamak için önemlidir. Serum osmolalitesi 275–295 mOsm/kg aralığında ise normal kabul edilir. (1) Düşük ve yüksek osmolalite bölmeleri arasındaki zar su geçirgen olduğunda, su düşük osmolalite bölmesinden yüksek osmolalite bölmesine geçer. Plazma ve hücre içi bölmeler arasındaki su taşınmasının yönü, iki ortamın nispi osmolaliteleri tarafından belirlenir. Homeostaziye ulaşmak için sıvı, örneğin hücre biraz hiperozmolar bir çözelti içindeyse, hücreden oldukça konsantre olan diğer bölmeye doğru hareket edecektir (9).

Serum osmolalitesi = $2 [\text{Na (mmol/L)}] + \text{glukoz (mg/dL)}/18 + \text{BUN (mg/dL)}/2.8$ formülü kullanılarak hesaplanır (1,2).

Çözeltiler, hücrelerin hacmini değiştirme yeteneklerine göre izotonik, hipotonik veya hipertonic olarak sınıflandırılır. Çözünen maddeler bir hücre zarından geçebilsin ya da geçemesin, osmolaritesi hücreninki ile aynı ise bir çözeltinin izozmotik olduğu söylenir.

Sırasıyla hiperozmotik ve hipoozmotik çözeltiler, tipik hücre dışı sıvıdan daha yüksek veya daha düşük osmolariteye sahiptir. Hücre içi ve hücre dışı boşluklar arasındaki sıvı hacmindeki geçici değişikliklere üre gibi oldukça geçirgen kimyasallar neden olabilir, ancak kronik kararlı süreçte bu tür moleküllerin konsantrasyonları iki bölmede eşit hale gelir ve hücre içi hacim büyük ölçüde etkilenmez (9,12).

Kısa bir süre içerisinde hücre içi sıvı ve hücre dışı sıvıları arasında ozmotik dengeye oluşur. Sıvının hücre zarı boyunca transfer edilme hızı o kadar yüksektir ki, iki bölme arasındaki ozmolaritelerdeki herhangi bir eşitsizlik genellikle saniyeler içinde veya en fazla dakikalar içinde ortadan kaldırılır. Su, hücre zarından hızlı bir şekilde geçebilse de bu her zaman vücudun iç ve hücre dışı bölümlerinin aynı sürede dengeye ulaşacağını göstermez. Bunun nedeni, alınan sıvıların çoğunun hemen emilmemesi, bunun yerine ozmotik dengeyi sağlamak için dolaşım ile tüm dokulara taşınmasının gerekmesidir. Su tükettikten sonra, vücudunuzun her yerde ozmotik dengeye ulaşması yaklaşık 30 dakikaya ihtiyaç duyacaktır (10).

İzotonik salin hücre dışı sıvıya verildiğinde hücre dışı sıvının ozmolaritesi değişmez. Ana sonuç, hücre dışı sıvının şişmesidir. Hücre zarı, pratik olarak sodyum klorüre karşı geçirimsizmiş gibi davranır, bu nedenle çoğu hücre dışı sıvıda kalır.

Hücre dışı sıvının ozmolaritesinin artırılmasıyla, hipertonic bir çözelti iv verildiğinde olduğu gibi, su hücrelerden hücre dışı boşluğa çekilir. Ozmotik denge, sıvı hücrelerden hücre dışı boşluğa yayıldığında ve ilave sodyum klorürün neredeyse tamamı hücre dışı bölmede kaldığında sağlanmış olur. Sonuç hem hücre içi hem de hücre dışı boşluklarda ozmolaritede bir artış ve ayrıca hücre dışı hacimde (enjekte edilen sıvı miktarından daha büyük) net bir artıştır.

Hücre dışı boşluğa hipotonik bir çözeltinin verilmesiyle, hücre dışı sıvının ozmolaritesi azaltılır ve hücre dışı suyun bir kısmı hücrelere geçerek hücre içi ve hücre dışı boşlukların ozmolaritesini dengeye getirir. Hipotonik sıvının enjeksiyonu hem hücre içi hem de hücre dışı hacimleri yükseltir, ancak hücre içi hacim daha dramatik bir şekilde artar (11).

2.2. SEREBRAL DOLAŞIM

Her iki karotid arter ve vertebrali arter, beyne kan sağlayan kafa tabanına yakın Willis çemberini oluşturmak için birleşir. Willis poligonunda çıkan arterler beynin yüzeyi üzerinde hareket eder, penetran arterlere ve arteriyollere uzanan pial arterleri oluşturur. Penetran damarlar beyin dokusundan subaraknoid boşluğun bir uzantısı olan Virchow-Robin boşluğu ile ayrılır. Penetran damarlar beyin dokusuna doğru iner ve intraserebral arteriyolları doğurur; bunlar sonunda kan ve dokular arasında O₂,

karbondioksit (CO₂) ve metabolitlerin değiş tokuşunun yapıldığı kılcal damarlara ayrılır (13).

2.2.1. Serebral Kan Akışının Kontrolü

Yetişkinlerde normal serebral kan akışı 50 ile 65 ml/100 g beyin dokusu/dakika arasındadır. Bu, tüm beyin için yaklaşık 750 ila 900 ml/dk'dır. Beyin vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur, ancak istirahat kalp debisinin %15'ini kullanır (14).

Diğer dokuların çoğuna benzer şekilde, serebral kan akışı doku metabolizması ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Birkaç metabolik faktörün serebral kan akışının düzenlenmesine katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Bunlar CO₂ konsantrasyonu, hidrojen iyonu konsantrasyonu, O₂ konsantrasyonu ve astrositler tarafından salınan maddeler ile düzenlenen bölgesel kan akışıdır.

CO₂ ve H⁺ konsantrasyonu fazlalıkları serebral kan akışını arttırır. Beyni perfüze eden arteriyel kandaki karbondioksit konsantrasyonundaki bir artış, beyin kan akışını önemli ölçüde artırır (15). CO₂'nin vücut sıvılarındaki suyla birleşerek daha sonra H⁺ oluşturmak üzere ayrışan karbonik asit üreterek serebral kan akışını arttırdığı varsayılmaktadır. H⁺ daha sonra serebral arterlerin dilatasyonunu indükler, dilatasyon H⁺ konsantrasyonundaki normal kan akış sınırının kabaca iki katına kadar olan artışla hemen hemen doğru orantılıdır.

Beyin dokusunun asitliğini ve dolayısıyla H⁺ konsantrasyonunu yükselten diğer kimyasallar da beyin kan akışını arttıracaktır. Bu kategoriye laktik asit, piruvik asit ve doku metabolizması tarafından üretilen diğer asidik moleküller dahildir (10).

Beyin kan akışı birkaç yolla düzenlenir. Bu CO₂ ve H⁺ gibi asitlerin varlığı, oksijen eksikliği ve astrositlerden salınan/atılan maddeler ile olur. H⁺ konsantrasyonunda meydana gelen bir artış nöronal aktiviteyi belirgin şekilde inhibe eder. Bu artışın sonucunda, CO₂ ve diğer asit oluşturucuları atabilmek için beyin dokusu kan akışında artış olur. Asitlerin ortadan kaldırılmasıyla beyindeki hücre içi ve dışı sıvılarda denge sağlanır ve nöronal aktivitenin korunması sağlanmış olur.

Beyin dokusunda normal yoğunlukta bir aktivite sırasında yaklaşık olarak 3,5 (±0.2) ml O₂/100 g beyin dokusu/dakika oksijen tüketimi olur. Mevcut beyin kan akışı oksijen sağlamada yetersiz kaldığı zaman anında gelişen vazodilatasyon ile kan akışı

artışı sağlanır. Böylece oksijen tranferi yeterli boyutlara ulaştırılmış olur. Burdaki düzenleyici sistem beyinde olduğu gibi aynı şekilde koroner arterlerde, iskelet kasında ve vücudun diğer çoğu bölgesinde de vardır. Beyin dokusunda normal oksijen basıncı 35- 40 mm Hg'dır. 30 mm Hg altında bir değerde beyin kan akışında hızla artış meydana gelir. Bu düzenleme beyinde oksijen basıncının 20 mm Hg gibi koma gibi ağır tablolara yol açacak düzeylere düşmesini engeller (10).

Astrositler yıldız şeklinde, merkezi sinir sistemindeki kan damarlarını çevrelemiş, nöronları koruyan ve destekleyen hücrelerdir. Bu nöronal olmayan hücrelerin kan damarları ile olan çoklu projektif temasları sayesinde nörovasküler bir iletişim ağı kurulmuş olur. Sinaptik glutamat salınımı nöronal NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörlerini aktive ederek astrositlerde Ca^{2+} 'nın hücre içine girmesine ve nitrik oksit sentazın (nNOS) aktivasyonuna neden olur. Böylece nitrik oksit oluşur ve astrositlere bitişik arteriollerde vazodilatasyon meydana gelir (16). Araşidonik asit metabolitleri, potasyum iyonları, adenozin ve çevre uyarıcı nöronların aktivasyonuna yanıt olarak astrositler tarafından üretilen diğer kimyasalların lokal vazodilatasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (17).

Bir diğer kranial kan akışı düzenleme mekanizması ise serebral otoregülasyondur (14). Arteriyel basınçtaki değişikliklere karşı beyni korur. Günlük aktivite, heyecan, ağır spor veya uyku sırasında arter basıncı önemli ölçüde dalgalanabilir. Serebral kan akımı 60 ve 150 mm Hg arasındaki ortalama arteriyel basınç değerlerinde uygun otoregülasyonu yapabilir ve serebral kan akışını düzeltebilir. Oto regülasyonun bozulması, beyin akımının kontrolünü önemli derecede kan basıncına bağımlı hale getirir (10). Preeklampsi, vasküler disfonksiyon, ateroskleroz, yaşlılık ve kronik hipertansiyon sonucunda serebral kan akımı çeşitli faktörlere bağlı bozulur. Şüphelenilen mekanizma artan kan akımına bağlı vasküler endotelyumun bozulması ve oluşan ödem olabilir (10). Yaşlanma ve hipertansiyon varlığının otoregülasyonu bozduğu ve beyin kan akımının daha yüksek kan basıncına bağımlı olduğunu düşündürmesi sebebiyle bu hastalarda tansiyon regülasyonun yeterli sağlanmadığı belirtilmiştir (14).

Sempatik sinir sisteminin, boyunda bulunan servikal sempatik gangliyonların servikal arterleri innervasyonu ve dolayısıyla beyindeki büyük arterleri etkilemesiyle

beyin dolaşımında etkisi bulunur. Ancak sempatik sinirlerin kesilmesi veya hafif/orta derecede uyarılmasının etkisi minimal düzeyde kalır. Serebral otonöregülasyon sayesinde bu etki minimum düzeyde kalır (10).

Beynin mikro sirkülasyonunu oluşturan kılcal damarların dağılımı metabolik gereksinimlere göre değişir. Gri maddenin metabolik hızı, ak maddeye göre, 4 kat fazla olması sebebiyle burada kılcal damarların yoğunluğu ve kan akış hızı benzer şekilde yaklaşık 4 kat daha yüksektir. Yüksek tansiyonu olan kişilerde beynin kılcal damarlarına giden arteriollerin damar duvarları kalınlaşır. Damarların spazmı sayesinde yüksek basıncın kılcallara iletimi engellenir. Bu mekanizmanın başarısız olmasının sonucu ise beyin dokusuna artan sıvı transüdasyonu ile beyin ödemine, koma ve ölüme ilerleyiştir.

Beyin metabolizması toplam vücut metabolizmasının %15'ine denk gelir. Beyin dokusunun birincil enerji kaynağı glikozdur. Beyinde enerji üretimi aerobik solunumla gerçekleşir. Anaerobik metabolizmanın yokluğu nedeniyle kanda yaklaşık 5-10 saniye süren ani mutlak O₂ yokluğu bilinç kaybına yol açar. Normal koşullarda kılcal damarlarda bulunan glukoz beyin metabolizmasının devam ettirilmesi için yeterlidir. Nöronlarda 2 dakikalık enerji kaynağı olarak glikojen şeklinde depolanabilir. Nöronların hücre içine glikozun taşınması, diğer vücut hücrelerinden farklı olarak, insülin bağımsız olarak gerçekleşir. Bu durum insülin yetersizliği olan diyabet hastaları için hayati bir mekanizmadır ve zihinsel işlev kaybı bu sayede minimuma iner. Bununla birlikte insülin aşırı kullanımı sonrası glukoz nöronlar dışındaki hücrelerin içine hızla girer ve kanda nöronları beslemek için yetersiz düzeyde glikoz kalır. Bu da psikotik bozukluklara, zihinsel işlev bozukluğuna hatta komaya sebep olabilir (14).

2.3. NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS)

Near-infrared spectroscopy (NIRS), beyin ve diğer dokulardaki kan oksijenasyonu ve hemodinamisindeki değişiklikleri ölçmek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir. İlk olarak 1980'lerde tanıtıldı ve o zamandan beri hem araştırma hem de klinik uygulamalar için önemli bir araç haline geldi (18). NIRS'ın ilk gelişimi, yakın kızılötesi ışığın dokuya nüfuz edebildiğinin ve oksijenize/deoksijenize hemoglobin tarafından emilebildiğinin keşfedilmesinden esinlenmiştir.

Araştırmacılar, beyin aktivitesini invaziv olmayan bir şekilde izlemenin bir yolunu sağlayan ve kan oksijenasyon seviyelerindeki değişiklikleri ölçmek için teknikler geliştirmeye başladılar (18). Beyin ve akciğerler gibi dokular, NIRS kullanılarak oksijen saturasyon seviyeleri açısından analiz edilebilir. Dokularda kromofor molekülleri (oksihemoglobin (O₂Hb) ve deoksihemoglobin (HHb), sitokrom-c oksidaz (CCO) ve miyoglobin gibi) tarafından emilen near infrared (yakın kızılötesi, dalga boyu 699-1101nm) ışık miktarını ölçerek NIRS, hücrel oksijenasyon ve metabolizma hakkında fikir verebilir (18).

Serebral oksimetrenin temel eksikliği, beynin oksijen doygunluğunu ölçümü ekstrakraniyal dokulara bağlı yeterli olmayan sinyallerin sebep olduğu sonuçlara dayanmasıdır. Bazı üreticiler, ikincil dedektörlerin bunun olmasını önlemede yardımcı olduğunu keşfetti. Kafa derisi hakkındaki bilgiler daha yakın olan birinci dedektör tarafından sağlanırken, daha derin dokular hakkındaki bilgiler daha uzaktaki ikinci dedektör tarafından sağlanır. Bu nedenle, derin dokudaki bilgileri ile ilk dedektörden toplanan veriler çözümlenerek yeni bir yöntem kullanılmış oldu (19).

NIRS'ın beyin dokusu oksijenasyonunu değerlendirmedeki rolü dolayısıyla yenidoğan bakımı, beyin hasarı ve inme hastaları da dahil olmak üzere birçok alanda kullanılabilir olması önemlidir. NIRS ile kritik hastaların yönetiminde, gerekli serebral oksijenasyonun sürekli ve gerçek zamanlı bir ölçümünü sağlar. Aynı zamanda beyin dokusunun oksijenasyon durumundaki değişiklikleri saptamasını sağlayarak beyin hasarı geliştirme riski taşıyan hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. NIRS'ın kullanıldığı alanlardan biri, bebeklerde serebral kan akışının incelenmesiydi. Araştırmacılar, yaşamın ilk yılında serebral kan akışında meydana gelen gelişimsel değişiklikleri incelemek için NIRS'ı kullandılar ve beyin gelişimi ile işlevi hakkında önemli bilgiler sağladılar (20). İlerleyen yıllarda NIRS, özellikle dikkat, hafıza ve dil işleme gibi görevler sırasında beyin aktivitesindeki değişiklikleri incelemek için bilişsel sinirbilim araştırmalarında giderek daha fazla kullanıldı. NIRS ayrıca klinik ortamlarda, özellikle travmatik beyin hasarı, inme ve diğer durumları olan hastalarda beyin oksijenasyonundaki değişiklikleri izlemek için kullanılmıştır (21,22).

NIRS'ın en önemli avantajlarından biri, invaziv olmayan doğasıdır. NIRS, herhangi bir radyasyon maruziyeti veya kontrast madde kullanımını gerektirmez, bu

da onu beyin dokusu oksijenasyonunu değerlendirmek için güvenli ve uygun maliyetli bir yöntem haline getirir (6). NIRS ayrıca portatiftir ve ameliyathanede, yoğun bakım ünitesinde veya sahada kullanılabilir, bu da onu sağlık profesyonelleri için çok yönlü bir araç haline getirir. Avantajlarına rağmen, NIRS'ın bazı sınırlamaları da vardır. Örneğin, beynin ayrıntılı bir görüntüsünü sağlayamaz ve daha derin beyin yapılarını değil, yalnızca serebral korteksin oksijenlenmesini değerlendirebilir (21).

Kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) sırasında beyin oksijenlenmesini değerlendirmek için yakın kızılötesi spektroskopisi (NIRS) kullanılmıştır. CPR, kalp durması yaşıyan kişilerde normal dolaşımı ve solunumu eski haline getirmek için kullanılan hayat kurtarıcı bir prosedürdür. Bununla birlikte, CPR sırasında kan akışının olmaması beynin oksijenlenmesinin azalmasına yol açarak beyin hasarına veya ölüme neden olabilir. NIRS'ın spontan dolaşımın geri dönüşünü tahmin etmede yararlı bir araç olabileceğini düşünülmektedir (23).

2.4. HİPERGLİSEMİ

Diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperozmolar hiperglisemik durum (HHS) ve diğer diglisemik durumlar acil hekiminin sık karşılaştığı aynı zamanda büyük klinik ve tedavi önemi olan noktalardır. DKA sıklıkla tip 1 diabetes mellitus (T1DM) hastalarında ortaya çıkar, ancak tip 2 diyabetli hastalarında yüksek stres altında da ortaya çıkabilir. Benzer şekilde HHS, T2DM'de daha sık görülürken, T1DM'de de ortaya çıkma ihtimali vardır (24). Diyabetik olmayan hiperglisemi ile acil servise başvuran hastalarda daha yüksek mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkilidir (25). Ancak acil servise başvuran hiperglisemik hastaların çoğunda ne DKA ne de HHS tanısı konulmaz ve başvuranların önemli bir çoğunluğu diyabetlerinden habersizdir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda, aslında diyabetik olanların önemli bir kısmının hastalığından habersiz olduğunu ve yaklaşık yüzde 38'inde de teşhis edilmemiş prediyabet (bozulmuş açlık glukozu) varlığını ortaya koymuştur (26). Belirgin hiperglisemi (rn. rastgele kan şekeri >200 mg/dL) ve poliüri, polidipsi ve noktüri gibi semptomları olan hastalarda tanı için daha fazla teste gerek yoktur. Geriye kalan bireylerde diyabet teşhisi için testin iki ayrı zamanda yapılmasını önerilmektedir (27). Bu gruptaki diyabet ve pre-diyabet şüpheli hastaların teşhisi ayaktan veya yatan hasta servislerinde yapılabilir.

2.4.1. Patofizyoloji

Hem DKA hem de HHS patofizyolojisinde en önemli bulgu, DKA'da ketogenezin eklenmesiyle, hiperglisemi ve dehidratasyondur. Glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi düzenleyici hormonların dolaşımdaki artışıyla bağlantılı oluşan insülin yetmezliği, bu bozuklukların her ikisini de tanımlar (24). Benzer patofizyolojik süreçler, hiperglisemik olmayan akut hastalıklarda meydana gelen hiperglisemiye de açıklayabilir. Bu hormonal mekanizmanın aktivasyonu ve insülinopeni ile glukojenik enzimler (fosfoenol piruvat karboksilaz-PEPCK) aktive olur (28). Akut hipergliseminin etiyolojisinin çokça sebepleri vardır. Artmış oranda glukoneogenez, glikojenoliz ve insülin eksikliği nedeniyle vücut hücreleri (sıklıkla kas ve yağ hücreleri) tarafından glukoz kullanımı azalır. Buna ozmotik diürez ve dehidratasyon eşlik eder. Böylece, glomerüler filtrasyon hızında bir azalma ve glikozun klirensinde meydana gelir, dolayısıyla hiperglisemi şiddetlenir (24). Gecikmiş tedavi hiperglisemik krize neden olur.

DKA vakalarının %15'inden daha fazlası yeni tanı almış T1DM'le ve HHS vakalarının %7-17'si diyabet başlangıcı ile ilişkilidir (29,30). Yetersiz insülin uygulaması ve enfeksiyon, hiperglisemik krizlerin en sık rastlanan presbite edici faktörleri arasındadır. Diğer faktörler arasında ameliyat, travma, gebelik, akut kardiyovasküler olaylar (miyokard enfarktüsü vs.), akut abdominal süreçler (apandisit, pankreatit vs.) ve azalmış su alımı (bozuk susama mekanizması, fiziksel veya nörolojik bozukluklar nedeniyle suya ulaşmada zorluk) bulunur (31). Bir kısım hastalarda tetikleyici bir neden bulunamamıştır.

2.4.2. Acil Serviste Hiperglisemi Yönetimi

Acil servise başvuran hiperglisemik hastalarda tanı konmamış diyabetin tanınması, DKA/HHS varlığının saptanması ve diyabet yönetimi önem arz etmektedir. Hidrasyon, insülin uygulaması ve elektrolit dengesizliklerinin düzeltilmesi, ciddi hiperglisemik durumların tedavisindeki esaslardır.

Hem DKA hem de HHS'nin potansiyel olarak yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle, acil servise hiperglisemi ile gelen hastaların ilk değerlendirilmeleri yapılırken kapsamlı bir muayene gereklidir. Bunlar, yeterli havayolu desteği, uygun

intravenöz (IV) yol, sürekli kardiyak monitörizasyon ve aldığı-çıkarıldığı takibi gibi prosedürleri içerir. Diyabetik bir hastada hiperglisemi etyolojisini belirlemek için hastanın tıbbi geçmişi çok önemlidir. Öyküde en sık, kullanılan ilaçlara (insülin/oral antidiyabetik) uyumsuzluk, ruhsal bozukluklar ve uyuşturucu madde kullanımı saptanır. Prespite eden faktörleri ve hiperglisemi ciddiyetini değerlendirmek için yapılacak tetkikler serum glukoz seviyeleri, hemogloblin A1c, temel bir metabolik panel, arteriyel kan gazı ve serum ketonları, karaciğer enzimleri, tam idrar tahlili, kardiyak enzimler ile tam kan sayımı (CBC) olmalıdır.

Laboratuvar verilerinden; düzeltilmiş sodyum, serum ozmolalitesi, anyon açığı ve dehidratasyon derecesi tedaviyi yönlendirecek en önemli bulgulardır. Terapötik yanıtı göre serum glukoz düzeyi ve elektrolit değerlerinin ölçümü tekrarlanmalıdır (24).

2.4.2.1. Tanı

Serum pH <7.30, bikarbonat <15 mEq/L veya artmış anyon açığı >10mEq/L ya da serum osmolarite ≥ 320 saptanmasıyla ayırıcı tanı yapılır.

2.4.2.2. Tedavi

İntravenöz hidrasyon hem DKA hem de HHS'de mutlaka ilk verilecek tedavi olmalıdır. İntravasküler hacmin ve renal perfüzyonun tekrar sağlanması sonucu artan klirens ile kan glukozunu ve ketonların atımı kolaylaşır. İntravenöz hidrasyon ile kandaki düzenleyici hormonların konsantrasyonlarını azalır. Genel olarak izotonik salin başlangıç tedavide ilk olarak tercih edilir. DKA'lı bireylerde ortalama sıvı açığı 3 ila 6 L arasında değişirken, HHS'li bireylerde 8 ila 10 L arasında değişebilir. Hidrasyon açığının DKA'da 100 mL/kg ve HHS'de 100-200 mL/kg olduğu tahmin edilmektedir (24). Sıvı açığını gidermek için önce izotonik salin 500–1000 mL/saat hızında 2–4 saat infüze edilir, sonrasında 250–500 mL/saat hızında %0.9 veya %0.45 salin infüzyonu kararı verilir.

Serum sodyum seviyesi, hidrasyon durumu ve idrar çıkışı değerlendirilerek sıvı değişimine karar verilir. Genel olarak, düşük kan sodyumlu hastalarda %0.9 NaCl tercih edilir, ancak normal, yüksek serum sodyumu veya hiperozmolalitesi olan hastalara sıklıkla %0.45 NaCl verilir (30). Plazma glikoz seviyesi 200 ve 250 mg/dL

arasında olduğunda, hipoglisemiden kaçınmak ve ketonemi düzeltilene kadar intravenöz olarak %5 veya 10 dekstroz uygulanır.

İnsülin tedavinin temel taşlarından biridir ve hemen başlanmalıdır. Yakın zamana kadar, intravenöz regüler insülin, hiperglisemik acil hastaların çoğunluğu için tercih edilen tedavi yöntemi idi. Deri altı insülin ile tedavinin, intravenöz insülinle karşılaştırıldığında ketoasidozun çözülme süresinin birbirine eşit olduğu düşünülmektedir (32). İnsülin hepatik glukoneogenezi, lipolizi ve ketogenezi inhibe eder (33). Bununla birlikte, serum potasyumu en az >3.3 mEq/L olana kadar insülin uygulanmamalıdır. DKA tedavisinde ilk doz insülin genellikle 0,1 U/kg bolus olarak uygulanır ve 0,1 U/kg/saat sürekli infüzyon ile devam edilir. Son bulgular başlangıç bolus dozunun yerine, 0,14 U/kg/saat'lik başlangıç infüzyonun da benzer sonuçları olduğunu göstermiştir (34). İnfüzyon hızı, kan şekeri en az 50 mg/dL/saat düşürecek şekilde ayarlanır. Plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dL'nin altına düştüğünde insülin hızı düşürülebilir (minimum hız 0,5 U/saat) ve tedavide IV dekstroz verilebilir. HHS'li hastalarda-, insülin infüzyon hızı daha yüksek bir glikoz seviyesine (300 mg/dL) geldiği zaman azaltılması düşünülmelidir (24).

a. Potasyum tedavisi:

DKA ve HHS'li hastaların ortak bir özelliği, vücuttaki toplam potasyumun 3-5mmol/kg oranında tüketilmesiyle oluşan açıktır. Hipertonisite, insülinopeni ve asidoz sebebiyle potasyumun hücre içi bölmeden hücre dışı bölmeye geçer ve ilk kan potasyum seviyeleri genellikle normal aralıkta veya daha yüksek çıkar (35). Sıvı ve insülin tedavisi, kardiyak kollaps riskini artıran hızlı bir hücre içine potasyum kaymasına neden olur. Bu nedenle, serum potasyum seviyesi 5.0 mEq/L'nin altında olduğunda, 4-5 mEq/L'lik potasyum düzeyi hedeflenerek erken IV potasyum tedavisine başlanmalıdır. İdrar çıkışında azalma veya ciddi bozulmuş böbrek fonksiyonu durumunda, yalnızca düşük potasyum düzeyi varlığı ve sıkı monitörizasyon-takip yapılabiliriyorsa replasman uygulanmalıdır.

b. Bikarbonat tedavisi:

Bikarbonatın DKA'da kullanımı tartışmalıdır ve şiddetli metabolik asidoz (pH 6.9) varlığında önerilmektedir (24). Bununla birlikte, hiçbir araştırma bu tedavinin

etkinliğini göstermemiştir. Bikarbonat tedavisi tamamen risksiz değildir ve potansiyel zararlı sonuçlarının çerisinde serebral ödem, hipokalemi, rebound asidoz, hipoksi ve hipernatremi yer alır (36).

c. Hiperosmolarite:

Hiperosmolarite olumsuz sonuçlarla bağlantılı olmasına rağmen, özel bir tedavi önerisi bulunmamaktadır. Osmolaritenin düzeltilmesinde güvenli sınır konusu yetişkinlerde, çocuklara göre daha az önem arz eder. Pediatrik hastalarla yapılan son çalışmalar beyin ödeminin sebebinin osmolariteden ziyade yetersiz sıvı resüsitasyonu ve azalmış serebral perfüzyona bağlanmıştır (37).

d. DKA'nın rezolüsyon kriterleri:

Kan glukoz seviyesinin 250 mg/dL altına inmesi ve aşağıdakilerden en az ikisi:

Anyon açığının normalleşmesi, venöz veya arteriyel kan gazı pH ≥ 7.3 ve serum bikarbonat seviyesi $\geq 18 \text{ mEq/L}$ (25). Bozulmuş böbrek klirens nedeniyle ketonemi/ketonüri 36 saate kadar devam edebilir. Ketoasidozdan iyileşen hastalarda yoğun salin infüzyonuna bağlı olarak hiperkloremik non-anyon açıklı metabolik asidoz gelişebilir. Bunun bir sonucu olarak, serum bikarbonatı geçici olarak klorür ile "değiştirildiği" için hemen normale dönmeyebilir

e. HHS'nin tedavi kriterleri:

Başlangıca göre iyileşmiş bir mental durum, $\leq 250 \text{ mg/dL}$ 'lik glikoz değeri ve efektif serum osmolalite değerinin $< 310 \text{ mmol/kg}$ olmasıdır.

2.5. HİPERNATREMİ

Hipernatremi, H₂O kayıplarının sodyum kayıplarından fazla olduğu birleşik su ve elektrolit eksikliğiyle oluşur. Bu durum net su kaybından veya daha nadiren hipertonik sodyum kazancından da kaynaklanabilir. Hipernatreminin devam etmesi için susama mekanizmasında bir sıkıntı veya suyu alamamak ile olmalıdır. Özellikle, hipernatremiye yoğun bakım ünitesinde sık rastlanır ve çoğunluk nedenler arasında yetersiz serbest su desteği, hacim resüsitasyonu yaparken hipertonik sodyum

yüklenmesi veya hipertonic bikarbonat tedavisi, akut böbrek hasarı ve/veya diüretik verilmesi bulunur (38). Hipernatremi en tipik olarak hastane dışındaki renal olmayan yerlerden serbest su kayıpları ile ilişkilidir (39).

Hipernatreminin nedenleri şunlardır (40):

2.5.1. Net Su Kaybıyla

Bu, hipernatreminin en rastlanan nedenidir ve renal- renal olmayan kayıplar olarak ikiye ayrılır.

2.5.1.1. Böbrek Kaynaklı Su Kayıpları

Nörojenik veya santral diyabet insipidus: Beyin travması, yer kaplayan lezyonlar veya enfeksiyonlar neden olabilir. Kalıtsal nörojenik diabetes insipidus, arjinin-vazopressin (AVP) genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Nefrojenik diyabet insipidusa böbrek yetmezliği, hiperkalsemi veya hipokalemi gibi elektrolit bozuklukları veya lityum, foskarnet, amfoterisin, vazopressin reseptörü antagonistleri, demeclosiklin ve metoksifluran dahil ilaç yan etkileri neden olabilir. Kalıtsal nedenler arasında V2 vasopressin reseptör geni, aquaporin-2 geni veya aquaporin-1 genindeki fonksiyon eksikliğine neden olan mutasyonlar yer alır (41).

Edinilmiş nefrojenik DI'nin en yaygın nedeni lityumdur. Lityum, zihinsel bozuklukta lityumun farmakolojik hedefi olduğuna inanılan bir kinaz olan renal glikojen sentaz kinaz-3'ü (GSK3) inhibe ederek sebep olur (42). Bununla birlikte, lityum, uzun süreli ilaç kullanımından sonra kronik tübulo-interstisyel hasar oluşumuna ve kronik böbrek hastalığına neden olur ve ilacın bırakılmasına rağmen diyabet insipud hala devam edebilir.

2.5.1.2. Böbrek Dışı Su Kaybı

Hipodipsi, hipertonsiteye rağmen susuzluğun olmaması ile karakterizedir. Bu sirkumventriküler bölgedeki anormal susuzluk, AVP salınımı ve infiltratif, neoplastik, vasküler, konjenital travmatik hastalıklarıyla ilişkilendirilmiştir. Adipsisi olan hastalarda sıklıkla hem AVP salınımı hem de susama eksikliği görülür (43).

Yeri doldurulamamış, algılanamayan solunum sistemi kayıpları ve cilt kayıpları (terleme ve yanıklar), kusma, ishal, nazogastrik drenaj ve enterokutanöz fistül varlığı gastrointestinal kayıplardandır. Burada ishal daha sık rastlanan bir sebeptir. Özellikle, ozmotik ishal ve viral gastroenteritler genellikle yoğun Na ve K konsantrasyonları ile dışkı üretirler, bu da su kaybı ve hipernatremiye neden olur; aksine, sekretuar diyare tipik olarak izotonik dışkılamaya neden olur, dolayısıyla hipovolemi ve hipovolemik hiponatremi ile sonuçlanır.

2.5.1.3. Hipertonik Sodyum Alımına Bağlı Hipernatremi

Sodyum bikarbonat ampuller, hipertonik saline göre kabaca iki kat daha hipertoniktir, bu nedenle seyreltilmemiş ampullerin infüzyonu kandaki sodyum düzeyinde önemli artışlara neden olur.

Beslenme, çok tuz tüketimi, deniz suyunun yutulması, hipertonik lavmanlar, hipertonik çözeltiler kullanarak diyaliz, primeri hiperaldosteronizm ve cushing sendromu diğer sebepler arasındadır.

Teşhis: hipernatreminin kaynağı kapsamlı bir öykü, klinik muayene ve laboratuvar testleri ile belirlenir.

2.5.2. Öykü ve Fizik Muayene

Hastanın tıbbi öyküsü, hipernatreminin etiyolojisini belirlemek ve tedaviye rehberlik etmek için hayati önem taşır. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda santrali diyabet insipidus olabilirken, zihinsel bozukluğu olan ve lityum ilacı alan veya daha önce kullanmış olan hastalarda nefrojenik diyabet insipidus gelişme olasılığı daha yüksektir. Tedavi önerilerinin formüle edilmesine yardımcı olacağından, hastanın tıbbi geçmişi de hipernatreminin kronik olup olmadığını değerlendirmek için gereklidir. Akut hipernatremi son 48 saat içinde başlamış olması gerekirken, kronik hipernatremi 48 saatten uzun süredir semptomları olan veya başlangıç süresi belirsiz olan hastalar için kullanılan bir terimdir. Akut hipernatremisi olan hastalar, hipernatremisi kademeli olarak gelişen hastalara göre genellikle daha şiddetli semptomlara sahip olacaktır. Uyuşukluk, halsizlik ve sinirliliğe ek olarak, bu semptomlar nöbetlere ve komaya kadar ilerleyebilir (44). Akut hipernatremide beyin hücrelerinin ani küçülmesi parankimal veya subaraknoid kanamalara ve/veya subdural hematomlara neden

olabilir; ancak genç ve yeni doğan hastaların bu damar problemlerine sahip olma olasılığı daha yüksektir. Ozmotik membran yaralanması da hipernatremik rabdomiyoliz ile sonuçlanabilir (45). Çoğunlukla merkezi sinir sisteminde hücre içi ozmolitlerin birikmesiyle, kronik hipernatreminin semptomları daha az belirgin olacaktır.

Hastanın hacim durumunun belirlenmesi hipernatremi tedavisinde en önemli konulardan biridir. Bir hastanın tıbbi öyküsü ve fizik muayene yoluyla birincil amaç, eş zamanlı bir tuz kaybı olup olmadığını belirlemektir. Hacim durumlarına bağlı olarak, bireyler ilk değerlendirmeden sonra üç kategoriden birine sınıflandırılabilir:

2.5.2.1. Sodyum Kaybıyla Hipernatremi

Hipovolemik hipernatremisi olan hastalar hem su hem de tuz kaybederler, ancak su daha hızlı kaybedilir. Tipik olarak, kayıplar böbreklerden veya gastrointestinal sistemden kaynaklanır. Taşikardi ve ortostatik hipotansiyon gibi hipovolemi semptomları ve göstergeleri belirgin olacaktır. İdrar sodyum ölçümü ayırıcı tanıda faydalıdır. Gastrointestinal kayıplarda, idrar sodyumu düşük saptanacaktır ve bu da korunmuş bir renal su kapasitesini gösterir.

2.5.2.2. Normal Sodyum Konsantrasyonlu Hipernatremi

Övolemik hipernatremi, tuz kaybı olmaksızın renal veya ekstrarenal su kaybından gelişebilir. Bu kişilerde genellikle zayıflamış tat algısı, su alımını kontrol etmede yetersizlik veya AVP'nin işlevini engelleyen nörolojik veya renal bir bozukluk vardır. Muayenede hipovolemi veya hipervolemi belirtisi olmayacaktır. Renal kayıpları olan hastalarda idrar ozmolalitesi plazma ozmolalitesinden daha düşük olacaktır.

2.5.2.3. Sodyum Alımı Artışı ile Hipernatremi

Bu daha seyrek görülür ve toplam vücut suyundaki artışı aşan toplam vücut tuzundaki artıştan kaynaklanır (göreceli su açığı). Bu grupta hipernatremiye, sodyum bikarbonat enjeksiyonu, hipertonic beslenme formülleri, oral veya intravenöz sodyum klorür infüzyonu, deniz suyu tüketimi, yanlışlıkla yüksek tuz banyoları ile hipertonic diyaliz ve primer hiperaldosteronizm gibi hipertonic sodyum kazanımı neden olur (40). Bu kategorideki hastalar, ödem gibi aşırı hacim belirtileri gösterecektir.

Laboratuvar testleri, özellikle hipernatreminin en belirgin belirtilerinden biri olan düşük farkındalık durumu nedeniyle kapsamlı bir tıbbi öykü sunamayan hastalarda, nedensel unsurların değerlendirilmesini yapabilmek çok önemlidir. AVP üretiminin bir fonksiyonu olarak idrar ozmolalitesi, etiyolojiyi daha fazla kategorize etmek ve renal su konsantrasyon kapasitesinin bozulmamış olup olmadığını belirlemek için muhtemelen yapılacak ilk önemli testtir. Hipotalamik veya renal disfonksiyonun yokluğunda, hipernatremi meydana gelirse kan ozmolalitesindeki eş zamanlı artış AVP üretimi uyarılacaktır. Bu, idrarın ozmolalitesinin 600-800 mosmol/kg'ın üzerine çıkmasına neden olacaktır. İdrarın ozmolalitesine dayanarak ayırıcı tanı yapılabilir. İdrar ozmolaritesi 300'ün altında saptanması santal ve nefrojenik diyabet insipidu düşündürür. 800 üzeri yüksek idrar ozmolaritesi karşılanmamış su kaybı (gastrointestinal kayıp vs.) veya sodyum alımının çok olduğunu gösterir. Ozmotik diürez sebepleri (mannitol, glukoz, üre, NaCl) ve parsiyel santral/nefrojenik diyabet insipudlar orta derecede idrar osmolaritesiyle hipernatremi oluştururlar.

2.6. ÜREMİ

Tıbbi gelişmeler, başlangıçta şiddetli böbrek yetmezliğinin tüm belirtilerini içeren üreminin seyrini ve tanımını değiştirmiştir. Bir zamanlar üremi semptomları olarak kabul edilen, hacim yüklenmesine bağlı hipertansiyon, hipokalsemik tetani ve eritropoietin eksikliğine bağlı anemi, nedenleri belirlendiğinden tanımdan çıkartılmıştır. Klinik olarak, üremi artık birbiriyle bağlantılı birkaç bileşene sahip bir durumu karakterize etmek için kullanılmaktadır. Böbrekler, homeostazın korunmasında önemli bir rol oynar ve aynı zamanda endokrin bezler olarak hareket ederek üremik sendromun komplikasyonuna katkıda bulunur.

Kandaki yüksek üre konsantrasyonu, tanımlanan ilk retansiyon ürünüydü ve bu yüksek konsantrasyon, azotlu metabolik son ürün retansiyonu ile ilişkili duruma adını veren şeydi: üremi. Sonraki analizler, çok çeşitli ilave çözünen maddelerin de tutulduğunu ileri sürdü (46).

Normalde sağlıklı böbrekler tarafından atılan birçok kimyasal, kademeli olarak tutulur ve üremik sendroma yol açar. Bu maddeler, kanda birikme eğilimleri nedeniyle üremik retansiyon solütleri ve herhangi bir biyolojik veya biyokimyasal aktiviteye

sahiplerse üremik toksinler olarak bilinirler. Bu tür maddelerin birikmesinin neden olduğu yavaş, endojen sarhoşluk, çok çeşitli vücut sistemlerini olumsuz etkiler.

Olası üremik toksin adaylarına yönelik kapsamlı araştırmalara rağmen, hiçbir madde üremik sendromla kesin olarak ilişkilendirilmemiştir. Hastalıktan sorumlu olan üremik toksinin hiçbir zaman tespit edilememe ihtimali vardır.

Vasküler hastalık ve hipertansiyon, anemi, gastrointestinal semptomlar, mineral ve kemik bozuklukları (önceki adıyla renal osteodistrofi), iyon ve su metabolizması bozuklukları, endokrin disfonksiyon, immünolojik ve nörolojik hastalıklar ve nihayetinde üremik koma, hekimlerin karşılaşılabileceği durumlardır. (Tablo 1)

Tablo 1. Üremi sebebiyle oluşan klinik bulgular

Santral sinir sistemi	Günlük uyku hali,uykusuzluk, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, baş ağrısı, konfüzyon
Periferik sinir sistemi	Polinörit, huzursuz bacak, kramp
Gastrointestinal	Anoreksi, bulantı, parotit gastroparezi, stomatit
Hematolojik	Anemi, pıhtılaşma bozuklukları
Kardiovasküler	Hipertansiyon, ateroskleroz, koroner arter hastalığı
Cilt	Kaşıntı, cilt kuruluğu, kalsifilaksi
Endokrinoloji	Büyüme geriliği ve infertilite
Osteoartiküler	Sekonder hiperparatiroidi, osteomalazi, b2-microglobulin amiloidozis
Beslenme	Malnütrisyon, kilo kaybı, kas yıkımı
Immünite	Aşılarla yetersiz immün yanıt, enfeksiyonlara karşı duyarlılık artışı
Biyokimasal	Metabolik asidoz, hiperfosfatemi, hiperkalemi

Progresif böbrek fonksiyonu kaybı olanlarda, üremi gelişimi kesin olarak belirlenemeyebilir. Glomerüler filtrasyonu, normal hızın %50'sinin hemen altında olan kişilerde (30 yaşında vücut-yüzey alanının 1.73 m2'si başına dakikada 100 ila 120 ml arasında değişir) üremi semptomlarının derecesi azalabilir. Bitkinlik gibi üreminin

erken belirtileri belirsizdir ve bozukluğun tanımlanmasını zorlaştırır. Ek olarak, artık böbrek yetmezliğinin seyrini azaltabiliriz, ancak üremiyi iyileştirmenin tek yolu böbrek fonksiyonunu düzeltmektir. Bir hastada üremi varsa diyalizin mi yoksa transplantasyonun mu avantajlı olacağını belirlemek gerekir.

Diyaliz, üremi tedavisine giderek daha fazla hâkim oluyor, çünkü büyük ölçüde donör böbrek sayısı az. 1995 ve 1999 yılları arasında hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi için 5 yıllık sağkalım oranları %35'in altındaydı. Ortalama olarak, diyaliz hastaları yılda iki kez hastaneye kaldırılır ve yaşam kaliteleri genellikle düşüktür.

Bir diyaliz hastasının tüm hastalıkları üremiye bağlanamaz. Gerçekten de diyalizde ilerlemeler, tipik üremik semptomların yoğunluğu azaldığından, üreminin sonuçlarını ayırt etmeyi daha da zorlaştırmıştır. Diyaliz alan hastalar şimdi, Depner'ün "kalıntı sendromu" olarak adlandırdığı yeni bir durumdan muzdariptir (47). Bu durum, kısmen iyileşmiş üremi, hücre dışı sıvı hacmindeki dalgalanmalar ve biyo-uyumsuz maddelere maruz kalma gibi diyalizin olumsuz yan etkilerinden ve asidemi, hiperfosfatemi gibi kalıcı inorganik iyon bozukluklarından oluşur. Bazı bireylerde rezidüel sendrom, artan yaş ve böbrek fonksiyon kaybından sorumlu sistemik bozuklukların etkileri ile şiddetlenir.

Diyalize giren hastaların karmaşık bir durumu olmasına rağmen, organik atıkların bir kısmının ortadan kaldırılmasında yetersizdir. Düşük bir glomerüler filtrasyon hızıyla karşılaştırıldığında, geleneksel diyaliz, çözünen maddelerin çoğunun uzaklaştırarak yalnızca kısmi olarak iyileştirir ancak birkaçını da uzaklaştıramaz. Renal replasman tedavisi hastaların hayatta kalmasına yardımcı olur, ancak bu sınırlamalar nedeniyle üremik semptomları tamamen ortadan kaldırmaz. Transplantasyonun bu rezidüel durumu çözmesi, diyalize rağmen çözünmüş toksin birikiminin zararlı sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Glomerüler filtrasyon hızını normal değerin yarısından fazlasına geri getirebilen başarılı transplantasyon, genel yaşam kalitesini, uyku, cinsel işlev, biliş, egzersiz yeteneği gibi belirli işlevleri önemli ölçüde etkiler (48,49).

2.6.1. Böbrek Tarafından Atılan ve Üremide Tutulan Maddeler

Tutulan solütlerin çokluğu, semptomların çeşitliliği ve karmaşıklığı, ilişkili çözünenlerin tanımlanmasını zorlaştırmıştır. Çeşitli bileşiklerin plazma konsantrasyonları, bozulmuş zihinsel işleve neden olma konusunda üreden daha çok ilişkilidir. Çeşitli kimyasallar, özellikle guanidinler, beyin üzerindeki varsayılan etkileriyle uyumlu olarak beyin omurilik sıvısında birikir (50).

Üre, böbrek tarafından atılan ve böbrek yetmezliği olan bireylerin kanında ilk keşfedilen ve en çok bulunan organik çözünen maddedir. Şu anda, üre klirensi hedef seviyelerine ulaşmak için hemodiyaliz hem de periton diyalizi reçete edilmektedir. Bununla birlikte, ürenin kendisi üremik hastalığa sadece mütevazı bir katkıda bulunur.

Üremide biriken diğer basit nitrojen içeren çözünenler arasında alifatik aminler olan monometilamin, dimetilamin ve trimetilamin bulunur. Hem bağırsak bakterileri hem de insan hücreleri bu kimyasalları üretir. Fizyolojik pH'ta pozitif olarak yüklenirler ve aralıklı hemodiyaliz sırasında eliminasyonları, biraz asidik hücre içi bölme içinde tercih ettikleri dağılım nedeniyle engellenebilir (51). Trimetilamin, üremi hastalarının üremik fetorundan veya balık nefesinden sorumludur ve aminler hem insanlarda hem de hayvanlarda beyin fonksiyonlarının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (52).

Çoğu üremik çözünen aromatik formdadır. Üremik fenoller, bitkilerde bulunan aromatik kimyasalların yanı sıra tirozin ve fenilalanin amino asitlerinden kaynaklanır. Benzer bir şekilde, triptofan ve bitkisel indoller indol üretir. Metilaminlerin aksine, konjuge fenoller ve indoller genellikle negatif yüklüdür ve böbrek yetmezliğinde bulunan anyon açığının genişlemesine katkıda bulunur. Atık fenollerin ve indollerin nörotransmitterlere yapısal benzerliği, bu kimyasalların merkezi sinir sisteminin işlevine müdahale ettiği endişesini uyandırdı; ancak tek tek bu bileşiklerin toksisitesinin kanıtı sınırlıdır. P-kresol, kolonik bakteriler tarafından tirozin ve fenilalanin'den üretilir ve daha sonra sülfat ile konjuge olarak dolaşıma giren bir fenoldür. Yüksek p-kresol seviyeleri, diyaliz alan bireylerde kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (53).

2.6.2. Diyaliz Yoluyla Solütlerin Eliminasyonu

Teorik olarak üremi, solüt üretimini azaltarak tedavi edilebilir, ancak bu gerçekte yapılmaz. Farklı guanidinler, indoller ve fenoller dahil olmak üzere çeşitli çözünenlerin oluşumu, yüksek protein tüketimi ile artar. Diyalizin bulunmasından önce, klinisyenler protein kısıtlamasının böbrek yetmezliği olan hastalarda üremik semptomları hafiflettiğini keşfettiler (54). Bununla birlikte, protein kısıtlamasının olumsuz sonuçları olabilir ve şu anda diyalize giren hastaların her gün vücut ağırlığının kilogramı başına 1,2 g protein tüketmesi önerilmektedir.

Şu anda, böbrek yetmezliği olan hastaların çoğuna haftada üç kez hemodiyaliz uygulanmaktadır. Her diyaliz seansında toplam vücut üre konsantrasyonunun yaklaşık üçte ikisi atılır. Hemodiyaliz (HEMO) Çalışması fraksiyonel üre atılımının arttırılmasının sonuçları iyileştirmedeğini göstermiştir (55). Birçok çözünen maddenin eliminasyonu, yüksek moleküler büyüklükleri, protein bağlamaları veya vücut bölümlerinde sekestrasyonları nedeniyle engellenir. Bu nedenle, bu solütlerin plazma konsantrasyonları, geleneksel diyaliz alan bireylerde normal üre konsantrasyonlarından çok daha yüksek kalır. Normal diyaliz prosedüründe yapılan çeşitli ayarlamalar, bu çözünen maddelerin eliminasyonunu iyileştirebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ VE PLANLANMASI

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi yetişkin acil servise çeşitli şikayetlerle başvurmuş ve tetkikleri sonucu kan serum osmolaritesi yüksek saptanan hastalar incelendi. Prospektif ve gözlemsel olarak planlanan çalışmada, Acil Tıp uzmanı ve 4. yıl asistan hekimlerden oluşan araştırmacı ekip tarafından hasta takip çizelgeleri oluşturuldu. Çalışma öncesi yapılmış olan örneklem büyüklüğü analizi sonrası 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmaya katılan hastaların kan biyokimya sonuçlarında yer alan sodyum, glukoz ve BUN (kan üre azotu) değerleri ile osmolarite hesabında kullanılan formülden yararlanılarak, hesaplanmış serum osmolarite değeri belirlendi. Normal aralık olan 275-295 mOsm/L üzerindeki osmolarite değerleri hiperosmolar olarak kabul edildi. Kan serum osmolaritesi yüksek saptanan 18 yaş ve üzerindeki hastanın kendisinden veya bilinci kapalı ise birinci derece yakınından çalışmaya katılım için gönüllü onamı alındı. Araştırmaya katılmayı kabul etmeyen ve dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışma dışı bırakıldı. (Tablo2)

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

Dahil edilmeme kriterleri	1. Çalışmaya katılma konusunda kendisi veya hastanın bilinci kapalı ise yakınından yazılı ve sözlü onam alınamayan hastalar 2. 18 yaşından küçük hastalar 3. Gebelik öyküsü 4. Travma maruziyeti 5. Transfüzyon endikasyonu olan anemi 6. Akut solunum sıkıntısı olan <u>desatüre</u> hastalar 7. Akut Subaraknoid kanama, intraserebral hemoraji veya <u>infarktı</u> olan hastalar 8. İntraserebral kitlesi veya beyin metastazı olduğu düşünülen herhangi bir malignitesi olan hastalar 9. Bazal GKS değeri bilinmeyen alzheimer, demans, parkinson gibi kronik nörodejeneratif hastalık öyküsü olan hastalar 10. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı almış hastalar
----------------------------------	--

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

Hastaya ait sosyodemografik veriler (yaş, cinsiyet), vital bulgular (tansiyon, nabız vs.), başvuru anındaki şikayetler, laboratuvar sonuçları, hesaplanmış osmolarite değerleri (tedavi öncesi ve sonrası), serebral NIRS ölçüm değerleri (tedavi öncesi ve sonrası), ek hastalıklar, acil serviste sonlanım (taburcu, servis veya yoğun bakım yatışı) çalışma formlarına kaydedildi. Beyin oksijenasyonun değerlendirilmesinde INVOS 5100C (Covidien – Medtronic, Minneapolis, MN, USA) Cerebral Somatic Oximetre marka cihaz kullanıldı. Cihaza ait tek kullanımlık problar frontal bölge, alın orta hata yapıştırılarak hastaların başvuru anından itibaren NIRS ile sürekli monitörizasyonu sağlandı. Tedavi öncesi ve sonrası NIRS ölçüm değerleri (rScO₂) not edildi.

Çalışma öncesi yapılan örneklem büyüklüğü analizi ile araştırmaya 58 hastanın katılımı planlandı. Başvuru anında gönüllü onamı alınmış 71 hasta çalışmaya dahil edildi. Onam alınmış olan hastalardan tedavi red, izinsiz terk, yetersiz veri, teknik yetersizlik (cihazın kullanımda olması, yetersiz prob vs.) gibi sebeplerle 13 kişi çalışma dışında bırakıldı.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14/02/2022 tarihli toplantısında alınan onay sonrası, hastalardan yazılı onam alınarak veriler toplanmaya başlanmıştır. (Sayı: E-48670771-514.99, Karar no: 2022/28)

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Koch C. ve ark. tarafından yapılan çalışmanın bulgularına dayanarak önsel güç analizi yapılmıştır (56). Örneklem büyüklüğü, rSO₂ frontal T1 değişkeni dikkate alınarak hesaplanmıştır. Toplam 50 hasta için rSO₂ frontal T1 değeri, ScvO₂ $\geq$ %70 grubunda (n=37) 62.81 ± 8.06 ve ScvO₂ $<$ %70 grubunda (n=13) 53.54 ± 15.48 olarak bulunmuştur. Çalışmanın gücü 0.80 ve alfa değeri 0.05 iken gerekli olan minimum örnek büyüklüğü grup başına n=29 olmak üzere toplam 58 hasta olarak tahmin edildi. Güç analizi GPower 3.1.9.4 altında yapıldı (<http://www.gpower.hhu.de/>).

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve medyan(minimum:maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise n(%) ile ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre bağımlı değişkenler arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımlı örneklem t testi ya da Wilcoxon testi; bağımsız iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi ya da Mann Whitney U testi; grup sayısının ikiden fazla olması durumunda ise ANOVA testi ya da Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Grup sayısının ikiden fazla olduğu durumda farklılığı meydana getiren grupları ya da grupları belirlemek için Dunn-Bonferroni yaklaşımı kullanılarak çoklu karşılaştırma prosedürleri uygulanmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı $53,53 \pm 19,74$ yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmaya katılanların %62,07(n:36)'si kadın ve %37,93(n:22)'ü erkektir. Hastaların şikayetleri incelendiğinde %68,97(n:40)'sinde halsizlik, %27,59(n:16)'unda baş dönmesi, %22,41(n:13)'inde bulantı ve kusma, %12,07(n:7)'sinde karın ağrısı, %8,62(n:5)'sinde nefes darlığı, %6,90(n:4)'ünde genel durum bozukluğu, %6,90(n:4)'ünde göğüs ağrısı, %5,17(n:3)'sinde öksürük, %5,17(n:3)'sinde soğuk terleme, %1,72(n:1)'inde baş ağrısı, %1,72(n:1)'inde bilinç bulanıklığı, %1,72(n:1)'inde ishal ve %1,72(n:1)'inde sık idrara çıkma varlığı saptanmıştır. Hastalarda görülen kronik hastalıklar incelendiğinde katılımcıların %59,90'ında Tip 2 DM, %48,28'inde hipertansiyon, %24,14'ünde Tip 1 DM, %20,69'unda koroner arter hastalığı, %15,52'sinde kronik böbrek yetersizliği, %6,90'ında SVO, %3,45'inde astım, %3,45'inde epilepsi, %3,45'inde KOAH, %1,72'sinde Demans/Alzheimer ve %1,72'sinde Akciğer malignitesi varlığı saptanmıştır. (Tablo 3)

Katılımcıların medyan ilk osmolarite değeri 304(minimum:296-maksimum:356), medyan son osmolarite değeri 292,50(minimum:273-maksimum:320), ortalama ilk rScO₂ değeri $63,21 \pm 13,62$, ortalama son rScO₂ değeri $62,17 \pm 13,41$, medyan sistol TA ölçümü 127(minimum:92-maksimum:200), medyan diyastolik TA ölçümü 71(minimum:54-maskimum:100), medyan nabız değeri 90(minimum:63-maskimum:140), medyan ateş ölçümü 36(minimum:36-maskimum:37,50), medyan solunum sayısı 16(minimum:15-maskimum:30), medyan SPO₂ değeri 98(minimum:95-maskimum:100), medyan GKS puanı 15(minimum:9-maskimum:15), medyan WBC değeri 9,05(minimum:5,18-maskimum:35,48), medyan Hemoglobin değeri 13,60(minimum:0-maskimum:19,50), medyan Kreatinin değeri 1,20(minimum:0,56-maskimum:11), medyan CRP değeri 5,87(minimum:0,60-maskimum:340), ortalama potasyum değeri $4,84 \pm 0,75$, medyan sodyum değeri 133(minimum:122-maskimum:164), medyan kontrol sodyum değeri 137(minimum:128-maskimum:154), medyan üre değeri 47(minimum:19-maskimum:267), medyan kontrol üre değeri 42(minimum:14-maskimum:232),

medyan glukoz değeri 500(minimum:90-maskimum:959), ortalama kontrol glukoz değeri 204,60±71,39, medyan Laktat değeri 1,94(minimum:0,59-maskimum:5,45), medyan pH ölçümü 7,34(minimum:6,92-maskimum:7,51), medyan HCO₃ değeri 22(minimum:4-maskimum:38,40) ve ortalama PCO₂ değeri 38,59±9,01 olarak belirlenmiştir. (Tablo 4)

Tablo 3. Çalışmaya Katılanların Demografik ve Klinik Özellikleri

	n=58
Yaş	53,53±19,74
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	36(%62,07)
<i>Erkek</i>	22(%37,93)
Şikayetler	
<i>Halsizlik</i>	40(%68,97)
<i>Baş Dönmesi</i>	16(%27,59)
<i>Bulantı Kusma</i>	13(%22,41)
<i>Karın Ağrısı</i>	7(%12,07)
<i>Nefes Darlığı</i>	5(%8,62)
<i>Genel Durum Bozukluğu</i>	4(%6,90)
<i>Göğüs Ağrısı</i>	4(%6,90)
<i>Öksürük</i>	3(%5,17)
<i>Soğuk Terleme</i>	3(%5,17)
<i>Baş Ağrısı</i>	1(%1,72)
<i>Bilinç Bulanıklığı</i>	1(%1,72)
<i>İshal</i>	1(%1,72)
<i>Sık İdrara Çıkma</i>	1(%1,72)
Kronik Hastalıklar	
<i>Tip 2 DM</i>	33(%56,90)
<i>Hipertansiyon</i>	28(%48,28)
<i>Tip 1 DM</i>	14(%24,14)
<i>Koroner Arter Hastalığı</i>	12(%20,69)
<i>Kronik Böbrek Yetersizliği</i>	9(%15,52)
<i>SVO</i>	4(%6,90)
<i>Astım</i>	2(%3,45)
<i>Epilepsi</i>	2(%3,45)
<i>KOAH</i>	2(%3,45)
<i>Demans/Alzheimer</i>	1(%1,72)
<i>Akciğer Malignitesi</i>	1(%1,72)
Sonlanım	
<i>Taburcu</i>	42(%72,41)
<i>Servis</i>	15(%25,86)
<i>Yoğun Bakım</i>	1(%1,72)

Veriler n(%) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olaylar (geçirilmiş iskemi/hemoraji)

Tablo 4. Çalışmaya Katılanların Kan Laboratuvar ve Vital Bulguları

	n=58
İlk Osmolarite ¹ (mOsm/L)	304(296:356)
Son Osmolarite ² (mOsm/L)	292,50(273:320)
İlk rScO₂ ¹ (%)	63,21±13,62
Son rScO₂ ² (%)	62,17±13,41
Sistolik TA (mm/Hg)	127(92:200)
Diastolik TA (mm/Hg)	71(54:100)
Nabız (atım/dk)	90(63:140)
Ateş (°C)	36(36:37,50)
Dakika Solunum Sayısı	16(15:30)
SO₂ (%)	98(95:100)
GKS	15(9:15)
WBC (x10³/uL)	9,05(5,18:35,48)
Hemoglobin (g/L)	13,60(0:19,50)
Kreatinin (mg/dL)	1,20(0,56:11)
CRP (mg/dL)	5,87(0,60:340)
Potasyum (mg/dL)	4,84±0,75
Sodyum (mg/dL)	133(122:164)
Kontrol Sodyum² (mg/dL)	137(128:154)
Üre (mg/dL)	47(19:267)
Kontrol Üre² (mg/dL)	42(14:232)
Glukoz (mg/dL)	500(90:959)
Kontrol Glukoz² (mg/dL)	204,60±71,39
Laktat (mmol/L)	1,94(0,59:5,45)
pH	7,34(6,92:7,51)
HCO₃ (mmol/L)	22(4:38,40)
pCO₂ (mmol/L)	38,59±9,01

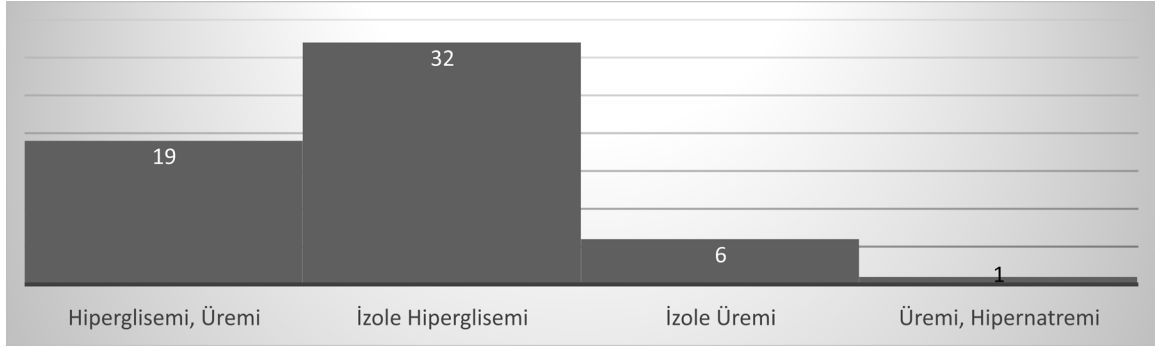
Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

¹: Başyuru anında/tedavi öncesi ölçülmüş değerleri ifade etmektedir.

²: Tedavi sonrası ölçülmüş değerleri ifade etmektedir.

TA: tansiyon, SO₂: Oksijen satürasyonu, CRP: C Reaktif Protein, GKS: Glaskow Koma Skalası WBC: Beyaz kan hücreleri, °C: Celsius, rScO₂: Rejyonel serebral oksijen satürasyonu, pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı.

Hiperosmolariteye sebep olan tanılar açısından incelendiğinde hiperglisemi-üremi birlikteliği 19 (%32,76), hipernatremi-üremi birlikteliği 1 (%1,72), izole hiperglisemi varlığı 32(%55,17), izole üremi varlığı 6 (%10,34) hastada mevcuttu. (Şekil 1) İlk rScO₂ değerleri ile ilk Osmolarite, son Osmolarite ve Δ Osmolarite değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p> 0.05). Son rScO₂ değerleri ile ilk Osmolarite, son Osmolarite ve Δ Osmolarite değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p> 0.05). rScO₂ değişim değerleri ile ilk Osmolarite, son Osmolarite ve Δ Osmolarite değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p> 0.05). (Tablo 5)



Şekil 1. Hiperosmolariteye sebep olan tanılar

Tablo 5. rScO₂ Değişimi, Osmolarite Değişimi Arasında İlişki

	İlk ¹ rScO ₂		Son ² rScO ₂		Δ rScO ₂ *	
	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri	r _s	p-değeri
İlk Osmolarite ¹ (mOsm/L)	-0,20	0,135	-0,15	0,246	0,11	0,405
Son Osmolarite ² (mOsm/L)	-0,18	0,174	-0,17	0,193	0,02	0,867
Δ Osmolarite* (mOsm/L)	-0,05	0,684	-0,01	0,966	0,02	0,859

r_s: Spearman korelasyon katsayısı

* Δ Osmolarite; Son (tedavi sonrası) Osmolarite ölçüm değerlerinin ilk Osmolarite ölçüm değerlerine göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

Δ rScO₂; Son (tedavi sonrası) rScO₂ ölçüm değerlerinin ilk rScO₂ ölçüm değerlerine göre hesaplanan yüzde değişimini ifade etmektedir.

¹: Başvuru anında/tedavi öncesi ölçülmüş değerleri ifade etmektedir.

²: Tedavi sonrası ölçülmüş değerleri ifade etmektedir.

İlk rScO₂ değerleri ile üre değerleri arasında istatistiksel olarak ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,003). Hastaların üre değerleri arttıkça ilk rScO₂ değerlerinin azaldığı ya da hastaların üre değerleri azaldıkça ilk rScO₂ değerlerinin arttığı söylenebilir. İlk rScO₂ değerleri ile sodyum, glukoz ve laktat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0,05). (Tablo 6)

Tablo 6. İlk* rScO₂ ve Osmolarite ile Lab. Bulguları Arasındaki İlişki

	İlk rScO ₂	
	r _s	p-değeri
Sodyum (mg/dL)	0,04	0,775
Üre (mg/dL)	-0,38	0,003
Glukoz (mg/dL)	0,15	0,252
Laktat (mmol/L)	0,12	0,356

r_s: Spearman korelasyon katsayısı

**: Başvuru anında/tedavi öncesi ölçülmüş değerleri ifade etmektedir.*

Son rScO₂ değerleri ile kontrol üre değerleri arasında istatistiksel olarak ters yönlü anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,001). Hastaların kontrol üre değerleri arttıkça son rScO₂ değerlerinin azaldığı ya da hastaların kontrol üre değerleri azaldıkça son rScO₂ değerlerinin arttığı söylenebilir. Son rScO₂ değerleri ile sodyum, glukoz ve laktat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır (p>0,05). (Tablo 7)

Tablo 7. Son* rScO₂ ve osmolarite ile Lab. bulguları arasındaki ilişki

	Son rScO ₂	
	r _s	p-değeri
Kontrol* Sodyum (mg/dL)	-0,004	0,978
Kontrol Üre (mg/dL)	-0,437	0,001
Kontrol Glukoz (mg/dL)	0,119	0,373
Laktat (mmol/L)	0,183	0,169

r_s: Spearman korelasyon katsayısı

**: Kontrol ve Son ölçülmüş olan değerler tedavi sonrası ölçülmüş değerleri ifade etmektedir.*

Katılımcıların ilk rScO₂ ve son rScO₂ ölçüm değerleri arasındaki değişimin hesaplanması ile elde edilen Δ rScO₂ grupları arasında kan laboratuvar bulguları ve vital bulguları karşılaştırılmış ve sonuçlara Tablo 8 de yer verilmiştir. Tablo 8 de yer verilen değişkenler bakımından rScO₂ değişim grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tablo 8. NIRS Değişim (Δ rScO₂) Grupları Arasında Kan Laboratuvar Bulguları ve Vital Bulguların Karşılaştırılması

	Δ rScO ₂ negatif olan grup (n=34)	Δ rScO ₂ pozitif olan grup (n=21)	p- değeri
Yaş	54(19:89)	51(18:90)	0,150 ^c
Sistolik TA (mmHg)	131(102:200)	123(92:180)	0,110 ^c
Diastolik TA (mmHg)	73(54:100)	71(58:95)	0,237 ^c
Nabız (atım/dk)	89,50(63:140)	90(73:128)	0,652 ^c
Ateş (°C)	36,10(36:37,50)	36(36:37)	0,078 ^c
Dakika Solunum Sayısı	16(16:30)	18(15:26)	0,736 ^c
SPO ₂ (%)	98(95:100)	98(96:99)	0,897 ^c
GKS	15(14:15)	15(9:15)	0,124 ^c
WBC (x10 ³ /uL)	9,78(5,18:19,40)	8,60(5,73:35,48)	0,876 ^c
Hemoglobin (g/L)	12,95(0:16,90)	13,70(7,90:19,50)	0,391 ^c
Kreatinin (mg/dL)	1,18(0,64:9,96)	1,26(0,56:11)	0,477 ^c
CRP (mg/dL)	7,45(0,60:340)	5,60(0,70:194)	0,328 ^c
Potasyum (mg/dL)	4,70(3,80:6,61)	4,64(3,20:6,30)	0,215 ^c
Sodyum (mg/dL)	133(126:141)	133(122:164)	0,862 ^c
Kontrol Sodyum (mg/dL)	137(128:143)	138(131:154)	0,848 ^c
Üre (mg/dL)	48,50(19:267)	53(23:239)	0,671 ^c
Kontrol Üre (mg/dL)	43,50(14:195)	35(23:232)	0,945 ^c
Glukoz(mg/dL)	532(96:840)	471(90:959)	0,472 ^c
Kontrol Glukoz (mg/dL)	199,62±65,61	215,67±83,08	0,430 ^d
Laktat (mmol/L)	1,93(0,59:5,45)	1,87(1,10:5,40)	0,690 ^c
pH	7,34(6,95:7,45)	7,34(6,92:7,51)	0,683 ^c
HCO ₃ (mmol/L)	22(4:29,40)	21,40(4,80:38,40)	0,986 ^c
PCO ₂ (mmHg)	38,89±9,56	37,15±8,04	0,488 ^d

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

c: Mann Whitney U testi, d= Bağımsız örneklem t testi

TA: tansiyon, SPO₂: Kan oksijen satürasyonu, CRP: C Reaktif Protein, GKS: Glaskow Koma Skalası WBC:

Beyaz kan hücresi, °C: Celsius

Tablo 9. NIRS Değişim (Δ rScO₂) Grupları Arasında Kan Laboratuvar Bulguları ve Vital Bulguların Karşılaştırılması

Δ rScO ₂	%0-10 (n=33)	%10-20 (n=17)	%20 üzeri (n=7)	p-değeri
Yaş (yıl)	58,42±17,90	43,47±19,19	54,75±22,52	0,036^e
Sistolik TA (mmHg)	130(92:200)	122(102:200)	132,50(108:180)	0,396 ^f
Diastolik TA (mmHg)	73(54:100)	71(57:100)	71(67:92)	0,478 ^f
Nabız (atım/dk)	92,88±16,52	86,41±13,30	106,50±17,98	0,017^e
Ateş	36(36:37,50)	36(36:36,70)	36,10(36:37)	0,940 ^f
Solunum Sayısı	16(16:30)	16(16:26)	20(15:26)	0,104 ^f
SPO₂ (%)	98(95:100)	98(96:98)	98(96:98)	0,326 ^f
GKS	15(9:15) 14,82±1,04	15(14:15) 14,88±0,33	15(14:15) 14,63±0,52	0,021^f
WBC (x10³/uL)	8,19(5,73:32,30)	10(5,18:22,32)	18,75(7,33:35,48)	0,005^f
Hemoglobin (g/L)	13,70(10,20:19,50)	13(0:18)	11,30(7,90:16,20)	0,532 ^f
Kreatinin (mg/dL)	1,14(0,56:7,81)	1,05(0,60:11)	1,45(0,85:7,51)	0,127 ^f
CRP (mg/dL)	6,90(0,60:217,90)	4,60(0,70:168)	13,15(5,10:340)	0,037^f
Potasyum (mg/dL)	4,81±,68	4,70±,70	5,27±1,03	0,196 ^e
Sodyum (mg/dL)	133(126:164)	131(122:141)	133(124:139)	0,569 ^f
K.Sodyum* (mg/dL)	138(131:154)	136(128:141)	135,50(131:140)	0,375 ^f
Üre (mg/dL)	46(19:244)	44(24:239)	74(21:267)	0,317 ^f
K. Üre (mg/dL)	44(14:195)	34(15:232)	43,50(17:182)	0,720 ^f
Glukoz (mg/dL)	477(105:768)	531(90:900)	515(112:959)	0,697 ^f
K. Glukoz* (mg/dL)	202,24±65,84	197,65±83,86	229,13±69,16	0,573 ^e
Laktat (mmol/L)	2,01(0,59:5,33)	1,87(0,94:5,45)	2,20(1:5,40)	0,674 ^f
pH	7,36(7,05:7,51)	7,33(6,95:7,37)	7,03(6,92:7,36)	0,001^f
HCO₃ (mmol/L)	24,20(8,70:38,40)	19,30(6,30:29,40)	5,10(4:22)	<0,001^f
PCO₂ (mmHg)	39,40(23,30:52)	38,80(25,80:56)	23,95(15,30:35)	<0,001^f

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

e: ANOVA testi, f= Kruskal Wallis testi

TA: tansiyon, SPO₂: Kan oksijen satürasyonu, CRP: C Reaktif Protein, GKS: Glaskow Koma Skalası WBC:

Beyaz kan hücresi, °C: Celsius, rScO₂: Rejyonel serebral oksijen saturasyonu,

*Kullanılan kısaltma 'Kontrol' lab değerlerini ifade etmektedir.

Δ rScO₂ yüzde grupları arasında yapılan karşılaştırmalara Tablo 9'da yer verilmiştir. Hastaların yaşları bakımından rScO₂ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,036). Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulabilmek için alt grup analizleri yapılmıştır. Alt grup analizler sonucunda Δ rScO₂ oranı %0-10 arası olan hastaların yaşlarının Δ rScO₂ oranı %10-

20 arasında olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,028$). Diğer alt grup karşılaştırmalarında yaşa göre anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

GKS puanları bakımından rScO₂ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,021$). Farklılığın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulabilmek için alt grup analizleri yapılmıştır. Alt grup analizlerde Δ rScO₂ oranı %0-10 arası olan hastaların GKS puanının Δ rScO₂ oranı %20 üzeri olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,017$). Diğer alt grup karşılaştırmalarında GKS puanına göre anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

PCO₂ değerleri bakımından rScO₂ grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Alt grup analizlerde Δ rScO₂ oranı %20 üzeri olan hastaların PCO₂ değerlerinin Δ rScO₂ oranı %0-10 ve %10-20 arası olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,006$). Δ rScO₂ oranı %0-10 arasında olan hastalar ile %10-20 olan hastalar arasında PCO₂ değerleri bakımından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10. Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerlerin Karşılaştırılması

	Tedavi		p-değeri
	Öncesi	Sonrası (kontrol)	
Osmolarite (mOsm/L)	304(296:356)	292,50(273:320)	<0,001^a
rScO₂ (%)	63,21±13,62	62,17±13,41	0,337 ^b
Sodyum (mg/dL)	133(122:164)	137(128:154)	<0,001^a
Üre (mg/dL)	47(19:267)	42(14:232)	<0,001^a
Glukoz (mg/dL)	500(90:959)	203,50(85:423)	<0,001^a

Veriler medyan(minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

a: Wilcoxon testi, b= Bağımlı örneklem t testi

Tedavi sonrası osmolarite, üre ve glukoz değerlerinde düşüş gözlenirken tedavi sonrası sodyum değerlerinde artış gözlemlendiği belirlenmiştir (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Tedavi öncesi rScO₂ değerleri ile tedavi sonrası rScO₂ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,337$). (Tablo 10)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları hiperosmolariteye sebep olan hastalıkların acil serviste tedavisinin beyin oksijenasyonunda önemli değişikliğe sebep olmadığını gösterdi. Çalışmamız klinik pratikte osmolaritenin serebral oksijenasyona etkisinin değerlendirildiği, literatürdeki az sayıda çalışmalardandır. Hiperosmolaritenin kan vizkozitesini arttırarak, serebral kan akımında azalmaya sebep olacağını böylelikle beyin oksijenasyonun azalacağını, tedavi ile oksijenasyonun artacağını ve bunu da NIRS ile monitörize ederek gösterebileceğimizi düşünmüştük. Beyin oksijenasyonu, serebral otheregölasyon, serebral kan akışı ve serebral perfüzyon basıncı gibi kritik süreçler sonucunda sağlanmış olur (14). Osmolaritenin beyin oksijenasyonuna etkisinin araştırıldığı çalışmalar sıklıkla deney hayvanları üzerinde yapılmıştır. Gulati ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hipertonic salin infüzyonu sonrası beyin damarlarında dilatasyon ile beyin kan akışının arttığını göstermiştir (57). Bir başka çalışma, mannitol infüzyonunun serebral kan akımını değiştirmedini ve oksijen tüketimini arttırarak serebral venlerde oksijen saturasyonu düşürdüğünü göstermiştir (58). Sasaki ve arkadaşları hiperosmolar sıvıların infüzyonunun serebral arterlerde vazodilatasyona sebep olarak serebral kan akımını arttırdığını savunmuştur (59). Bu çalışmaların ortak özelliği, deneklere hiperosmolar sıvıların infüzyonu sonrası serebral patofizyolojik süreçler değerlendirilirken kan serum osmolaritesinin ölçölüp değerlendirilmemiş olmasıdır. Serum osmolaritesinin akut ve kronik dönemdeki etkisini değerlendirmek klinik pratik açısından daha faydalı olabilirdi. Hastalarımızda hiperosmolaritenin tedavi sonrası düşürölmesinin beyin oksijenasyonuna etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum osmolaritesi artmış hastaların acil servisteki tedavi öncesi ve sonrası NIRS ölçölümü ile serebral oksijenasyonunu değerlendirdiğimiz çalışmamızda Δ Osmolarite ve Δ rScO₂ arasında bir korelasyon saptayamadık. Katılımcılarda hipernatremi tanılı hasta sayının azlığı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Literatürdeki hipertonic salin infüzyonu ile yapılan deneysel çalışmaların gösterdiği atmış serebral kan akımı, beyin oksijenasyonun da artışa sebep olabilirdi.

Hipergliseminin ve diyabetin beyin kan akımı ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda beyin kan akımında değişimin patofizyoloji aydınlatılmaya çalışılmıştır

(3,60). Bir çalışma kronik hiperglisemi ile akut hipergliseminin, her ikisinin de serebral kan akımını azalttığını vurgulamıştır (60). Hiperglisemi sonrası artmış plazma osmolaritesi, kan vizkozitesi, vasküler rezistans, serebral kan akımında azalma ile ilişkilendirilmiştir (3). Ancak bu çalışmaların osmolaritesi normal hiperglisemi vakalarını da içermesi, bizim çalışmamızdan farklılaşan yönüdür. Bu yönüyle değerlendirildiğinde çalışmamız sonuçları; hiperglisemi ile yüksek serum osmolaritenin tedavisine rağmen beyin oksijenasyonunda anlamlı değişimin olmaması, kan akımının azalmasına rağmen beyin perfüzyon basıncında değişme olmadığını göstermektedir. Hiperglisemik acillerden DKA ve HHS'nin klinik sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %38'inde DKA, %35'inde HHS ve %27 sinde DKA-HHS birlikteliği saptanmış (61). Çalışmamızda, katılan hastaların %17'sinde DKA mevcuttu ve HHS tanısı alan hastamız olmadı. Bir hiperglisemik acil tanısı (DKA veya HHS) almamasına rağmen, çalışmaya dahil olan hastaların büyük kısmında hiperglisemi mevcuttu. Bu hastaların beyin oksijenasyonunu değerlendirdiğimizde tedavi öncesi ve sonrası rScO₂ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptayamadık.

NIRS, serebral perfüzyonun değerlendirilmesinde noninvaziv ve hızlı bir yöntemdir. NIRS kullanılarak özellikle karotis damarı darlığı olan hastalarda ve ani kardiyak arrest hastalarında hipoperfüzyonun hızlı tespiti ve yakın izlem yapılabilmesi sebebiyle, etkin tıbbi müdahaleler yapılabilmesine imkan sağlamaktadır (23,62). Diğer oksimetrik ölçümlere göre avantajı, NIRS oksimetre pulsatil/non-pulsatil kan akışı gerektirmez (63). Bir çalışmada NIRS' da elde edilen ölçümler % olarak ifade edilmiş ve bizim çalışmamızla benzer şekilde, katılımcıların rScO₂ medyan değerleri %66 (IQR 61-71) olarak bulunmuştur (64). Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi rScO₂ ve tedavi sonrası rScO₂ ortalama değeri benzer idi.

Yaşlı hastalarda özellikle kardiyovasküler hastalık varlığı serebral perfüzyonu bozulmaya yol açar ve NIRS değerlerinde düşüşe sebep olur (65). Yaşla birlikte kaybolan damarların kompliyansı, ateroskleroz, azalmış serebral metabolizma serebral kan akımında azalmaya sebep olabilir (66). Hastalarımızın yaş ortalaması 53,53±19,74 idi. Katılımcıların kadın sayısı, erkeklerden fazla idi. Bir çalışmada genç yaşlarda beyin frontal ve temporal bölge kan akımının erkeklere göre kadınlarda daha fazla

olduğu ve bu farkın yaşlanmayla ortadan kalktığı gösterilmiştir (67). Aynı çalışma yaş ve cinsiyet değişkeninin beyin metabolizması ve oksijen tüketiminde bir farklılığa yol açmadığını savunmuştur (67). Çalışmamızda hasta yaş ortalamasının yüksek, yaş ve cinsiyet açısından heterojen hasta grubu oluşunun, çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Genç yaş hasta grubunda hiperosmolariteye serebral fizyolojik yanıt etkileyebilecek ateroskleroz, damar kompliyansı gibi faktörlerin olmayışı beyin oksijenasyonunu etkileyebilir.

Çalışma sonuçlarına direk etkisi olabilecek bir diğer durum ise ek kronik hastalıkların varlığıdır. Katılımcıların kronik hastalıkları arasında hipertansiyon, Tip2 DM, Tip1 DM, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği öyküsü vardı. Ek hastalıklar serebral arter-venlerde ve otonöregülasyonda kronik değişiklikler yapar (14). Bu çalışmamızın sonuçlarına etki eden bir başka nedendir. Kronik ek hastalıkların varlığı artan osmolariteye fizyolojik yanıt, serebral kan akımının değişimi yavaş ve kısıtlı olabilir.

Tedavi öncesi ve sonrası rScO₂ değerleri ile üre arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon vardı. Literatürde bir çalışmada üreminin serebral kan akımını değiştirmediği ve serebral oksijen tüketimini azalttığı ifade edilmiştir (68). Bulgularımız literatürdeki bu çalışmanın aksine yüksek üre değerlerinin beyin oksijenasyonunu bozduğunu ve rScO₂ değerini düşürdüğünü göstermiştir. Sprick ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzer şekilde, çalışmamızda yer alan kronik böbrek yetmezliği öykülü hastaların hepsinde son dönem böbrek yetmezliği mevcuttu (69). Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda beyin kan akımının arttığı, oksijenasyonun azaldığı ve bunun sebebinin üremiden ziyade kronik anemi sebebiyle bozulan otonöregülasyon ve azalmış oksijen taşıma kapasitesi olduğu savunulmuştur (69). Çalışmamızda üremisi olan hastalarda, tedavi ile kandaki üre düzeyi düşürülmesine rağmen Δ NIRS değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark oluşmamasının sebebi bu olabilir.

Osmolarite ve mortalite ilişkisi araştırmalara sıkça konu olmuştur. Yüksek serum osmolaritesine sahip hastalar (≥ 310 mmol/L) kötü klinik sonuç ve yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir (70,71). Araştırmamıza katılan hastaların ilk (tedavi

öncesi) serum osmolaritesi medyan değeri 304(296:356) ve kontrol (tedavi sonrası) serum osmolaritesi medyan değeri 292,50(273:320) idi. Hastaların acil servis sonrası sonlanımları incelendiğinde; acil serviste ilk tedavileri tamamlandıktan sonra 42(%72,41) hasta taburcu, 15(%25,86) hastanın servis yatışı ve 1(%1,72) hastanın yoğun bakım yatışı olmuştu. Çalışmamızda ortalama serum osmolaritesinin yüksek olmayışıyla iyi prognoz/sonlanım ilişkilendirilebilir.

Çalışmamız serum osmolaritesinin beyin oksijenasyonuna etkisinin NIRS ile değerlendirildiği ilk çalışmadır. Klinik olarak ciddi-kritik hasta sayısının az oluşu çalışmamızın eksik yönüdür. Serebral otonöregülasyonun düzenlenmesinin multifaktöriyel oluşu sebebiyle hastaların osmolariteye fizyolojik yanıtı çeşitli olabilir. Beyin oksijenasyonu yaş, ek hastalıklar açısından ayrı ayrı daha fazla sayıda hasta ile değerlendirilebilir. Hipernatremi hastası sayısının çalışmamızda az oluşu da bir diğer eksikliktir. Acil servisteki kısıtlı tedavi süresi ile osmolaritedeki değişimin belirli düzeylerde sınırlı kalmış olması da çalışmamızdaki kısıtlılıklardan sayılabilir. Tedaviden 24-48 saat sonra daha geniş hasta sayısı ile yapılacak değerlendirmeler faydalı olabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak osmolaritesi yüksek olan hastaların tedavi sonrası beyin oksijenasyonlarının erken dönemde değişmediğini söyleyebiliriz. Beyin oksijenasyonunun geç dönem (24-48 saat) sonuçlarını değerlendiren çalışmalar yapılması hipotezimizi destekleyebilir. Bunun sebebi serebral kan akımının düzenlenmesinde çok sayıda değişkenin etkili olmasıdır. Bu değişkenlerin alt gruplarına özel ileri çalışmaların yapılması, osmolaritenin serebral oksijenasyona etkisinin aydınlatılmasında yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mahon WA, Holland J, Urowitz MB. Hyperosmolar, non-ketotic diabetic coma. *Can Med Assoc J.* 1968 Dec 7;99(22):1090–2.
2. Gennari FJ. Serum Osmolality: Uses and Limitations. *N Engl J Med.* 1984 Jan 12;310(2):102–5.
3. Nowaczewska M, Kamińska A, Kukulska-Pawluczuk B, Junik R, Pawlak-Osińska K. Effect of hyperglycemia on cerebral blood flow in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Jul;153:1–5.
4. Scalfani MT, Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Diringner MN. Effect of osmotic agents on regional cerebral blood flow in traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2012 Oct;27(5):526.e7-526.e12.
5. Guo Z, Wu X, Fan W. Clarifying the effects of diabetes on the cerebral circulation: Implications for stroke recovery and beyond. *Brain Res Bull.* 2021 Jun;171:67–74.
6. Strangman G, Boas DA, Sutton JP. Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry.* 2002 Oct;52(7):679–93.
7. Nicholson OA, Holdaway D, Nicholson R. Near-infrared spectroscopy in head and neck surgery. *ANZ J Surg.* 2021 Mar;91(3):455–455.
8. Ritzenthaler T, Cho TH, Mechtouff L, Ong E, Turjman F, Robinson P, et al. Cerebral Near-Infrared Spectroscopy: A Potential Approach for Thrombectomy Monitoring. *Stroke.* 2017 Dec;48(12):3390–2.
9. Pain RW. Body Fluid Compartments. *Anaesth Intensive Care.* 1977;(4).
10. Hall JE. Guyton and hall textbook of medical physiology. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
11. Arınsoy DT. BÖBREK FİZYOLOJİSİ. Ankara: Reaktif Yayınevi; 2017.
12. Hill LL. Body Composition, Normal Electrolyte Concentrations, and the Maintenance of Normal Volume, Tonicity, and Acid-Base Metabolism. *Pediatr Clin North Am.* 1990 Apr;37(2):241–56.
13. Chandra A, Li W, Stone C, Geng X, Ding Y. The cerebral circulation and cerebrovascular disease I: Anatomy. *Brain Circ.* 2017;3(2):45.

14. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev*. 2021 Oct 1;101(4):1487–559.
15. Grüne F, Kazmaier S, Stolker RJ, Visser GH, Weyland A. Carbon Dioxide Induced Changes in Cerebral Blood Flow and Flow Velocity: Role of Cerebrovascular Resistance and Effective Cerebral Perfusion Pressure. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015 Sep;35(9):1470–7.
16. Jeong S, Pollin KU, DuBose LE, Bunsawat K. Brain Blood Flow: The More You N.O. *J Physiol*. 2022 Jan;600(1):11–3.
17. Attwell D, Buchan AM, Charkpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*. 2010 Nov 11;468(7321):232–43.
18. Ferrari M, Giannini I, Sideri G, Zanette E. Continuous Non Invasive Monitoring of Human Brain by Near Infrared Spectroscopy. In: Kreuzer F, Cain SM, Turek Z, Goldstick TK, editors. *Oxygen Transport to Tissue VII* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1985 [cited 2023 Feb 14]. p. 873–82. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 191). Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4684-3291-6_88
19. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*. 2009 Dec;103:i3–13.
20. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *NeuroImage*. 2012 Nov;63(2):921–35.
21. Hyttel-Sorensen S, Greisen G, Als-Nielsen B, Gluud C. Cerebral near-infrared spectroscopy monitoring for prevention of brain injury in very preterm infants. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep 4 [cited 2023 Feb 14];2017(10). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011506.pub2>
22. Davies DJ, Su Z, Clancy MT, Lucas SJE, Dehghani H, Logan A, et al. Near-Infrared Spectroscopy in the Monitoring of Adult Traumatic Brain Injury: A Review. *J Neurotrauma*. 2015 Jul;32(13):933–41.
23. Asim K, Gokhan E, Ozlem B, Ozcan Y, Deniz O, Kamil K, et al. Near infrared spectrophotometry (cerebral oximetry) in predicting the return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2014 Jan;32(1):14–7.
24. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul 1;32(7):1335–43.
25. Martin WG, Galligan J, Simpson S, Greenaway T, Burgess J. Admission blood glucose predicts mortality and length of stay in patients admitted through the emergency department: BGL, mortality and length of stay. *Intern Med J*. 2015 Sep;45(9):916–24.

26. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1021.
27. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care*. 2021 Jan 1;44(Supplement_1):S73–84.
28. Schade DS, Eaton RP. The Temporal Relationship between Endogenously Secreted Stress Hormones and Metabolic Decompensation in Diabetic Man*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Jan;50(1):131–6.
29. Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, on behalf of the EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation at diagnosis of Type I diabetes in children: the EURODIAB Study: *Diabetologia*. 2001 Oct;44(S3):B75–80.
30. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Jan 1;24(1):131–53.
31. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing Factors for the Diabetic Hyperosmolar State.
32. Umpierrez GE, Latif K, Stoevers J, Cuervo R, Park L, X. Freire A, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med*. 2004 Sep;117(5):291–6.
33. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFRONZO RA. Metabolic Effects of Low-Dose Insulin Therapy on Glucose Metabolism in Diabetic Ketoacidosis. 1988;37.
34. Goyal N, Miller JB, Sankey SS, Mossallam U. Utility of Initial Bolus Insulin in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Emerg Med*. 2010 May;38(4):422–7.
35. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of Plasma Potassium Levels in Diabetic Ketoacidosis: *Medicine (Baltimore)*. 1986 May;65(3):163–72.
36. Bureau MA, Bégin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1980 Jun;96(6):968–73.
37. Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided?: How can cerebral edema during treatment of DKA be avoided? *Pediatr Diabetes*. 2014 Jun;15(4):271–6.
38. Blumberg A, Weidmann P, Shaw S, Gnädinger M. Effect of various therapeutic approaches on plasma potassium and major regulating factors in terminal renal failure. *Am J Med*. 1988 Oct;85(4):507–12.
39. Palevsky PM, Bhargava R, Greenberg A. Hyponatremia in Hospitalized Patients.

40. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1493–9.
41. King LS, Choi M, Fernandez PC, Cartron JP, Agre P. Defective Urinary Concentrating Ability Due to a Complete Deficiency of Aquaporin-1. *N Engl J Med*. 2001 Jul 19;345(3):175–9.
42. Rao R, Patel S, Hao C, Woodgett J, Harris R. GSK3 β Mediates Renal Response to Vasopressin by Modulating Adenylate Cyclase Activity. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Mar;21(3):428–37.
43. Baylis PH, Thompson CJ. OSMOREGULATION OF VASOPRESSIN SECRETION AND THIRST IN HEALTH AND DISEASE. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Nov;29(5):549–76.
44. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hyponatremic and hyponatremic states. *Kidney Int*. 1976 Jul;10(1):104–16.
45. Denman JP. Hyponatraemia and rhabdomyolysis. *Med J Aust*. 2007 Nov;187(9):527–8.
46. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al. Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1934–43.
47. Depner TA. Uremic Toxicity: Urea and Beyond. *Semin Dial*. 2001 Jul;14(4):246–51.
48. Valderrábano F, Jofre R, López-Gómez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis*. 2001 Sep;38(3):443–64.
49. Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation--a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Sep 12;21(11):3275–82.
50. De Deyn PP, Vanholder R, Elout S, Glorieux G. Guanidino Compounds as Uremic (Neuro)Toxins. *Semin Dial*. 2009 Jul;22(4):340–5.
51. Smith JL, Wishnok JS, Deen WM. Metabolism and Excretion of Methylamines in Rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994 Apr;125(2):296–308.
52. Pirisino R, Ghelardini C, Galeotti N, Cioni L, Banchelli G, Raimondi L. Methylamine: a new endogenous modulator of neuron. *Med Sci Monit*.
53. Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Mar;69(6):1081–7.
54. Giovannetti S, Maggiore Q. A LOW-NITROGEN DIET WITH PROTEINS OF HIGH BIOLOGICAL VALUE FOR SEVERE CHRONIC URÆMIA. *The Lancet*. 1964 May;283(7341):1000–3.

55. Eknoyan G, Greene T, Depner TA, Milford E, Schwab SJ. Effect of Dialysis Dose and Membrane Flux in Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2002;
56. Koch C, Röhrig R, Monz T, Hecker A, Uhle F, Schneck E, et al. Prospective evaluation of regional oxygen saturation to estimate central venous saturation in sepsis. *J Clin Monit Comput*. 2015 Aug;29(4):443–53.
57. Gulati A, Agarwal S, Shukla R, Srimal R, Dhawan B. The mechanism of opening of the blood-brain barrier by hypertonic saline. *Neuropharmacology*. 1985 Sep;24(9):909–13.
58. Chi OZ, Wei HM, Lu X, Weiss HR. Increased Blood–Brain Permeability with Hyperosmolar Mannitol Increases Cerebral O₂ Consumption and O₂ Supply/Consumption Heterogeneity. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996 Mar;16(2):327–33.
59. Sasaki T, Kassell NF, Fujiwara S, Torner JC, Spallone A. The effects of hyperosmolar solutions on cerebral arterial smooth muscle. *Stroke*. 1986 Nov;17(6):1266–71.
60. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW. Regional cerebral blood flow decreases during chronic and acute hyperglycemia. *Stroke*. 1987 Jan;18(1):52–8.
61. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020 Feb;43(2):349–57.
62. Coskun C, Borulu F, Emir I, Hanedan M, Mataraci I. Investigation of the Relationship between Cerebral NearInfrared Spectroscopy Measurements and Cerebrovascular Event in Coronary Artery Bypass Grafting Operation in Patients without Carotid Stenosis and Patients with Carotid Stenosis below Surgical Margins. *Braz J Cardiovasc Surg* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 7];35(4). Available from: <https://cdn.publisher.gn1.link/bjcv.s.org/pdf/0102-7638-rbccv-35-04-0465.pdf>
63. Hoffman GM. Neurologic Monitoring on Cardiopulmonary Bypass: What Are We Obligated to Do? *Ann Thorac Surg*. 2006 Jun;81(6):S2373–80.
64. Heringlake M, Anderson I, Berger KU. Preoperative Cerebral Oxygen Saturation and Clinical Outcomes in Cardiac Surgery. *Perioper Med*.
65. Newman L, Nolan H, Carey D, Reilly RB, Kenny RA. Age and sex differences in frontal lobe cerebral oxygenation in older adults—Normative values using novel, scalable technology: Findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Mar;87:103988.
66. Bakker SLM, de Leeuw FE, den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Cerebral Haemodynamics in the Elderly: The Rotterdam Study. *Neuroepidemiology*. 2004;23(4):178–84.

67. Aanerud J, Borghammer P, Rodell A, Jónsdóttir KY, Gjedde A. Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jul;37(7):2433–40.
68. Heyman A. Cerebral Circulation and Metabolism.
69. Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Nov 1;319(5):F782–91.
70. Shen Y, Cheng X, Ying M, Chang HT, Zhang W. Association between serum osmolality and mortality in patients who are critically ill: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 May 9;7(5):e015729.
71. Nag C, Das K, Ghosh M, Khandakar MR. Plasma osmolality in acute spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does it influence hematoma volume and clinical outcome? *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2012 Jun;17(6):548–51.