

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RUH SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**DELİRYUM HASTALARINDA VE AYNI HASTALIĞI OLUP
DELİRYUM GELİŞMEYEN KONTROL GRUBUNDA KANDA
SOLUBL ÜROKİNAZ TIP PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
RESEPTÖR DÜZEYİ KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ELVİN GULİYEV

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MEHMET MÜFİT UĞUR

İSTANBUL 2016

I. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimine asistanı olarak başladığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Alaattin Duran'a, net önerileri ile bana cesaret ve güven veren saygıdeğer tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Mehmet Müfit Uğur'a, asistanlığım süresi boyunca çok şey öğrendiğim hocalarım; Sn. Prof. Dr. Musa Tosun'a, Sn. Prof. Dr. Ruhi Yavuz'a, Sn. Prof. Dr. İbrahim Balcıoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Mehmet Kemal Arıkan'a, Sn. Prof. Dr. Neşe Kocabaşoğlu'na;

Tez çalışmamdaki emeklerinden dolayı Sn. Uzm. Dr. Mustafa Akker'e, Sn. Uzm. Öğr. Dr. Gözde Gültekin'e mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına;

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, uzmanlık eğitimim sürecimde yardımlarını esirgemeyen Sn. Uzm. Dr. Burç Çağrı Poyraz'a, Sn. Uzm. Dr. Cana Aksoy Poyraz'a, Sn. Uzm. Dr. Şenol Turan'a, Sn. Uzm. Dr. Ömer Faruk Demirel'e

Mesleğimin ilk yıllarında tanımaktan mutluluk hissi duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık hayatımın keyifli geçmesinde payı olan başta Sn. Mustafa Kaya olmak üzere tüm psikiyatri kliniği çalışanlarına;

Her konuda desteklerini her zaman üzerimde hissettiğim babam'a, annem'e, kardeşime ve eşim Şebnem'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elvin Guliyev

Aralık 2016

II. İÇİNDEKİLER

II. İÇİNDEKİLER.....	iii
III. KISALTMALAR	v
IV. TABLO LİSTESİ.....	vi
V. ÖZET.....	vii
VI. ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Deliryum tarihsel özellikleri.....	3
2.2. Deliryum tanımlanması	4
2. 3. Deliryum sınıflandırması.....	4
2. 4. Deliryum tablosunun tanımlanması, taranması ve değerlendirilmesinde kullanılan psikometrik testler	5
2. 5 Deliryumun epidemiyolojisi.....	6
2. 6. Deliryum etiyojisi.....	6
2. 6. 1. Deliryum etiyojisinde risk faktörleri	7
2.7. Deliryum patofizyolojisi.....	8
2.7.1. Nörotransmitter sistemler ve oksidatif stres	9
2.7.2. Kolinerjik eksiklik modeli.....	9
2.7.3. Deliryum patofizyolojisinde sitokinlerin rolü	10
2. 8. suPAR.....	10
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	15
3.1. Örneklem.....	15
3. 2. Veri Toplama Araçları.....	17
3. 2. 1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu	17
3.2.2. Deliryum Derecelendirme Ölçeği.....	17
3.2.3. Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon değerlendirme metodu (KDM)	18
3.2.4. Antikolinerjik Kognitif Yük Skalası	18
4.BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	29
7. KAYNAKLAR.....	30

8. EKLER.....	45
EK 1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	45
EK 2 Deliryum Derecelendirme Ölçeği	46
EK3 Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon değerlendirme ölçeği	48
EK 4 Aydınlatılmış onam formu	50



III. KISALTMALAR

Aβ	: Amiloid β
AH	: Alzheimer Hastalığı
AKYS	: antikolinergic kognitif yüklülük skalası
APP	: Amiloid Prekürsör Protein
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
BKI	: Beden Kitle İndeksi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
DSM	: Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
HDL	: Yüksek Dansiteli Protein
GİSH	: gastrointestinal sistem hastalıkları
IL	: İnterlökin
KVH	: Kardiyο-Vaskuler Hastalık
KCH	: karaciğer hastalıkları
MMT	: Mini Mental Test
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
suPAR	: solubl Urokinaz-tip Plazminojen Aktivatör Reseptörü
SYH	: solunum yolu hastalıkları
SÇT	: saat çizme testi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör alfa
uPA	: ürokinaz plazminojen aktivatörü
uPAR	: Urokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü
YBÜ KDM	: yoğun bakım ünitesinde konfüzyon değerlendirme metodu

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. DSM-IV-TR deliryum tanı ölçütleri	4
Tablo 2. Antikolinerjik kognitif yüklülük skalası	19
Tablo 3. Sosyodemografik Veriler	22
Tablo 4. Komorbidite hastalıklar açısından grupların karşılaştırılması	23
Tablo 5. SUPAR ve ölçeklerin karşılaştırılması	24



V. ÖZET

DELİRYUM HASTALARINDA VE AYNI HASTALIĞI OLUP DELİRİUM GELİŞMEYEN KONTROL GRUBUNDA KANDA SOLUBL ÜROKİNAZ TİP PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR RESEPTÖR DÜZEYİ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Elvin GULİYEV

Amaç: Deliryumun patofizyolojisinde inflamatuvar mekanizmalar da rol oynamaktadır. Deliryum patofizyolojisinde çeşitli inflamatuvar maddelerin rol oynadığının gösterilmesi suPAR 'ında inflamatuvar bir madde olarak bu süreçlerde etkisinin olduğunu düşündürmektedir. Çalışmadaki amacımız deliryum hastalarında ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen kontrol grubunda kanda solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör düzeyi karşılaştırılması ve deliryum sendromu ile ilişkisini göstermektir.

Yöntem: Çalışmamıza kırk beş deliryum ve kırk dört aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen kontrol grubu toplam 89 sayıda hasta alınmıştır. Öncelikle hastanın yakınlarından hastanın deliryum öncesi durumu ile ilgili bilgi alınarak olası orta ve ileri evre demans tanısı dışlanmıştır. Hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, mevcut ilaçları kayıt edilmiş ve rutin laboratuvar testlerinin sonuçları dosyadan alınmıştır, ardından ileri değerlendirilme için hastalara 10 soruluk 4'lü Likert tipi ölçek olan Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Metodu ve Deliryum Derecelendirme Ölçeği uygulanarak psikomotor etkinlik, yönelim, bellek, dikkat algılama, düşünce süreçleri değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan plazma örneklerinde suPAR seviyeleri ELİSA kit kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması $63,85 \pm 16,54$ yıl bulundu. Yaş ortalaması açısından 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($Z = -3.53$, $p = 0.096$). Her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 0.956$, $p = 0.620$). Cinsiyet, medeni durum açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. ($X^2 = 0.956$, $p = 0.620$), ($X^2 = 1.046$, $p = 0.593$). Her iki grup eğitim durumları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 3.649$, $p = 0.302$). Çalışma durumunun varlığı deliryum olan grupta %43,2, deliryum olmayan grupta %60 idi. İki grup arasında çalışma açısından anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 2.520$, $p = 0.112$). Sigara ve alkol kullanımı açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($X^2 = 0.401$, $p = 0.526$), ($X^2 = 0.401$ ve $p = 0.526$). Her iki grup komorbid hastalıklar açısından kıyaslandığında,

komorbid hastalık gruplarının her birinde $p>0.05$ olduğundan iki grup arasında önemli farklılık saptanmadı.

SUPAR düzeyi deliryum grubunda 6.26 ± 2.22 , deliryum olmayan grupta 4.70 ± 2.26 olarak saptandı. Her iki grubu SUPAR değerlerine göre karşılaştırdığımızda deliryum grubunda anlamlı yükseklik bulundu ($X^2=-3.533$, $p<0.001$). Antikolinergik kognitif yüklülük skalasına göre iki grup karşılaştırıldığında deliryum olan grupta 0.93 ± 1.053 , deliryum olmayan grupta 1.23 ± 1.11 ortalama sonuçlar alındı. AKYS-a göre iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($X^2=-1.326$, $p=0.185$). DDÖ açısında iki grup karşılaştırıldığında deliryum olan grupta ölçek puanı ortalaması 15.89 ± 4.292 , deliryum olmayan grupta 1.61 ± 3.059 olarak bulundu. Mevcut gruplar DDÖ açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($X^2=-7.877$, $p<0.001$).

Sonuç: Her bir grupta ortalama suPAR düzeyleri değerlendirildiğinde, deliryum grubunda suPAR düzeyi; deliryum gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farklılık hipotezimizi desteklemekte olup deliryum sendromunda plazma suPAR düzeyinin inflamasyon göstergesi olduğunu göstermektedir. Mevcut iki grup DDÖ ya göre değerlendirildiğinde; ölçek skorları ile suPAR düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır. DDÖ ölçeği ile suPAR düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon deliryum suPAR ilişkisini desteklemektedir. Çalışmamızda diğer parametreler (yaş, cinsiyet, çalışma durumu, medeni hal, komorbid hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı) açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı farklılığın olmaması grupların bu parametreler açısından homojen olması, suPAR deliryum ilişkisini güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: suPAR, deliryum, İnflamasyon

İletişim Adresi: elvinguliyev@yahoo.com

VI. ABSTRACT

Aims: Delirium is common and life-threatening neuropsychiatric syndrome. Diagnosing delirium can be challenging. Delirium increases mortality therefore health care costs increase. Biological model of delirium is not definite yet evidence supports cholinergic deficiency model. Delirium may be the result of processes and drugs, which transpassing compromised blood-brain barrier. There are some studies about relation between biomarkers and delirium but no study about suPAR. We aimed to evaluate possible diagnostic utilization and the role of suPAR as biomarker in delirium etiology.

Methods: After screening tests, 89 participants enrolled in the study (n=45 for Delirium group, n=44 for same disease without delirium). ELISA kit was used to measure the blood level of suPAR.

Results: Mean suPAR levels were found significantly higher in delirium group than group without delirium ($Z=-3.533$ $p<0.001$). Between groups there were no significant differences according to sociodemographic parameters (age, sex, marital status), comorbid disease (alcohol use and smoking, cardiovascular diseases, renal diseases, hematological diseases, DM, malignancy) (for each, $p>0.05$). There was a trend of significant correlation between suPAR levels and delirium rating scale test ($X^2=-7.877$, $p<0.001$). And no significant correlation between suPAR levels and ACB scale ($X^2=-1.326$, $p=0.185$) between groups.

Conclusion: This is the first study in the association of plasma suPAR levels and delirium. SuPAR seems to associate with inflammation and may have proinflammatory roles. Further studies are needed to understand relation between suPAR and delirium.

Keywords: suPAR, delirium, inflammation,

Contact address: elvinguliyev@yahoo.com

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deliryum, kavram olarak Hipokrat devrine kadar uzanmaktadır. Kelime olarak yoldan çıkmak anlamına gelen Latince —delirare kelimesinden türetilmiştir ¹. Hipokrat zamanında bildirilen bu sendrom, 1813 yılında Sutton tarafından tanımlanmıştır. Geçen 2000 yıl birçok tanımlanma ve yeniden tanımlama girişimleri ile geçmiştir ². Deliryum kendi başına bir klinik tablo olarak 1980 yılında tanımlanmıştır.

Deliryum beynin fizyolojik ve anatomik düzenindeki bozukluklara karşı oluşturduğu ve yüksek kortikal fonksiyonlarda (davranış, kognisyon, düşünce, dil gibi) bozulmalarla seyreden bir yanıttır ³.

Deliryum tablosunun en önemli özelliği; semptomların ani başlangıçlı olması ve dalgalı seyir göstermesidir ⁴. Bu tablo genellikle geri dönüşlüdür.

Deliryum prevalansı için en kullanışlı ve kapsamlı bilgi Doğu Baltimor ruh sağlığı taramasıyla sağlanmıştır ⁶. Bu çalışmada deliryum prevalansının yaş ile belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Gelecek yıllarda geriatrik yaş grubunun dramatik olarak artması öngörülmektedir. Geriatri servisine kabul edilen hastalar arasında deliryum prevalansı %9 ile %43 arasında değişmektedir ⁷⁻⁸.

Deliryum'un tanısını koymadaki yetersizlik, mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarını arttırmaktadır ⁹. Deliryum tanısı konulmuş hastaların hastane mantalitelerinin yaklaşık 22 kat arttığı bildirilmiştir ¹⁰. Sorumlu hekimin uzmanlık alanına göre değişmekle birlikte deliryum olgularının $\frac{1}{3}$ ile $\frac{2}{3}$ 'ünde tanı atlanmaktadır ¹¹. Hustley'e göre, deliryum tablosu ile acil servise müracaat eden geriatrik hastaların %16'sında zihinsel durum değişikliği saptanmakta ancak tedaviyi yapan acil servis doktorları bu semptomdan haberdar edildiğinde hastaya yaklaşımlarında değişiklik gözlenmektedir ¹². Tanı sürecinde yaşanan yanlış deliryum prognozunu kötüleştirir.

Deliryumun tablosunun bir takım nöral yolların etkilenmesi sonucunda geliştiğine inanılmaktadır. Bu yolları etkileyen mediatörler arasında belli nörotransmitterler ve sitokinlerin bulunduğu düşünülmektedir¹³.

Urokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptörü (uPAR), monosit, makrofaj, aktive T lenfositleri gibi immün açıdan aktif hücreler ile vasküler endotelial hücreler, keratinosit, fibroblast, düz kas hücreleri, bazı tümör hücrelerinde bulunan membran bağımlı bir proteindir

¹⁴. Plazminojen aktivasyon yolağı, integrinler vasıtasıyla hücre sinyalizasyonu, kemotaksi, hücre adezyonu, fagositik hücre aktivasyonu, migrasyon, fibrinolitik etki ile dokuların yeniden düzenlenmesi ve proliferasyonu gibi proliferatif ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili fizyolojik ve patolojik reaksiyonlarda rol oynarlar ¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶. Solubl ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptörü (suPAR), uPAR'ın hücre yüzeyinde proteolizi ile oluşarak hücrelerden salınan, kanda ölçülebilen bir proteindir. suPAR, hücre adezyonu, migrasyon, kemotaksis, immun aktivasyon, invazyon ve sinyal transdüksiyonu gibi önemli immun reaksiyonlarda rol oynar ¹⁷. İnflamatuvar uyarı sonrasında oluşan suPAR kan, idrar, BOS gibi vücut sıvılarında bulunabilir hale gelir ¹⁸⁻¹⁹. suPAR seviyeleri vücuttaki inflamatuvar durumu yansıtır ve lökosit sayısı, TNF düzeyi, C-Reaktif Protein (CRP) gibi proinflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterir ²⁰. Yapılan araştırmalarda enfeksiyon hastalıkları, sepsis, inflamatuvar hastalıklar, kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), kanser, karaciğer, böbrek hastalıkları gibi durumlarda suPAR seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek suPAR düzeylerinin varlığı, mevcut hastalığın olumsuz prognozu ile ilişkilendirilmiştir ²²⁻²⁵.

Deliryum patofizyolojisinde çeşitli inflamatuvar maddelerin rol oynadığının gösterilmesi suPAR'ın da inflamatuvar bir molekül olarak bu süreçlerde etkisinin olduğunu düşündürmektedir. SuPAR'ın deliryum etkisi henüz araştırılmamış bir konudur. Bu çalışmada deliryum hastalarında ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen kontrol grubunda kanda solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör düzeyi karşılaştırılarak deliryumda suPAR düzeylerinin rolü araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Deliryum tarihsel özellikleri

Deliryum ilk kez 2500 yıl öncesinde tanımlanmasına rağmen genel kabul gören bir tanımını yapmak, son 30 yıl içinde mümkün olmuştur. Hipokrat 'ın oluşturduğu sınıflandırmada mani, paranoya, melankoliden sonra dördüncü büyük psikiyatrik hastalık grubunu deliryumun da içinde bulunduğu organik ruhsal bozukluklar oluşturmaktadır¹. Deliryum tablosu erken dönemlerde 'phrenit', 'delilik', 'psikoz', 'eksitasyon durumu' olarak, 16 yüzyılda Ambroise Pare ve sonrasında 1819'da Dupuytren tarafından 'ameliyat sonrası psikozu' ve 'deliryum nervosum' olarak tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda 'senil deliryum', 'akut konfuzyonel durum', 'akut beyin sendrom', 'akut beyin yetmezliği', 'psodosenilit', 'bilinç sislenmesi' gibi tutarlı olmayan ve muğlak terimler kullanılmıştır²⁶⁻²⁷.

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve istatistiksel El Kitabı (DSM) ilk olarak 1952 yılında basılmıştır. Bu baskıda akut ve kronik beyin sendromları tanımlanmıştır²⁸. Bu dönemlerde organik beyin sendromlarının psikiyatrinin reddedilen alanı olarak görüşüyordu. Hatta Amerikan psikiyatrisinde itibar edilmeyen, yok sayılan ve çok az çalışılan bir konu idi²⁷⁻²⁹.

Tanı olarak deliryum ilk defa 1980 yılında yayınlanan DSM-3 ile sınıflandırılmıştır, demanslar ve diğer organik ruhsal bozukluklardan ayrılmıştır. Sonraki gözden geçirmelerde dikkatsizlik ve bilinç değişikliği tanımlamaları eklenmiştir. DSM-4 de deliryum için dört alt tanı kategorisi tanımlanmıştır. Deliryum tanısı konulabilmesi için dört DSM kriterisinin varlığı gereklidir. Mayıs 2013'te yayınlanan DSM-5 ile deliryum tanı kriterleri 5'e yükselmiştir³⁰.

2.2. Deliryum tanımlanması

Deliryum tablosunda kognitif yapıyı oluşturan tüm alanlarda bozukluklar izlenir. En sık gözlenen dikkat bozukluğudur. Dikkat bozukluğu deliryum olgularında %97-100 sıklıkla izlenir. Deliryum tablosunda olan hasta dikkatini odaklama, kaydırma ve sürdürme de sorun yaşar³¹.

Yönelim mekan, zamana ve kişiye göre bozulabilir. Bellek yakın veya uzak hafıza alanlarında bozulabilir. Görsel-uzamsal yetenek ve yürütücü işlevler bozulan kognitif alanlar arasındadır³¹.

Deliryum tablosu içerisindeki hastada psikotik belirti ve bulgular gözlenebilir. Görme ilüzyonu ve halüsinasyonu da içeren algı değişiklikleri, paranoid ve zayıf organize sanrılar, çevresellik ve çağrışımlarda gevşeklikle kendini gösteren düşünce bozuklukları görülebilir³¹.

Deliryum tablosunda psikomotor özellikler kendini hiperaktif, hipoaktif veya her ikisinin birlikte bulunduğu karışık tip olarak gösterebilir ki bu deliryumun fenomenolojik sınıflandırmasında kullanılmaktadır.

Dil alanındaki yetersizlikler kelime bulmakta zorluk ve disgrafidir. Ağır vakalarda afaziye taklit eden tablo görülebilir.

Duygulanımda değişkenlik sık olarak gözlenir. Hasta genelde içinde bulunulan durumdan bağımsız herhangi bir duygudurumda olabilir. Sinirlilik ve irritabilite ön planda olabilir.

2. 3. Deliryum sınıflandırması

Deliryum klinik bir sendromdur. Bu nedenle tanıda klinik bulgular temelinde geliştirilen tanısal araç ve ölçütler kullanılır. Tablo 1’de DSM-IV-TR deliryum tanı ölçütleri verilmiştir.

Tablo 1. DSM-IV TR Genel Tıbbi Duruma Bağlı Deliryum tanı ölçütleri

A. Dikkatini belirli bir konu üzerine odaklama, sürdürme ya da yeni bir konuya kaydırma yetisinde azalma ile giden bilinç bozukluğu (yani, çevrede olup bitenin farkında olma düzeyinin azalması).

B. Daha önceden var olan, yerleşik ya da gelişen demans ile açıklanamayan algı bozukluğunun ortaya çıkması ya da bilişsel değişiklik (bellek, yönelim, dil bozukluğu gibi olması)

C. Bu bozukluk kısa bir süre içinde gelişir (genellikle saatler ya da günler içinde) ve gün içinde dalgalanmalar gösterme eğilimi taşır.

D. Öykü, fizik muayene ya da laboratuvar bulgularından elde edilen verilerde bu bozukluğun genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı olduğuna ilişkin kanıtlardır

2. 4. Deliryum tablosunun tanımlanması, taranması ve değerlendirilmesinde kullanılan psikometrik testler

Deliryum tanısı DSM 'de ayrıntısı ile tanımlansa da ek olarak tanının keskinliğini ve tekrarlanabilirliğini arttıran tanısal araçlar da mevcuttur.³¹⁻³² Tarama araçları tanı konusunda yardımcı olsalar da ayırıcı tanı konusunda yardımcı olmazlar⁴. Deliryum için tarama testlerinin günlük uygulamada ve psikiyatrist dışı hekimlerin ve hemşirelerin de rahat kullanabileceği şekilde olması hedeflenmiştir. Deliryum taramasında en sık kullanılan araçlar Konfüzyon değerlendirme metodu (Confusion Assesment Method-CAM), kısa kognitif durum muayenesi (Mini Mental State Examination- MMSE) ve saat çizme testidir (SÇT). CAM, DSM 3 deliryum tanı ölçütleri temelinde geliştirilmiş bir ölçektir. Psikiyatrist olmayan hekimler ve hemşireler tarafından kullanılması için geliştirilmiş olmasına rağmen hemşireler tarafından uygulandığında duyarlılığının düşük bulunduğu bildirilmiştir³²⁻³⁴. Kognitif bozuklukların ayırıcı tanısında kullanılması uygun değildir. MMT 'in deliryum için güvenilir bir indikatör olmayan yönelim üzerine odaklanması testin dezavantajıdır³⁴⁻³⁶. Bu nedenle çalışmada kullanılmamıştır. SÇT'nin yaşlı hastalarda ameliyat sonrası deliryum riskini kestirmede MMSE 'den daha üstün olduğunu gösterilse de³⁷ deliryum ile demansı ayırt etmek için kullanışlı olmadığı bildirilmiştir³⁸⁻³⁹. Deliryum semptomlarının tarama, tanı ve semptom şiddetini derecelendirme bakımından değerlendirmekte kullanılabilecek yaklaşık 10 ölçek olmasına rağmen bunlardan sadece birkaçı yaygın olarak kullanılmaktadır³⁹. Ülkemizde deliryum çalışmalarında Aydemir ve ark. tarafından geliştirilen Deliryum Derecelendirme Ölçeği daha geniş kullanılmaktadır³¹⁻³⁶⁻⁴⁰. Çalışmamızda bu ölçek kullanılmıştır .

2. 5. Deliryumun epidemiyolojisi

Oluşum nedenine bakılmaksızın deliryum görülme insidansı toplumdaki bireylerde %1-2, bakımevlerinde kalan bireylerde %60, hastanedeki bireylerde %6- 56, cerrahi işlem uygulanan hastalarda %15-53, yoğun bakımda kalan hastalarda %56-87 ve terminal dönem hastalarında ise %83 oranında görülmektedir ⁴¹. Hastane ve yoğun bakımlarda yaygın görülen deliryum, hastalık prognozlarını olumsuz etkilemekte; bakım yükünü ve maliyetini artırmaktadır. Deliryum gelişen hastalarda; yoğun bakımda kalma süresinin arttığı, daha fazla nazokomiyal pnömoni geliştiği, uzun süreli bakıma ihtiyacın ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir ⁴². Yoğun bakım ünitesinde invaziv teknolojinin zorunlu olarak fazla oranda kullanımı, deliryum gelişen hastada önemli akut yaralanmalara sebep olabilir. Kendi kendine ekstübasyon sonrasında oluşan larenks veya vokal kord yaralanması, kardiyak aritmi, solunum arresti ve ölümlle sonuçlanan durumlar buna örnek olabilir. Deliryum agresif davranışlar, inkontinans, üriner sistem enfeksiyonları, düşmeler, kırıklar, bası yaraları ve tedavi sürecine uyumda bozulma gibi nedenlerle hastalık gidişini kötüleştirebilir ⁴

2. 6. Deliryum etiyojisi

Deliryum etiyojisinde birçok faktör, tek başına veya bir arada rol oynarlar ⁴⁴⁻⁴⁶. Primer merkezi sinir sistemi (MSS) bozuklukları, beyin işlevlerini etkileyen metabolik, endokrin, enfeksiyon ve diğer sistemik hastalıklar, belli ilaç ve toksinlere maruz kalma gibi durumlar deliryum tablosunu ortaya çıkartmaktadır.

Ameliyat sonrası gelişen deliryum genelde ameliyat sonrası iki ile yedinci günler arasında izlenir. Bu durumda oluşan deliryum tablosu kendi başına cerrahi komplikasyon olarak veya yukarıda belirtilen durumların tabloya katılması sonucu gelişebilir. Çalışmalarda tipik olarak çoklu etiyojik neden gösterilse de deliryum olgularının bir kısmında tek etiyojik neden belirlenebilmektedir ⁴⁴⁻⁴⁵. Çoklu etiyojiye sahip deliryum vakaları ilerlemiş hastalığı olan yaşlılarda daha çok bildirilmiştir. Örneğin; kanser hastalarında deliryum tümörün etkisine bağlı olabileceği gibi, metastazların, metabolik sorunların, kemoterapi veya radyoterapinin dolaylı etkilerine de bağlı olabilir. Uygunsuz ilaç kullanımı, polifarmasi ile oluşan deliryum tabloları da yaygındır. Yasadışı ilaç kullanımı daha çok gençlerde yaygın bir neden iken, reçeteli ilaçlar ve polifarmasi yaşlılarda önemli deliryum nedenleridir ⁴⁶.

2.6. 1. Deliryum etiolojisinde risk faktörleri

Deliryum risk faktörleri, deliryum nedenleri ile karıştırılmamalıdır. Deliryum predispozan (genetiği de içeren, kişi ile ilgili yatkınlık faktörleri) ve presipitan (ilaçlar, ameliyat, hastalık gibi dış stresörler ile ilgilidir) faktörlerin birbirleri ile etkileşimde bulunduğu hastane yatışlarında yaygındır.

Yapılan bir sıra çalışmalarda kognitif yetmezlik, ciddi hastalık, görmede yetersizlik ve dehidratasyonu predispozan faktörler olarak, üçten fazla ilaç kullanımı, katater varlığı, fiziksel kısıtlama uygulanması, malnutrisyon veya iyatrojenik olayları ise presipitan faktörler olarak gösterilmiş ve bu faktörlerin farklı şekillerde bir araya gelmesinin deliryum gelişmesi riskini arttırdığı belirtilmiştir ⁴⁷⁻⁴⁸.

Deliryum vakalarının %20-40'ına neden olduğu bildirilen polifarmasi ve uygunsuz ilaç kullanımı, değiştirilebilen bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır ⁴. Kognitif yetersizlik, uykusuzluk, immobilité, görme yetersizliği, duyma yetersizliği ve dehidratasyona yönelik önleyici tedbirlerin alınmasının deliryum gelişmesinin önlenmesinde, atak süresinin azaltılmasında ve hastalık prognozunda iyileşme üzerine belirgin katkısı olduğu bildirilmiştir ⁴⁹.

2. 6. 1. 1. Mevcut kognitif yetersizlik

Deliryum vakalarının önemli bir kısmı mevcut kognitif yetersizlik üzerinde gelişmektedir. Deliryum, demansı olan hastalarda demansı olmayan kontrol grubuna göre 2-3,5 kat daha sık oluştuğu gösterilmiştir ⁵⁰.

Ardışık 175 demans hastası ile yapılan bir çalışmada subkortikal hasarın deliryum riskini arttırdığı ve vasküler demanslı hastaların erken Alzheimer ve frontokortikal demanslı hastalara göre daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır ⁵¹.

2. 6. 1. 2. İlaçlar ve deliryum

Polifarmasi ve ilaç entoksikasyonu deliryumun en yaygın nedenlerindedir, aynı zamanda da bir risk faktörüdür ⁵¹. Özellikle uzun etkili benzodiazepinler, opioidler ve antikolinergik etkili ilaçların deliryum ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir⁵². Çoğu ilaç ve metabolitleri tanımlanamayan antikolinergik etkileri nedeniyle beklenmedik şekilde deliryum tablosunun oluşumuna katkıda bulunabilir. Yaşlı hastalarda yaygın olarak kullanılan

antikolinergik yan etkili ilaçların deliryumu olmayan hastalarda dahi, bellek ve dikkat yetersizliğine neden olduğu 1992 yılında Tune tarafından saptanmıştır⁵³.

Randomize kontrollü çalışmaların gözden geçirilmesinde genel anestetiklerin santral antikolinergik etki yaratarak ameliyat sonrası deliryum oluşturabileceği ileri sürülmektedir⁵⁴.

2. 6. 1. 3. Ameliyat sürecinde etkili faktörler

Artmış kan beyin bariyeri geçiriciliği deliryum riskini artırır. Ameliyat sonrası deliryum en sık ameliyat sonrası üçüncü günde olmaktadır. Uluslararası Ameliyat Sonrası Kognitif Bozukluk çalışması'nda yaş, anestezi süresi, düşük eğitim seviyesi, ikinci ameliyat, ameliyat sonrası enfeksiyon ve solunum sorunları ameliyat sonrası kognitif yetersizlik ile ilişkili bulunmuştur⁵⁵. Benzer diğer çalışmalarda ameliyatın tipi, cerrahi girişim sırasındaki komplikasyonlar, ameliyatın elektif olup olmaması gibi etkenlerin deliryum riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁵⁶.

2. 6. 1. 4. Diğer faktörler

Düşük serum albümin seviyesi hangi yaşta olursa olsun beslenme bozukluğunu, kronik hastalığı, karaciğer ya da böbrek yetmezliği ile karakterize olan önemli bir risk faktörüdür. Hipoalbuminemi kanda albümin ile taşınan çoğu ilacın kan seviyesini yükselterek deliryumu da içeren yan etkilere neden olmaktadır⁵⁷.

Üremi sırasında olduğu gibi kan beyin bariyerindeki değişiklikler genelde MSS 'ye geçişi olmayan moleküllerin ve ilaçların MSS 'ye geçmesine ve beyin bölgelerinde ve yolaklarında istenmeyen etkilere neden olabilir.

2.7. Deliryum patofizyolojisi

Deliryumun patofizyolojisinde altta yatan farklı mekanizmaların olduğu düşünülmektedir⁵⁸. Deliryum nöroanatomik anormallikten sonucu gelişebileceği gibi (ör; inme), ana nörotransmitter sistemlerin dengesizlikleri sonucu da gelişebilir⁵⁹.

Geniş bir yelpazede gözlenen nöropsikiyatrik semptomların varlığından dolayı deliryum, yüksek serebral kortikal süreçlerdeki genel bozukluğun bir sonucu olarak değerlendirilebilir. Semptom şiddeti artıkça hastanın temel davranışları üzerindeki kontrolü azalmaktadır⁶⁰.

Etiyolojik ve fizyolojik süreçlerin farklı olduğu düşünülse de deliryum tablosunda çoğunlukla benzer klinik belirti ve bulguların izleniyor ki bu da patofizyolojide yer alan muhtemel ortak bir son yolağa işaret etmektedir ⁶¹⁻⁶².

2.7.1. Nörotransmitter sistemler ve oksidatif stres

Ortak son yolak için literatürde düşük kolinerjik-yüksek dopaminerjik durumu destekleyen çalışmalar gösterilmiştir⁶². Diğer nörotransmitter sistemlerinin bazı etiyojilerde (ör; karaciğer yetmezliği ya da alkol çekilmesi) yer aldığı bilinmesine rağmen, kolinerjik ve dopaminerjik yollar serotonerjik, opiyaterjik, GABAerjik, noradrenerjik ve glutamerjik gibi diğer nörotransmitterler, değişmiş metabolik durumlar, inflamatuvar ve stres yanıtında değişmiş fizyolojik yanıtlar ve glial aktivite tarafından düzenlenebilir veya etkilenebilir. Bundan dolayı, deliryum ile sonuçlanacak ortak son yolda çoğu etken kendi aralarında etkileşim içinde bulunabilir.

Nörotransmitter sistemler oksidatif metabolizmayı etkileyen faktörler ile etkilenebilir. Glukoz metabolizması ve adenozin trifosfat üretim yolları, oksijen, vitaminler ve nörotransmitter substratlarını (ör; amino asitler ve asetil koenzim A) içerir. Bu nedenle sitrik asit siklusu, beyin metabolizması ve nörotransmitterlerin üretilmesi için çok önemlidir. Yoğun bakım ünitesinde deliryum geçiren hastaların, geçirmeyenler ile karşılaştırıldığı 2006 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada oksidatif stres ölçütlerinin daha kötü (hematokrit, hemoglobin ve pulse oksimetre) ve pnömoni veya sepsisin daha şiddetli olduğunu bildirmişlerdir ⁶³

2.7.2. Kolinerjik eksiklik modeli

Deliryumda kolinerjik eksikliğin rolü önemsenmektedir².birinci nedeni; deliryum risk faktörlerinin azalmış asetilkolin aktivitesi ile ilişkili metabolik ve yapısal beyin anormalliklerini içermesi, ikincisi ise yüksek serum antikolinerjik aktivitesinin deliryum şiddeti ile ilişkili olduğudur ⁶¹⁻⁶⁴. Son olarak, Alzheimer hastalığında kullanılan antikolinesteraz ilaçların deliryum semptomlarının tedavisinde yarar sağladığına dair anektodal kanıtın varlığı deliryumda kolinerjik eksikliğin rolünü desteklemektedir ⁶⁵.

Çok çeşitli ilaçlar ve bunların metabolitlerinin antikolinerjik aktiviteleri deliryuma neden olabilirler. Bazıları postsinaptik olarak bazıları ise presinaptik olarak etki ederler⁶⁶. Tuna ve arkadaşları çoğu ilacın 'atropine eşdeğer antikolinerjik aktivitesini çalışmıştır ve

genelde antikolinergik olarak bilinmeyen çoğu ilacın (ör; digoksin, nifedipin, simetidin ve kodein) antikolinergik etkileri olduğunu göstermişlerdir ⁶⁷.

Düşük kolinerjik durumun geçici olarak akut olayı takip eden deliryum ile uyumlu olduğu gözükmektedir. Deliryumun metabolik, nörokimyasal ve yapısal olan farklı mekanizmalarından antikolinergik mekanizma dikkat çekmektedir ⁶⁸.

2.7.3. Deliryum patofizyolojisinde sitokinlerin rolü

Sitokinler enflamasyon ve enfeksiyona bağlı deliryum nedeni olarak gösterilmiştir⁶⁹. Sitokinler santral sinir sisteminde glialar ve makrofajlar tarafından salgılanan, genellikle stres, çabuk büyüme, enflamasyon, tümör, travma ve enfeksiyonda ekstraselüler seviyeleri yükselen polipeptid hormonlardır⁷⁰. Sitokinler nörotransmitter sistemlerin (katekolaminlerin, indolaminlerin, GABA ve asetilkolinin aktivitelerini etkileyebilir ⁷¹, dopamin ve norepinefrinin seviyelerini arttırabilir, asetilkolin seviyelerini azaltır⁷²) aktivitelerini değiştirerek deliryuma neden olabilir. Sitokinler HIV demansındaki gibi nörotoksin olarak beyin disfonksiyonuna neden olabilirler⁷³. Bunun yanı sıra büyüme faktörü ilişkili nöroprotektif etkilerin inhibisyonunu yaparak MSS 'de nöral yıkımı arttırırlar⁷⁴.

2. 8. suPAR

uPAR, monosit, makrofaj, lökosit, eizonofil, nötrofil, lenfosit, aktive T lenfositleri gibi immün açıdan aktif hücreler ile vasküler endotelial hücreler, keratinosit, fibroblast, düz kas hücreleri, bazı tümör hücrelerini içeren çeşitli hücre tiplerinde bulunan membran bağımlı bir proteindir ¹⁴. Plazminojen aktivasyonu, hücre sinyalizasyonu, kemotaksi, hücre adezyonu, fagositik hücre aktivasyonu, dokuya hücre migrasyonu, kanser invazyonu, fibrinolitik etki ile dokuların yeniden düzenlenmesi, proliferasyonu gibi proliferatif ve inflamatuvar süreçlerle ilişkili fizyolojik ve patolojik reaksiyonlarda yer almaktadır¹⁴⁻¹⁶. uPAR, enfeksiyona immün cevapta ve travma sonrası hasar görmüş dokunun yeniden şekillenmesinde esansiyel bir komponenttir ⁷⁵. Ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA), vitronektin, integrin gibi ligandları bağlayabilir ⁷⁶. uPAR'ın D1, D2, D3 olarak bilinen üç alanı mevcuttur, her üç alan da pro-uPA'yı bağlayabilir ve bağlanma ile pro-uPA'yı uPA 'ya dönüştürerek aktive eder. UPA aktivitesi plazminojeni plazmine çevirerek hücre dışı matriksin dağılmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda, uPA/uPAR kompleksinin MSS'de nörodejeneratif hastalıklar, viral-bakteriyel enfeksiyonlar, kanserleri içeren çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol aldığı ve bu hastalıklarda BOS'da uPAR ve ilişkili moleküllerin seviyelerinin arttığı gözlenmiştir ^{19,77,78}.

İnsan beyin dokularından elde edilen mikroglial hücrelere A β uygulanarak uPAR düzeyindeki değişimin ölçüldüğü ve AH olan bireylerin beyin dokusundan alınan örneklerde uPAR düzeylerinin araştırıldığı bir postmortem çalışmada, fibriler A β uygulamasının mikroglial hücrelerde uPAR ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş, ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, AH'nın etkilediği alanlar da uPAR düzeylerinde önemli ölçüde artış bulunmuştur ⁷⁹. Serebral amiloid anjiopatide de vasküler dokuda A β birikimi ile uPAR düzeylerinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir⁸⁰. Doğal-tip farelerle karşılaştırıldığında, uPAR-/- farelerde streptokok pnömoni enfeksiyonunda pulmoner dokulara nötrofil göçünün azaldığı ve mortalite oranının arttığı gözlenmiştir ⁸¹.

UPA, lipazlar, plasmin, kimotripsin, elastaz, metalloproteinazlar, uPAR'ı birinci ve ikinci parçaları arasından ayırarak (D1D2), solubl D1 fragmanı ve membran bağımlı D2D3 fragmanını oluşturabilir ⁸²⁻⁸³. uPAR'ın parçalanması ile uPA reseptörden kopar, böylece uPAR'ın proteoliz ve sinyalizasyonla ilgili fonksiyonları inaktive edilir ¹⁶. Ayrılmamış uPAR ve D2D3 formu, proteaz veya fosfolipazlar tarafından membrana bağlanan glikozilfosfatidilinositol kancasının kesilmesiyle solubl hale gelebilir. Böylece, dolaşımında suPAR'ın tam boy-ayrılmamış (D1D2D3) formu ile D1 ve D2D3 fragmanları olmak üzere üç formu bulunur ¹⁴. suPAR'ın D1 ve D2D3 olarak ayrılması ile molekülün D2 kısmında yerleşen, monositlerin migrasyonuna neden olan intrinsik kemotaktik etkinlikte bir epitop oluşur⁸⁴. İnsanlarda aktive olmuş nötrofillerden hızlı suPAR 2-3 salınımı gösterilmiş, biyolojik fonksiyonu tam olarak anlaşılmasa da akut inflamasyondaki bu salınımın monosit migrasyonunda rol oynadığı düşünülmüştür ⁸⁵. Membrana bağlı uPAR D1 formunun vitronektin ve uPA bağlama kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir ^{15, 86}. İzole haldeki suPAR 1 formu ise uPA toplayıcı olarak inefektiftir. D1'i kaybetmiş olduğu için suPAR 2-3 uPA ve vitronektin bağlama özelliğine sahip değildir ⁸⁵. Bu nedenle, uPAR'ın D1-2 bölgeleri arasından kesilmesi, molekülün vitronektin bağlama özelliğini ve dolayısıyla da adezyonda oynadığı rolü kaybetmesine neden olur ¹⁴. Yapılan bir araştırmada, suPAR'ın kemotaktik özellik gösteren D2D3 fragmanının integrin bağımlı hücre adezyonunu önleyerek kemokinlerce indüklenen monosit kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu da suPAR'ın monosit migrasyonunu hem pozitif, hem de negatif bir şekilde etkileyebileceğini ve bu yolla inflamatuvar yanıtın regülasyonunda potansiyel bir mekanizma olabileceğini bildirilmiştir ⁸⁴. suPAR'ın 1-3 ve 2-3 formları tüm vücut sıvılarında bulunabilmesine rağmen suPAR D1 formu sadece idrarda tespit edilebilmiştir ⁸⁷. D1 kesilmesinin idrarda gerçekleşmediği önceki çalışmalarda gösterilmiş olduğu için ⁸⁸, bu durum suPAR D1 formunun yarı ömrünün belirgin

ölçüde kısa oluşuyla ilişkilendirilmiştir⁸⁷. suPAR'ın fonksiyonlarına ilişkin yapılan çalışmalarda sonuçların büyük bir farklılık gösterdiği gözlenmiştir¹⁴. uPAR/suPAR'ın kesilmesi literatürde iyi tanımlanmasına rağmen uPAR/suPAR'ın düzenlenmesi ve devamında gelişen sinyal yollarıyla ilişkili mekanizmalar hala net anlaşılmamaktadır.

SuPAR'ın endotelial ve immun hücrelerden kaynaklandığı düşünülür¹⁴. Yapılan çalışmalarda, vasküler hücrelerden salınan suPAR, uPAR'ın senteziyle yakından ilişkili bulunmuş ve bu yüzden suPAR düzeylerinin uPA-uPAR ekspresyonunun bir belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür⁸⁹. İnflamatuar uyarı anında oluşan suPAR kan, idrar, BOS gibi vücut sıvılarında saptanabilir hale gelir^{18,19,90}. Yapılan çalışmalar sonucunda suPAR'ın geniş bir hastalık grubu ve mortalite riski ile ilişkili bulunması nedeni ile var olan immun aktivasyonu yansıtan, hastalığa spesifik olmayan bir belirteç olarak kullanımı önerilmiştir^{18,19,90}.

Yapılan araştırmalarda enfeksiyon hastalıkları, sepsis, inflamatuvar hastalıklar, KVH, DM, kanser, karaciğer, böbrek hastalıkları gibi durumlarda suPAR düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca suPAR düzeylerinin yüksek olması hastalığın olumsuz prognozu ile ilişkilendirilmiştir^{20-25,91}. Genel popülasyonda yapılan uzun süreli bir izlem çalışmasında suPAR düzeyleri ile ileride gelişebilecek KVH, kanser, DM ve mortalite riski arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu ilişki, bu hastalıkların patogenezinde paylaşılmış ortak bir özellik olan, AH patogenezinde de rol oynadığı gösterilen, kronik subklinik inflamatuvar bir durum olarak tanımlanan 'düşük evreli inflamasyonda suPAR'ın genel bir belirteç olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür^{20,92}. Genel popülasyonda yapılan 12 yıllık başka bir izlem çalışmasında, artmış suPAR düzeyleri; ana risk faktörlerinden bağımsız olarak; subklinik organ hasarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur⁹³. Kritik hastalıklarda serum suPAR konsantrasyonlarının ileride gelişebilecek mortalite, yoğun bakım ihtiyacı, vazopresör ve mekanik ventilasyon kullanma olasılığını öngörmeye iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir⁹⁴. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda yeni biyomarker adaylarının araştırıldığı prospektif bir kohort çalışmasında, hastaların 30 ve 180 günlük sağkalımlarını göstermede suPAR düzeyleri (özellikle de yaş ile kombine edildiğinde) diğer tüm biyomarkerlerden daha üstün bulunmuştur⁹⁵. Aktif tüberküloz enfeksiyonunda da suPAR düzeyleri yüksek bulunmuş, tedavi başlangıcındaki düzeylerin sağkalım için prognostik değeri olduğu gösterilmiştir. Tüberküloz tedavisinin birinci haftasında suPAR seviyelerinde önemli bir düşme gözlenmiş, tedaviyi başarıyla tamamlayanlarda suPAR seviyesi sağlıklı bireylerle aynı düzeye gerilemiştir⁹⁶. Travmatik

beyin hasarı olan hastalarda yüksek plazma suPAR düzeyleri varlığı gösterilmiş, yükselmiş suPAR düzeyleri kötü prognozla ilişkili bulunmuştur ⁹⁷. Demiyelinizan hastalıklarda, strok ve periferik nöropatilerde plazma suPAR düzeyleri yüksek bulunmuştur ⁹⁸. BOS'la yapılan çalışmalarda, MSS'nin viral-bakteriyel enfeksiyonları, neoplastik hastalıklar ve HIV'de yüksek BOS ve plazma suPAR düzeyleri saptanmıştır ⁹⁸⁻⁹⁹. Yüksek suPAR düzeyleri varlığının HIV-1 ile enfekte bireylerde CD4 sayısı ve viral yük ile benzer ölçüde, aynı zamanda bu faktörlerden bağımsız olarak önemli prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur ¹⁰⁰. Genel anlamda, suPAR'ın tanısasal bir belirteçten çok prognostik değerinin olabileceği öne sürülmüştür ²⁴.

SuPAR sağlıklı bireylerde de düşük dozda sabit konsantrasyonlarda (2-3 ng/ml) bulunur ¹⁰¹. Kadınlarda hafifçe daha yüksek düzeylerde ²⁰. Yaşlanma, sedanter yaşam, sağlıksız diyet, sigara tüketimi ile suPAR düzeyleri belirgin artar ¹⁰². Düşük HDL düzeyleri suPAR'ın artmış konsantrasyonları ile ilişkilidir ¹⁰². SuPAR düzeyleri bel çevresi, beden kitle indeksi (BKİ) gibi antropometrik ölçümlerle güçlü ilişki göstermezler ¹⁰³.

suPAR seviyeleri CRP, TNF, lökosit ve monositler gibi inflamasyonun diğer belirteçleriyle pozitif korelasyon gösterir ²⁰. suPAR'ın çeşitli hastalıklarda gözlenen güçlü prognostik değerinin, CRP, TNF- α , IL-6 gibi inflamasyonun geleneksel markerleriyle kıyaslandığında, immün aktivasyonla daha güçlü ilişkiyi yansıtıyor olabileceği düşünülmüştür ¹⁴. Kronik düşük evreli inflamasyonu saptamada altın standart olarak sunulan CRP, yüksek ölçüde uyarılabilir özellikte bir akut faz proteindir, plazma seviyeleri mevcut enfeksiyondan büyük ölçüde etkilenir. SuPAR plazma seviyeleri ise daha stabildir, majör değişimler göstermez, proinflamatuvar sitokinlere göre daha sabit düzeylerde seyredir ⁸². Lipopolisakkarit infüzyonu ile suPAR düzeylerinde iki kattan az artış gözlenmiştir ¹⁰⁴. SuPAR düzeyleri proinflamatuvar sitokinlerin aksine, minimal sirkadyen değişim gösterir ¹⁰⁵. Tekrarlanan donma-çözülme işlemlerine duyarlı değildir, kolay parçalanmaz, in vitro koşullarda dayanıklıdır ¹⁰⁶. SuPAR'ın fizyolojik olarak büyük ölçüde stabil olması, kronik inflamatuvar durumlar için onu proinflamatuvar sitokinler ve CRP'nin aksine iyi bir belirteç yapar. 4.0 ng/ml'nin altında suPAR değerleri normal sınırlarda kabul edilir veya düşük inflamatuvar durum olarak adlandırılır ¹⁷. 6-10 ng/ml arası değerler 10 yıllık DM, kanser, mortalite gelişimi riskine işaret ederken, 10 ng/ml üzeri dozlar var olan sepsis, tüberküloz, HIV gibi kritik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir ⁹⁵.

Psikiyatrik hastalıklarda yapılan suPAR çalışmaları ise yenidir. İki bin on dört yılında yapılan bir çalışmada yüksek suPAR seviyeleri geçmişte antidepresan kullanımı varlığı ve gelecekteki antidepresan kullanım riski ile ilişkili bulunmuştur ¹⁰¹. İki bin on beş yılında yayımlanan bir çalışmada, yakın zamanda suid girişiminde bulunmuş olan hastalarda araştırılan suPAR düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla belirgin yüksek saptanmıştır ¹⁰⁷. İki bin on beş yılında yapılan başka bir çalışmada, şizofreni hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla suPAR düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ¹⁰⁸. İki bin on altı yılında yayımlanan, akut psikotik atak geçiren şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise iki grup arasında suPAR düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ¹⁰⁹.

İnflamatuar yanıtlar ve patolojik durumlarda suPAR'ın etkinliği ve merkezi rolünü ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Buna rağmen suPAR'ın proinflamatuar cevabı mı indüklediği veya bu reseptör ve reseptör fragmanlarının yalnızca artmış immun sistem aktivasyonunun bir sonucu mu olduğu halen belirsizdir. SuPAR ve suPAR fragmanlarının inhibisyonu veya kaldırılmasının inflamasyon ve hastalık progresyonu üzerindeki etkisi daha net araştırılmalıdır.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Örneklem

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Anestezi-Yoğun bakım servislerinde yatan 18 yaş üstü, 45 deliryum hastası ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen 44 kontrol grubu hasta haziran-ekim 2016 tarihleri arasında çalışmamıza dahil edilmiştir. Hasta yakınlarına ve hastalara çalışmada uygulanacak olan testlerin ve kan örneklerinin alınmasındaki amaç detaylı anlatılarak bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmıştır. Fizik muayene ve rutin laboratuvar incelemesi yapıp, hasta yakınlarından alınan öykü ve hastalık dosyaları incelenerek orta ve ileri evre Demans hastalığı, alkol, madde kullanım bozukluğu, nörolojik hastalıklar (SVO, ensefalitler, demiyelinizan hastalıklar, epilepsi hastalığı, kas hastalıkları) dışlanmıştır. Deliryumu olan ve deliryumu olmayan kontrol grubu mevcut hastalıklarına göre eşleştirilmiştir, DSM-IV-TR'ye göre yapılandırılmış klinik değerlendirme yapıldıktan sonra ileri değerlendirme için deliryum derecelendirme ölçeği (DDÖ), yoğun bakım ünitesinde konfüzyon değerlendirme metodu (YBÜ KDM), uygulanmıştır. Antikolinergik Kognitif Yüklülük Skalası (AKYS) ile hastaların kullandıkları ilaçların antikolinergik yüküklüğü değerlendirilmiştir. Dahil edilme ölçütleriyle uyumlu olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu, karaciğer hastalıkları (KCH) olarak, KOAH, solunum yetmezliği, pnömoni solunum yolu hastalıkları (SYH) olarak, meme kanseri, pankreas kanseri, rektum kanseri, renal hücre kanseri malignite olarak, akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, renal hücre kanseri renal hastalıklar (RH) olarak, kronik kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, kardiyak tamponad kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olarak, SLE; Behçet hastalığı Romatolojik hastalıklar olarak gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki gibidir

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

- 18 yaşın üstünde olmak
- Demans tanısı almamış olmak
- Nörolojik hastalık tanısı almamış olmak
- Deliryum hastaları için DSM 4'e göre muhtemel deliryum tanı kriterlerini karşılıyor olmak
- Hastaneye başvurma tarihinden sonra semptomların başlamış olması

- Herhangi bir antidekansiyel ilaç tedavisi kullanmıyor olmak
- Test uygulamalarına kooperasyonu bozacak ölçüde işitme ve duyma sorunlarına sahip olmamak,
- İhtiyaç halinde test uygulanmasına yardım edebilecek bir yakınının olması

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- semptomların 1 aydan uzun süredir var olması
- Bilinç kaybı veya diğer nörolojik hastalıklara yol açan kafa travması öyküsü
- SVO ve bilinç durumunu etkileyecek olan sekel varlığı
- Muhtemel demans varlığı
- Orta/şiddetli demans varlığı
- Alkol ve madde veya ilaç entoksikasyonu varlığı
- Demans nedeniyle tedavi alıyor olmak

Toplam 155 hasta çalışma için değerlendirildi. İzlem sırasında klinik verilerdeki inceleme sonrasında antidekansiyel ilaç kullanımı nedeniyle (22 hasta), nörolojik hastalıkları nedeniyle (12 hasta), madde entoksikasyonu nedeniyle (8 hasta), sağlanan kan örneklerinin pre-analitik dönemde analiz için elverişsiz olduğunun saptanması (14 hasta) veya toplanan kan örneklerinde eksiklik nedeniyle (10 hasta), toplamda 67 hasta çalışma dışı bırakılmış ve araştırma 89 hasta ile tamamlandı. Araştırma örnekleme verileri tam olan ve araştırmadan çekilme talebi bulunmayan bu hastaların verileri üzerinden oluşturulmuştur. Sonuç olarak, deliryum olan ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen hastalar şeklinde iki gruba ayrılan deliryum grubunda 45, deliryum gelişmeyen grupta 44 hasta olmakla, toplamda 89 hasta çalışmaya dahil edildi.

Katılımcılara ve yakınlarına çalışma hakkında açık bilgi verilmiş, aydınlatılmış onam formunun okunması ve imzalanması istenmiştir. Tüm katılımcılara sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Çalışma için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır.

3. 2. Veri Toplama Araçları

3. 2. 1. Sosyodemografik ve Klinik Veri Formu

Bu form hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu gibi sosyodemografik özelliklerini belirlemek amacıyla doldurulan görüşme formudur.

Ayrıca, KVH, DM, böbrek, karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalığı, malignite varlığı başta olmak üzere tıbbi hastalık öyküsü, alkol, madde, sigara kullanımı ile ilgili bilgiler ve deliryuma neden olma riski açısından değerlendirilmesi için, kullandıkları ilaçlarla ilgili bilgiler toplanmıştır. (Ek 1).

3.2.2. Deliryum Derecelendirme Ölçeği

Deliryum Derecelendirme Ölçeği (DDÖ) (Ek 2) Aydemir ve arkadaşları (1997) tarafından geliştirilen bu ölçek, deliryumun bilişsel ve psikotik belirtilerini ölçmek üzere geliştirilmiştir. Geliştirme, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından 1997'de yapılmıştır. Deliryumun değişken klinik özelliği nedeniyle, ölçek son 24 saat göz önüne alınarak değerlendirilir. Test 10 maddeden oluşmakta ve dördümlü likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her bir madde 0-3 arasında puanlanır. Madde başlıkları; psikomotor etkinlik, yönelim, dikkat, bellek, algılama, düşünce süreci, düşünce içeriği, uyku- uyanıklık döngüsünde bozulma, gün içi değişkenlik ve duyu durumunda dalgalanmadır. Ölçeğin kesme noktası 11/12 dir. Bu kesme noktasının duyarlılığı %89,65, özgüllüğü %88,88 olarak bulunmuştur. Ölçekten 11 puan ve altında alan bireylerde deliryum tablosu yokken, 12 puan ve üzerinde alan bireylerde deliryum tablosunun varlığı söylenebilmektedir (Aydemir ve ark, 1997). Çalışmamızda 11 puan ve altı alan hastalar deliryum olarak değerlendirilmiştir (EK 2)

3.2.3. Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon değerlendirme metodu (KDM)

Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği

Yoğun Bakım Ünitesinde Konfüzyon Değerlendirme Ölçeği (YBÜ-KDÖ) (Ek 3), literatüre göre DSM IV kriterleri ile en iyi uyum sağlayan, en yaygın kullanılan ve hızlı değerlendirme yapabilen ölçektir (5, 10, 19, 50, 74). “Yetişkin Hastalarda Ağrı, Ajitasyon ve Deliryum Klinik Uygulama Rehberi”, “Yoğun Bakım Ünitesi Deliryum ve Kognitif Bozukluklar Çalışma Grubu” ve “İngiliz Ulusal Sağlık ve Mükemmel Bakım Enstitüsü” tarafından ölçeğin kullanımı önerilmektedir (4, 15, 41). Ölçek, 2001 yılında Ely ve ark. (53) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe güvenilirlik-geçerlik çalışması 2005 yılında Akıncı ve ark. (42) tarafından yapılan ölçeğin kabul edilebilir düzeyde duyarlılık (%65-69), mükemmel özgüllük (%97) ve güvenilirliğe (kappa=0.96) sahip olduğu saptanmıştır. Ölçek dört alt kategoriden oluşmaktadır. Bunlar; hastanın bilinç durumu değişikliği, dikkat bozukluğu, düşünce sürecinin bozulması ve bilinç düzeyinin sorgulanmasıdır. Ölçeğin değerlendirmesinde alt kategoriler dikkate alınmayıp; ölçek sorularına yanıtlara göre deliryum “var” ya da “yok” şeklinde bir sonuca ulaşılmaktadır. Bu ölçek 18 yaş üstü, komada olmayan ve iletişim kurabilen tüm yoğun bakım hastalarında uygulanabilmektedir. Ölçeğin hastanın yoğun bakıma yatışının ardından ilk 24 saatte doldurulması önerilmektedir. Hastanın değerlendirmesinde herhangi bir değişim saptanırsa; gün içinde tekrar değerlendirilir, saptanmadı ise günde bir kez değerlendirme yapılması uygun görülmektedir.

Ölçeğin birinci sorusunda son 24 saat içinde hastanın bilinç durumunda ani bir değişiklik, hastanın bilincinde açılıp kapanma gibi bir değişiklik olup olmadığı sorgulanmaktadır. İkinci soruda; dikkat bozukluğuna dair sorular yer almaktadır. Bunlar; dikkati toplamada zorluk çekme, dikkati sürdürme ya da başka yöne çekmede sıkıntı, dikkat değerlendirme muayenesidir (EK 3).

3.2.4. Antikolinergik Kognitif Yük Skalası

Adı geçen skala ilaçların antikolinergik etkilerinin gücünü ve yüklülüğünü değerlendirmek için kullanılmakta olup, ilaçların kognitif yan etkilerini değerlendirmede yardımcı araç olarak düşünülmektedir.

Antikolinergik Kognitif Yüklülük Skalasında (AKYS) ilaçlar 1,2,3 olarak puanlandırılır, en yüksek antikolinergik yüklülüğü olan ilaçlar 3 puan, en düşük yüklülük ve

gücü olanlar ise 1 puanla değerlendirilirler, hastaların kullandıkları tüm ilaçların toplam 5 ve üzeri olması kognitif belirtiler açısından riskli bulunmaktadır, çalışmamızda deliryum ve kontrol grubu hastaların kullandıkları ilaçlar AKYS ye göre puanlandırılmıştır. AKYS ye göre ilaç grupları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 2: Antikolinergik kognitif yüküklük skalası

1	Alimemazin, alverin, alprazolam, atenolol, bromfeniramin maleat, bupropion, kaptopril, klortalidon, simetidin, klorazepat, kodein, kolşisin, diazepam, digoksin, dipiridamol, disopiramid, fentanil, furosemid, fluvoksamin, haloperidol, hidralazin, hidrokortizon, izosorbid, loperamid, metoprolol, morfine, nifedipin, prednizon, quinidin, ranitidin, risperidon, teofilin, trazodon, triamteren, varfarin
2	Amantadin, belladonna alkaloidleri, karbamazepin, siklobenzaprin, siproheptadin, empraset, loksapin, meperidin, metotrimeprazin, molindon, okskarbazepin, petidin, pimozyd
3	Amitriptilin, amoksapin, atropin, benzotropin, bromfeniramine, karbinoksamin, klorfeniramin, klorpromazin, klemastin, klomipramin, klozapin, darifenasin, desipramin, disikloamin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksepin, flavoksate, hidroksizin, hiosiamin, imipramin, meklizin, nortriptyline, olanzapin, orfenadrin, oksibutin, paroksetin, perfenazin, prosiklidin, promazin, prometazin, propantelin, pirilamin, ketiapin, skopolamin, tioridazin, tolterodin, trifluoperazin, triheksifenidil, trimipramin

3.3. Laboratuvar Yöntemleri

Tüm katılımcılardan sabah erken saatlerde (08:00-09:00), aç karnına, antekubital brakial venden vacutainer kullanılarak EDTA'lı mor kapaklı kan sayımı tüpüne 5 cc miktarında kan alınmıştır. Alınan numuneler aynı gün 3000 devirde (rpm) 15 dk. santrifüj edilmiştir. Ayrılan kan plazma örnekleri 1.5'lük üç ayrı epandorfa alınmış, -80 derecede saklanmıştır. Tüm numuneler toplu halde çalıştırılmıştır. Plazma örnekleri toplu halde, Quantikine Human uPAR

Immunoassay (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) kitiyle ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmış, okutmaları aynı laborant tarafından yapılmıştır.

3.4. İstatiksel incelemeler

İstatistiksel verilerin değerlendirilmesi bilgisayar ortamında SPSS 20 ile yapılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığının anlaşılması amacı ile Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin istatistiksel açıdan anlamlılığı Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. Parametrik olmayan değerlerin gruplar arası karşılaştırılmasında grupların ikili halde karşılaştırılmaları için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uymayan parametreler için Spearman's korelasyon analizi ile bağımsız değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin yönü ve gücü değerlendirilmiştir. *p* değerinin 0.05'ten düşük olması anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Araştırmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Anestezi-Yoğun bakım servislerinde yatan 18 yaş üstü, 45 deliryum hastası ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen 44 kontrol grubu olmak üzere toplam 89 katılımcı dahil edilmiştir.

Katılımcıların yaş ortalaması $63,85 \pm 16,54$ yıl bulundu. Deliryum olan grupta yaş ortalaması $67,18 \pm 14,26$ yıl, deliryum olmayan grupta $60,45 \pm 18,12$ yıl idi. Yaş ortalaması açısından 2 grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($Z = -3,53$, $p = 0,096$). Cinsiyet açısından bakıldığında % kadın / erkek cinsiyet oranı deliryum grubunda %40/60, deliryum olmayan grupta 50/50 saptandı. Her iki grup cinsiyet açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 0,956$, $p = 0,620$). Medeni durum açısından bakıldığında %evli/bekar/dul oranı deliryum grubunda %57,8/8,9/33,3, deliryum olmayan grupta %47,7/13,6/38,6 idi. Her iki grup arasında medeni durum açısından anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 1,046$, $p = 0,593$). Deliryum grubunda okur yazar olmayan/ilkokul/ orta öğretim/üniversite eğitim alan kişi yüzdesi %13,3/48,9/31,1/6,7 iken bu oran deliryum olmayan grupta %18,2/36,4/27,3/18,2 idi. Her iki grup eğitim durumları açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 3,649$, $p = 0,302$). Çalışma durumunun varlığı deliryum olan grupta %43,2, deliryum olmayan grupta %60 idi. İki grup arasında çalışma açısından anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 2,520$, $p = 0,112$). Mevcut iki grubun sigara kullanım yüzdesi deliryum grubunda %48,9, deliryum olmayan grupta %36,4 idi. Her iki grup sigara kullanımını açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 1,427$, $p = 0,232$). İki grubun alkol kullanım yüzdesi deliryum grubunda %13,3, deliryum olmayan grupta %9,1 idi. Her iki grup sigara kullanımını açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmedi ($X^2 = 0,401$, $p = 0,526$). (Tablo 3)

Tablo 3: Sosyodemografik Veriler

	Deliryum olan n=45	Deliryum olmayan n=44	X ² ve p
¹ Yaş (ort±SD)	67.18±14.26	60.45±18.12	Z=-3.53 p=0.096
² Cinsiyet (%) (K/E)	40/60	50/50	0.956 ve 0.620
² Medeni durum (%)	%	%	
• Evli	57.8	47.7	
• Bekar	8.9	13,6	1.046 ve 0.593
• Dul	33.3	38.6	
² Eğitim (%)	%	%	
• Okur yazar değil	13.3	18.2	
• İlk okul	48.9	36.4	3.649 ve 0.302
• Orta öğretim	31.1	27.3	
• Üniversite	6.7	18.2	
² Çalışma durumu varlığı (%)	43.2	60	2.520 ve 0.112
Sigara (%)	48.9	36.4	1.427 ve 0.232
Alkol (%)	13.3	9.1	0.401 ve 0.526

¹Mann Whitney U, ²Ki kare testi, p<0.05 anlamlı olarak değerlendirilmiştir

Hastaların klinik özellikleri komorbid hastalık varlığı açısından incelendiğinde, deliryum olan grupta HT olanların oranı %28,9 iken deliryum olmayan grupta bu oran %36,4 bulunmuştur. KVH-1 olanların oranı deliryum olanlarda %24,4, deliryum olmayan grupta %18,2 bulunmuştur. DM olanların oranı deliryum olanlarda %20, deliryum olmayan grupta %22,7 saptanmıştır. Solunum yolu hastalıkları olanların oranı deliryum olanlarda %17,8, deliryum olmayan grupta %13,6 bulunmuştur. KCH-1 olanların oranı deliryum olanlarda %4,4, deliryum olmayan grupta %4,5 saptanmıştır. Malignite olanların oranı deliryum olanlarda %31,1, deliryum olmayan grupta %25 bulunmuştur. POSTOP olanların oranı deliryum olanlarda %4,4, deliryum olmayan grupta %4,5 bulunmuştur. Romatolojik hastalıkları olanların oranı deliryum olanlarda %2,2, deliryum olmayan grupta %4,5 saptanmıştır. Hematolojik hastalıkları olanların oranı deliryum olanlarda %8,9, deliryum olmayan grupta %11,2 saptanmıştır. Pankreas hastalıkları olanların oranı deliryum olanlarda

%2,2, deliryum olmayan grupta %6,8 bulunmuştur. GİSH-1 olanların oranı deliryum olanlarda %13,2, deliryum olmayan grupta %13,6 bulunmuştur. Trafik kazası geçirenlerin oranı deliryum olanlarda %4,4, deliryum olmayan grupta %4,5 bulunmuştur.

Her iki grup komorbid hastalıklar açısından kıyaslandığında, HT ($X^2=0,566$, $p=0.452$), KVH ($X^2=0.520$, $p=0.471$), DM ($X^2=0.099$, $p=0.754$), SYH-1 ($X^2=0.288$, $p=0.592$), Renal hastalıklar ($X^2=0.734$, $p=0.392$), KCH-1 ($X^2=0.001$ $p=0.982$), Malignite ($X^2=0,411$, $p=0.521$), POSTOP ($X^2=0.001$, $p=0.982$), RH ($X^2=0.369$, $p=0.544$), HH ($X^2=0.150$, $p=0.699$), PH ($X^2=1.095$, $p=0.295$), GİSH ($X^2= 0.002$, $p=0. 0.967$), TK ($X^2= 2.001$, $p=0.157$) için her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmadı. (**Tablo 4**).

Tablo 4: Komorbidite

	Deliryum olan n=45	Deliryum olmayan n=44	X^2 ve p
HT	28.9	36.4	0.566 ve 0.452
KVH	24.4	18.2	0.520 ve 0.471
DM	20	22.7	0.099 ve 0.754
SYH	17.8	13.6	0.288 ve 0.592
RH renal hastalık	17.8	11.4	0.734 ve 0.392
KCH	4.4	4.5	0.001 ve 0.982
Malignite	31.1	25	0.411 ve 0.521
POSTOP	4.4	4.5	0.001 ve 0.982
Romatalojik hastalıklar	2.2	4.5	0.369 ve 0.544
Hematolojik hastalıklar	8.9	11.4	0.150 ve 0.699
Pankreas hastalıkları	2.2	6.8	1.095 ve 0.295
GİSH	13.3	13.6	0.002 ve 0.967
Trafik kazası	4.4	4.5	2.001 ve 0.157

Ki kare testi, $p<0.05$ anlamlı olarak değerlendirilmiştir

HT-hipertansiyon, KVH-kardiyo vasküler hastalıklar, DM-diyabet, SYH-solunum yolu hastalıkları, RH- renal hastalıklar, GİSH-gastrointestinal sistem hastalıkları

SUPAR düzeyi deliryum grubunda 6.26 ± 2.22 , deliryum olmayan grupta 4.70 ± 2.26 olarak saptandı. Her iki grubu SUPAR değerlerine göre karşılaştırdığımızda deliryum grubunda anlamlı yükseklik bulundu ($X^2 = -3.533$, $p < 0.001$). Antikolinerjik kognitif yüklülük skalasına göre iki grup karşılaştırıldığında deliryum olan grupta 0.93 ± 1.053 , deliryum olmayan grupta 1.23 ± 1.11 ortalama sonuçlar alındı. AKYS-a göre iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($X^2 = -1.326$, $p = 0.185$). DDÖ açısından iki grup karşılaştırıldığında deliryum olan grupta ölçek puanı ortalaması 15.89 ± 4.292 , deliryum olmayan grupta 1.61 ± 3.059 olarak bulundu. Mevcut gruplar DDÖ açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($X^2 = -7.877$, $p < 0.001$). (**Tablo 6**)

Tablo 5: SUPAR ve ölçeklerin karşılaştırılması

	Deliryum olan n=45	Deliryum olmayan n=44	Z ve p
SUPAR	6.26 ± 2.22	4.70 ± 2.26	-3.533 ve 0,000
Antikolinerjik kognitif yüklülük skalası	0.93 ± 1.053	1.23 ± 1.11	-1.326 ve 0.185
Deliryum Derecelendirme ölçeği	15.89 ± 4.292	1.61 ± 3.059	-7.877 ve 0.000

Mann Whitney U, $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirilmiştir

5. TARTIŞMA

Deliryum sendromunda gözlenen nöropatolojik değişimlerin progresyonunda inflamatuvar süreçlerin temel rol oynadığına dair kanıtlar artmıştır. Deliryumda belirtiler patofizyolojik olarak incelendiğinde sendrom ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Etiyolojik açıdan farklı risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkmasına rağmen farklı nedenlere bağlı oluşan deliryum sendromunda ortak son yolak olduğu düşünülmektedir¹¹⁰. Deliryum ile sonuçlanacak ortak son yolda çoğu etken birbirleriyle etkileşim içinde bulunabilir, inflamatuvar süreçler bu son yolağın önemli parçasını oluşturmaktadır¹¹¹. Nöroinflamasyonun deliryuma yatkınlığı artırdığı ve ilerlemesini kolaylaştırdığına dair kanıtlar da mevcuttur¹¹². Son dönemde yapılan çalışmalar sonucunda, özellikle deliryum patogenezinde de önemli bir rol aldığı düşünülen inflamasyonda suPAR'ın güvenilir bir biyomarker olabileceğinin gösterilmiş olması, suPAR'ın deliryumda gözlenen inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu amaçla çalışmamızda farklı hastalıkları olan deliryum gelişen hastalar ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen kişilerde plazma suPAR düzeyleri araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla araştırmamız literatürde bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

Çeşitli klinik durumlarda gözlenen artmış plazma suPAR düzeylerinin kaynağı, hücre reseptörü olan uPAR'ın hücre yüzeyinden sabit bir oranda ayrılmasına karşın ekspresyonunda gözlenen artış, uPAR'ın hücre yüzeyinden ayrılma oranlarındaki artma veya monosit/makrofaj/ endotel gibi uPAR eksprese eden hücrelerin proliferasyonu ile ilgili olabilir. uPAR'ın hücre ekspresyonu ile dolaşımdaki suPAR seviyeleri arasında korelasyon varlığı olmasına rağmen, bu korelasyonun deneysel olarak gösterilerek kanıtlanması zordur¹¹³. Sağlıklı erişkin dokularda uPAR'ın ekspresyonu sınırlıdır¹¹⁴⁻¹¹⁵. uPAR, travmatik beyin hasarı, HIV demansı, multipl skleroz, serebral malaria, Creutzfeld-Jakob hastalığı ve AH'da MSS'de makrofaj ve mikroglialarda tanımlanmıştır^{79,99,116-120}. Cunningham ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, patolojik durumlar hariç, doğal halde beyinde mikroglial uPAR ekspresyonu varlığı araştırılmıştır. Araştırma sonucunda uPAR'ın sağlıklı farelerde de beyinin mikroglial hücreleri tarafından eksprese edildiği saptanmıştır. Aynı zamanda, farelerde çeşitli ajanlarla tetiklenen akut ve kronik inflamasyon ile kronik nörodejenerasyon oluşumuna yanıt olarak mikroglial hücrelerde uPAR ekspresyonunun upregule edildiği gösterilmiştir¹²¹. Deliryum'da da inflamatuvar aktivasyonu başlatmada mikroglial aktivasyonun belirgin etkisinin olduğu gösterilmiştir¹²². Bu nedenle çalışmamızın

muhtemel bir sonucu olarak, inflamasyondaki artışla paralel olacak şekilde, deliryum 'da hastalık şiddeti ve progresyonu ile suPAR düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmasını bekliyorduk. Beklediğimiz gibi deliryum grubu hastalarda suPAR plazma düzeyi, deliryum olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. SUPAR plazma düzeyi ile DDÖ skorları arasında pozitif korelasyon saptandı.

Wahnon ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları, otoimmün ensefalitte plazminle ilişkili sistemin inflamasyonda oynadığı rolün araştırıldığı çalışmada, uPAR-/- farelerde oluşturulan otoimmün ensefalit modelinde hastalık süresince iyileşmeyi sağlayan mekanizmaların bozulması nedeni ile şiddetli hastalık tablosu gözlenmiş, belirlenen nöropatolojik bulgular da hastalık şiddeti ile uyumlu bulunmuştur. UPA-/- ve uPAR-/- farelerde aksonal kayıpta artma olduğu, uPAR-/- farelerde hastalık daha şiddetli bir şekilde gözlenmesine rağmen, doğal-tip farelerle karşılaştırıldığında immun yanıtlarının azalmış olduğu görülmüştür. Bu bulgular daha şiddetli bir hastalık tablosu sergileyen uPAR-/- farelerde paradoksal bir duruma işaret eder; hastalığın şiddeti genellikle yüksek lenfosit proliferasyonu ve sitokin indüksiyonu ile ilişkili bir durumken, bu çalışmada sonuçlar aksini göstermiştir. Bu bulgularla birlikte, uPAR' la birlikte plazminojen aktivasyon sisteminin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkiyi birlikte gösterdiği düşünülmüştür ¹²³. UPAR'ın gösterdiği proinflamatuvar yanıt doğal ve edinsel immun yanıtın düzenlenmesiyle ilişkiliyken, antiinflamatuvar yanıt ekstraselüler fibrin depolarının oluşumunu engellemesiyle ilişkilendirilmiştir ⁷⁵. Bu çalışmada gözlenen hastalığın şiddetli klinik sonlanımı uPAR-/- farelerin protektif immun yanıtı desteklemekteki yetersizliği ve plazminojen aktivatör sistemin doku hasarı ve iyileşme arasında denge sağlayan muhtemel zararlı ve faydalı etkinliklerinin birlikteliği ile açıklanmıştır ¹²³.

Ndode-Ekane ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı bir çalışmada, uPAR eksikliğinin epilepsinin sonlanımına dair etkileri araştırılmıştır. UPAR-/- ve doğal tip farelerde intrahipokampal kainik asit enjeksiyonuyla epileptik aktivite tetiklenmiştir. İntrahipokampal kainatın enjekte edildiği hipotalamusta belirgin olarak nörodejenerasyona yol açtığı, oluşan uPAR-/- farelerde doğal tipe kıyasla nörodejenerasyonun anlamlı oranda fazla olduğu görülmüştür. Önceki çalışmalarla stimüle edilen uPAR blokajının BAD, Bax, Bal gibi proapoptotik molekül ekspresyonunda artışa yol açarak hücre ölümünü artırdığının gösterilmiş olmasıyla birlikte değerlendirilerek ¹²⁴⁻¹²⁵, proapoptotik mekanizmaların akut fazda gözlenen nörodejenerasyon artışının bir nedeni olabileceği öne sürülmüştür. UPAR-/-

farelerde devam eden nörodejenerasyona katkı sağlayan bir diğer olası mekanizma olarak gecikmiş ve uzayan doğal ve adaptif inflamatuvar yanıt gösterilmiştir. UPAR eksikliğinin 'newly born' hücrelerin üretimini veya aksonlarının dallanma sıklığını etkilemediğini, ama hücrelerin migrasyonunu etkileyerek dentat gyrusun konnektivitesini azaltabildiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, deneysel oluşturulan epileptik modellerde uPAR^{-/-} farelerde oluşturulan epileptik fenotip hipokampal dejenerasyonda artış, dentat girusta hatalı yerleşen newly born hücreler, gecikmiş ve artmış inflamasyon, vasküler iyileşmede bozulma ile doku yeniden yapılanmasında bozulma yoluyla daha şiddetli bir hale gelir¹²⁶.

Yaşlı beyinin yapısal ve dejeneratif değişiklikler nedeniyle nörokimyasal esnekliği azalır ve deliryuma yatkınlığı artar. Yaşlılık kognitif yetersizlik ve daha sık ilaç toksisitesi gibi diğer risklerinde artması ile ilişkilidir. Yaşlılıkta renal ve hepatik kapasite, vücudun yağ-su oranı gibi faktörler etkilenir. Bu faktörler ilacın farmakokinetik özelliklerini de etkilemektedir¹³⁰⁻¹³¹. Yaş ile artan suPAR düzeyleri arasında korelasyon bildiren önceki çalışmalardan elde edilen bulguların aksine^{20,102}, çalışmamızda grupların hiçbirisinde yaş ile suPAR düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda yaş açısından gruplar arası anlamlı fark olmaması ve suPAR ile yaş arasında anlamlı korelasyon bulunmaması suPAR düzeyi ile deliryum ilişkisinde yaşın karıştırıcı faktör olmasını önlemiştir.

Çalışmamızda deliryum olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmamıştır, bunun yanı sıra suPAR düzeyi ve cinsiyet arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar alınsa da deliryum cinsiyet ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir¹³³.

SuPAR düzeyi özellikle KVH, DM, MSS hastalıkları, KC hastalıklarında, renal hastalıklarda, inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir¹³⁵. Arbel ve ark. yaptığı çalışmada KVH hastalıklarda suPAR düzeyinin arttığını, suPAR'ın KVH hastalıklar için bir biomarker olabileceği gösterilmiştir¹³⁶. Çalışmamızda komorbid hastalıklar açısından deliryum ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır, mevcut komorbid hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı ile suPAR düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Komorbid hastalıklar, alkol ve sigara kullanımı açısından iki grubun homojen olması deliryum suPAR ilişkisini daha da güçlendirdiğini düşünüyoruz.

Birçok çalışmada antikolinerjik ilaçların deliryum riskini arttırdığı söylenilmektedir¹³⁷, ilaçların antikolinerjik yükünü ve gücünü değerlendirmek için çalışmalarda antikolinerjik kognitif yüklülük ve antikolinerjik risk skalaları kullanılarak

kullanılan ilaçların deliryum açısından riskleri değerlendirilmiştir¹³⁸. Çalışmamızda her iki grup hastaları kullandıkları ilaçlar AKYS na göre değerlendirilmiştir, hastaların kullandıkları ilaçlar AKYS'na göre <5 saptandı, bu değer kullanılan ilaçların antikolinerjik kognitif yan etkisinin yüksek olmadığını göstermektedir¹³⁷⁻¹³⁸. Çalışmamızda hastaların kullandıkları ilaçlar açısından mevcut iki grup arasında suPAR düzeyinde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Plazma suPAR düzeyinin hastalık şiddeti, mortalite ve tekrar yatışları değerlendirmede prognostik bir belirteç biomarker olabileceği düşünülmektedir. Rasmussen ve ark. yaptığı çalışmada yüksek plazma suPAR düzeyi olan hastaların hastaneye yatış sayısının arttığını, hastalık şiddetinin arttığını ve mortalite oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır¹³⁹.

SuPAR'ın inflamasyonda ilişkili rolü ve moleküler arka planı hala net olarak anlaşılmış değildir. Spesifik olarak tek bir hastalığa özgü olmaması, genel olarak artmış inflamatuvar aktivasyonu yansıtıyor oluşu, buna rağmen kemotaksisi ve adezyonu engelleyebilecek mekanizmalarda da rol aldığının gösterilmiş olması, suPAR' la ilişkili mekanizmaların aydınlatılabilmesi için daha ayrıntılı araştırmaların planlanmasını gerektirmektedir.

Benzer şekilde deliryumda da inflamatuvar mekanizmaların rolü henüz net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız literatürde deliryum suPAR ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda gruplar arası sosyodemografik veriler, komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar açısından anlamlı farklılığın olmaması grupların bu parametreler açısından homojen olduğunu göstermektedir, bu plazma suPAR düzeyinin deliryum sendromuyla ilişkisini daha da güçlendirerek bir üstünlük sağlamaktadır.

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. SuPAR la eş zamanlı diğer proinflamatuvar markerlerin bakılması suPAR'ın proinflamatuvar rolünü daha güçlü destekleyebilir. Hastalık gruplarının çok çeşitli olması çalışmamızdaki sınırlılıklar arsındadır. Tek hastalık grubundaki deliryum ve kontrol gruplarındaki suPAR düzeyinin karşılaştırılması suPAR 'ı daha değerli bir biomarker yapabilir. Deliryum hastalarının alt tiplerinin belirtilememesi kısıtlılıklar arsındadır. Deliryum hastalarının hastanedeki yatış sürecinin alınmaması, deliryum süresinin takip edilememesi çalışmadaki sınırlılıklar olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Her bir grupta ortalama suPAR düzeyleri değerlendirildiğinde, deliryum grubunda suPAR düzeyi; deliryum gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu farklılık hipotezimizi desteklemekte olup deliryum sendromunda plazma suPAR düzeyinin inflamasyon göstergesi olduğunu göstermektedir.
- Deliryum grubu ve deliryum gelişmeyen grup arasında yaş ve eğitim düzeyi açısından suPAR düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.
- Mevcut iki grup DDÖ ya göre değerlendirildiğinde; ölçek skorları ile suPAR düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır.
- Sigara ve alkol kullanımı açısından iki grupta suPAR düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.
- Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde iki grupta suPAR düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.
- Gruplar AKYS na göre değerlendirildiğinde ölçek skorlarıyla suPAR düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Özşahin A., Cansever A, Uzun Ö, Deliryum, GATA Ayın Kitabı Sayı 18, Eylül 2001.
2. Burns. A, Gallagley A., Byrne J., Deliryum. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 75, 362367, 2003.
3. Trzepacz P. T., Bourne R., Zhang S., Designing clinical trials for the treatment of deliryum, Journal of Psychosomatic Research. (65), 299–307, 2008.
4. Yudofsky S. C., Hales R. E., Textbook of neuropsychiatry. 4th ed. American Psychiatric Press, Washington (DC), s. 525–564 2002.
6. Byrne E. J., Confusional states in the elderly. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
7. Laurila J. V., Pitkala K. H., Strandberg T. E., Tilvis R.S., Confusion assessment method in the diagnostics of deliryum among aged hospital patients. Int J Geriatr Psychiatry. 17(12), 1112- 1119, 2002.
8. O’Keeffe S. T., Gosney M. A., Assessing attentiveness in older hospital patients. J AmGeriatr Soc. 45(4), 470-473, 1997.
9. Agbayewa O., Recognition of organic mental disorders by physicians. Can Med Assoc J. 128, 927–928, 1993.
10. Francis J., Kapoor W., Prognosis after hospital discharge of older medical patients with deliryum. J Am Geriatr Soc. 40, 601–606, 1992.
11. Jonson J. C., Kerse N. M., Gottlieb G. ve diğ., Prospective versus retrospective methods of identifying patients with deliryum. J Am Geriatr Soc. 40, 316-319, 1992.
12. Hustley F.M., Meldon S.W., Smith M.D. ve diğ., The effect of mental status screening on the care of elderly emergency department patients. Ann Emerg Med. 41, 678-684, 2003.
13. Meagher D. J., Moran M., Raju B., ve diğ., Phenomenology of 100 consecutive adult cases of deliryum. Br J Psychiatry. 190, 135-141, 2007.

14. Thunø M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers*. 2009;27(3):157-172. doi:10.3233/DMA-2009-0657.
15. Behrendt N, Danø K. Effect of purified, soluble urokinase receptor on the plasminogen-prourokinase activation system. *FEBS Lett*. 1996;393(1):3136. doi:10.1016/0014 5793(96)00849-6.
16. Blasi F, Sidenius N. The urokinase receptor: Focused cell surface proteolysis, cell adhesion and signaling. *FEBS Lett*. 2010;584(9):1923-1930. doi:10.1016/j.febslet.2009.12.039.
17. Smith HW, Marshall CJ. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(1):23-36. doi:10.1038/nrm2821.
18. Eugen-Olsen J. suPAR - a future risk marker. *J Intern Med*. 2011;270(1):29-31. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02372.x.
19. Sier CF, Sidenius N, Mariani A, et al. Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. *Lab Invest*. 1999;79(6):717-722.
20. De Witte H, Sweep F, Brünner N, et al. Complexes between urokinase type plasminogen activator and its receptor in blood as determined by enzyme-linked immunosorbent assay. *Int J Cancer*. 1998;77(2):236-242. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19980717)77:2<236
21. Ostergaard C, Johansen JS, Benfield T, Price PA, Lundgren JD. YKL-40 is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(3):598-604. doi:10.1128/CDLI.9.3.598-604.2002.
22. Eugen-Olsen J, Andersen O, Linneberg A, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts cancer, cardiovascular disease, diabetes and mortality in the general population. *J Intern Med*. 2010;268(3):296-308. doi:10.1111/j.13652796.2010.02252.x.

23. Slot O, Brunner N, Loch H, Oxholm P, Stephens RW. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in plasma of patients with inflammatory rheumatic disorders: increased concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(8):488-492.
24. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent J-L. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med*. 2012;10:2. doi:10.1186/1741-7015-10-2.
25. Zimmermann HW, Koch A, Seidler S, Trautwein C, Tacke F. Circulating soluble urokinase plasminogen activator is elevated in patients with chronic liver disease, discriminates stage and aetiology of cirrhosis and predicts prognosis. *Liver Int*. doi:10.1111/j.1478 3231.2011.02665.x.
26. Morse R. M., Litin E. M., Postoperative Delirium: A Study of Etiologic Factors. *Amer J Psychiat* 126, 3, 1969.
27. Lipowski Z. J., Transient Cognitive Disorders (Delirium, Acute Confusional States) in the Elderly. *Am J Psychiatry*. 1(40), 1 1, 1983.
28. American Psikiyatri Birliği (APA), Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Ėstatistiksel El Kitabı, Washington, 1952.
29. Lipowski Z. J., A New Look at Organic Brain Syndromes. *Am J Psychiatry*. 137(6), 1980
30. European Delirium Association, American Delirium Society. (2014). The DSM-5 Criteria, Level of Arousal and Delirium Diagnosis: Inclusiveness is Safer. *BMC Medicine* 8(12):141 <http://www.biomedcentral.com/17417015/12/141>
31. Trzepacz P. T, ve diğ., Validation of the Delirium Rating Scale Revised98: comparison with the Delirium Rating Scale and the Cognitive Test for Delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 13, 229 – 42, 2001.
32. Inouye S. K., van Dyck C. H., Alessi C. A., ve diğ., Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 113, 941–948

33. Albert M. S., Levkoff S. E., Reilly C., ve diğ., The delirium symptom interview: an interview for the detection of delirium symptoms in hospitalized patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 5, 14–21, 1992.
34. Rolfson D.B., McElhaney J.E., Jhangri G.S., ve diğ., Validity of the Confusion Assessment Method in detecting postoperative delirium in the elderly. *Int Psychogeriatr.* 11, 431-438
35. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R., —Mini-mental state. *J Psychiatr Res.* 12(3), 189-198, 1975.
36. Trzepacz P. T., Baker R.W., Greenhouse J., A Symptom rating scale for delirium. *Psychiatry Res* 23, 89-97,1988.
37. Fisher B. W., Floerdew G., A simple model for predicting post-operative delirium in older patients undergoing elective orthopedic surgery. *J Am Geriatr Soc.* 51, 1031-1035, 2003.
38. Manos P.J., The utility of ten point clock test as a screen for cognitive impairment in general hospital patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 19, 439-444,
39. Trzepacz P. T., A review of delirium assessment instruments. *Gen Hosp Psychiatry.* 16, 397-405, 1994.
40. Aydemir Ö., Noyan A., Gülseren ğ., Delirium Derecelendirme Ölçeği'nin geliştirilmesi, güvenilirliği ve geçerliliği. *3P Dergisi.* 6, 21-27, 1998.
41. Yang M. DSM-5: Delirium. 22.02.2015 <http://www.mariayang.org/2013/12/21/dsm-5>
42. Hare M, Arendts G, Wynaden D, Leslie G. (2014). Nurse Screening for Delirium in Older Patients Attending the Emergency Department. *Psychosomatics* 55(3):235–242
43. Irwin R, Rippe JM. Çev. Edi. Tulunay M, Cuhruk H. (2014). Irwin ve Rippe'nin Yoğun Bakım Tıbbı. (p:2039-2041, 2287-2295, 2360-2369). 6th Edition. Cilt 2. Güneş Kitabevleri, Ankara
44. O'Keeffe S. T., Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:380-385, 1999.

45. Camus V., Gonthier R., Dubos G., ve diğ., Etiologic and outcome profiles in hypoactive and hyperactive subtypes of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol.*13, 38-42, 2000.
46. Brown T. M., Drug-induced delirium. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 5, 113-125, 2000.
47. Inouye S.K., Charpentier P. A., Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly patients: predictive model and interrelationships with baseline vulnerability. *JAMA.* 275, 852-857, 1996.
48. O'Keeffe S.T., Lavan J.N., Clinical significance of delirium subtypes in older people. *Age Ageing.* 28, 115-119, 1999.
49. Inouye S. K., Bogardus S. T. Jr, Williams C. S., ve diğ., The role of adherence on the effectiveness of nonpharmacologic interventions: evidence from the delirium prevention trial. *Arch Intern Med.* 163, 958-964, 2003.
50. Erkinjuntti T., Wikstrom J., Parlo J., ve diğ., Dementia among medical inpatients; evaluation of 2000 consecutive admissions. *Arch Intern Med.* 146, 1923-1926, 1986
51. Robertsson B., Assessment scales in delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 10, 368-379.
52. Marcantonio E. R., Ta T., Duthie E., ve diğ., Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J. Am Geriatr Soc.* 50, 850-857, 2002.
53. Tune L. E., Carr S., Hoag E., ve diğ., Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *Am J Psychiatry.* 149, 1393-1394, 1992.
54. Wu C. L., Hsu W., Richman J. M., ve diğ., Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med.* 29, 257-268, 2004. 49. Agnoletti V., Ansaloni L., Catena F., ve diğ., Postoperative delirium after elective and emergency surgery: analysis and checking of risk factors: a study protocol. *BMC Surg.* 5, 12, 2005.

55. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L. S., ve diğ., Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: International Study of PostOperative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 351, 857-861, 1998.
56. Agnoletti V., Ansaloni L., Catena F., ve diğ., Postoperative delirium after Elective and emergency surgery: analysis and checking of risk factors: a study protocol. *BMC Surg*. 5, 12, 2005.
57. Dickson L. R., Hypoalbuminemia in delirium. *Psychosomatics*. 32, 317-323, 1991.
59. Marcantonio E. R., Rudolph J. L., Culley D. Ve diğ., Serum Biomarkers for Delirium, *Journal of Gerontology: Medical Sciences* Vol. 61A, No. 12, 1281– 1286, 2006.
60. Engel G. L., Romano J., Delirium, a syndrome of cerebral insufficiency. *J Chronic Dis*. 9, 260-277, 1959.
61. Trzepacz P. T., Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 10, 330-334, 1999.
62. Trzepacz P. T., Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5, 132-148, 2000.
63. Seaman J. S., Schillerstrom J., Carroll D., ve diğ., Impaired metabolism precipitates delirium: a study of 101 ICU patients, *Psychosomatics* 47, 56-61, 2006.
64. Mintzer J., Burns A., Anticholinesterase side effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 93, 457–462, 2000.
65. Wengel S. P., Roccaforte W. H., Burke W. J., Donepezil improves symptoms of delirium in dementia: implications for future research. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 11, 159–161, 1998.
66. Coffman J. A., Dilsaver S. C., Cholinergic mechanisms in delirium. *Am J Psychiatry*. 145, 382-383, 1988.
67. Tune L. E., Dainloth N.F., Holland A., ve diğ., Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 2, 651-653, 1981.

68. Hshieh T. T., Fong T. G., Marcantonio E.R., ve diğ., Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence, *Journal of Gerontology: Medical Sciences*. Vol. 63A, No. 7, 764–772, 2008.
69. Moldofsky H., Lue F.A., Eisen J., ve diğ., The relationship of interleukin-1 and immune functions to sleep in humans. *Psychosom Med* 48, 309-318,1986.
70. Stefano G. B., Bilfinger T. V., Fricchione G.L., The immunoneurolink and the macrophage: post-cardiotomy delirium, HIV-associated dementia and psychiatry. *Prog Neurobiol*. 42, 475-488, 1994.
71. Hopkins S. J., Rothwell N. J., Cytokines and the nervous system, I:expression and recognition. *Trends Neurosci*. 18, 83-88, 1995.
72. Willard L. B., Hauss-Wegrzyniak B., Wenk G. L., Pathological and biochemical consequences of acute and chronic neuroinflammation within the basal forebrain cholinergic system of rats. *Neuroscience*. 88, 193-200, 1999.
73. Lipton S. A., Gendelman H. E., Dementia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 332, 934-940, 1995.
74. Broadhurst C., Wilson K., Immunology of delirium: new opportunities for treatment and research. *Br J Psychiatry*. 179, 288-289, 2001
75. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol*. 2004;25(8):450-455. doi:10.1016/j.it.2004.06.004.
76. Waltz D, Chapman H. Reversible cellular adhesion to vitronectin linked to urokinase receptor occupancy. *J Biol Chem*. 1994;269(20):14746-14750. <http://www.jbc.org/cgi/content/long/269/20/14746>. Accessed May 14, 2016.
77. Akenami FO, Sirén V, Koskiniemi M, Siimes M a, Teräväinen H, Vaheeri a. Cerebrospinal fluid activity of tissue plasminogen activator in patients with neurological diseases. *J Clin Pathol*. 1996;49(7):577-580.

78. Winkler F, Kastenbauer S, Koedel U, Pfister HW. Role of the urokinase plasminogen activator system in patients with bacterial meningitis. *Neurology*. 2002;59(9):1350-1355.
79. Walker DG, Lue L-F, Beach TG. Increased expression of the urokinase plasminogen-activator receptor in amyloid β peptide-treated human brain microglia and in AD brains. *Brain Res*. 2002;926(1):69-79. doi:10.1016/S0006-8993(01)03298-X.
80. Davis J, Wagner MR, Zhang W, Xu F, Van Nostrand WE. Amyloid B -protein stimulates the expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR) in human cerebrovascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2003;278(21):19054-19061. doi:10.1074/jbc.M301398200.
81. Rijneveld AW, Levi M, Florquin S, Speelman P, Carmeliet P, van Der Poll T. Urokinase receptor is necessary for adequate host defense against pneumococcal pneumonia. *J Immunol*. 2002;168(7):3507-3511. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907112>. Accessed May 14, 2016.
82. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2008;80(2):209-216. doi:10.1002/jmv.21114.
83. Cunningham O, Andolfo A, Santovito ML, Iuzzolino L, Blasi F, Sidenius N. Dimerization controls the lipid raft partitioning of uPAR/CD87 and regulates its biological functions. *EMBO J*. 2003;22(22):5994-6003. doi:10.1093/emboj/cdg588.
84. Furlan F, Orlando S, Laudanna C, et al. The soluble D2D388-274 fragment of the urokinase receptor inhibits monocyte chemotaxis and integrin-dependent cell adhesion. *J Cell Sci*. 2004;117(14):2909-2916. doi:10.1242/jcs.01149.
85. Pliyev BK. Activated human neutrophils rapidly release the chemotactically active D2D3 form of the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR/CD87). *Mol Cell Biochem*. 2009;321(1-2):111-122. doi:10.1007/s11010-008-9925-z.

86. Høyer-Hansen G, Rønne E, Solberg H, et al. Urokinase plasminogen activator cleaves its cell surface receptor releasing the ligand-binding domain. *J Biol Chem.* 1992;267(25):18224-18229. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381366>.
87. Mustjoki S, Sidenius N, Sier CF, et al. Soluble urokinase receptor levels correlate with number of circulating tumor cells in acute myeloid leukemia and decrease rapidly during chemotherapy. *Cancer Res.* 2000;60(24):7126-7132. <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=11156421&retmode=ref&cmd=prlinks>.
88. Sidenius N, Sier CFM, Blasi F. Shedding and cleavage of the urokinase receptor (uPAR): Identification and characterisation of uPAR fragments in vitro and in vivo. *FEBS Lett.* 2000;475(1):52-56. doi:10.1016/S0014-5793(00)01624-0.
89. Chavakis T, Willuweit AK, Lupu F, Preissner KT, Kanse SM. Release of soluble urokinase receptor from vascular cells. *Thromb Haemost.* 2001;86(2):689-693. doi:01080686 [pii].
90. Østergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(1):14-19. doi:10.1080/00365540310017366.
91. Hayek SS, Sever S, Ko Y-A, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2015;373(20):1916-1925. doi:10.1056/NEJMoa1506362.
92. Candore, G. Caruso, C. Jirillo, E. Magrone, T. Vasto S. Low grade inflammation as a common pathogenic denominator in age-related: novel drug targets for anti-aging strategies and successful ageing achievement. *Curr Pharm.* 2010;16:584-596.
93. Sehestedt T, Lyngb??k S, Eugen-Olsen J, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with subclinical organ damage and cardiovascular events. *Atherosclerosis.* 2011;216(1):237-243. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.049.

94. Koch A, Voigt S, Kruschinski C, et al. Circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor is stably elevated during the first week of treatment in the intensive care unit and predicts mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15(1):R63. doi:10.1186/cc10037.
95. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27(5):375-383. doi:10.1007/s10096-007-0447-5 [doi].
96. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6(8):686-692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12150480>. Accessed May 15, 2016.
97. Yu L, Wu X, Wang H, Long D, Yang J, Zhang Y. Diagnostic and prognostic significance of suPAR in traumatic brain injury. *Neurol India*. 62(5):498-502. doi:10.4103/0028-3886.144439.
98. Garcia-Monco JC, Coleman JL, Benach JL. Soluble urokinase receptor (uPAR, CD 87) is present in serum and cerebrospinal fluid in patients with neurologic diseases. *J Neuroimmunol*. 2002;129(1-2):216-223. doi:10.1016/S0165-5728(02)00186-8.
99. Sidenius N, Nebuloni M, Sala S, et al. Expression of the urokinase plasminogen activator and its receptor in HIV-1-associated central nervous system disease. In: *Journal of Neuroimmunology*. Vol 157. ; 2004:133-139. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.08.038.
100. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 2000;96(13):4091-4095. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11110678>. Accessed May 15, 2016.

101. Haastrup E, Grau K, Eugen-Olsen J, Thorball C, Kessing L V, Ullum H. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a marker for use of antidepressants. *PLoS One*. 2014;9(10):e110555. doi:10.1371/journal.pone.0110555.
102. Haupt TH, Kallemose T, Ladelund S, et al. Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomark Insights*. 2014;9:91-100. doi:10.4137/BMLS19876.
103. Hodges GW, Bang CN, Wachtell K, Eugen-Olsen J, Jeppesen JL. suPAR: A New Biomarker for Cardiovascular Disease? *Can J Cardiol*. 2015;31(10):1293-1302. doi:10.1016/j.cjca.2015.03.023.
104. Ostrowski SR, Plomgaard P, Fischer CP, et al. Interleukin-6 infusion during human endotoxaemia inhibits in vitro release of the urokinase receptor from peripheral blood mononuclear cells. *Scand J Immunol*. 2005;61(2):197-206. doi:10.1111/j.0300-9475.2005.01547.x.
105. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol*. 2008;80(2):209-216. doi:10.1002/jmv.21114.
106. Niwa Y, Akamatsu H, Sumi H, Ozaki Y, Abe a. Evidence for degradation of cytokines in the serum of patients with atopic dermatitis by calcium-dependent protease. *Arch Dermatol Res*. 2000;292(8):391-396. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994773>.
107. Ventorp F, Gustafsson A, Träskman-Bendz L, et al. Increased Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels in Plasma of Suicide Attempters. Sasayama D, ed. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140052. doi:10.1371/journal.pone.0140052.
108. Nielsen J, Røge R, Pristed SG, et al. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2014;1-8. doi:10.1093/schbul/sbu118.

109. Genc A, Kalelioglu T, Karamustafalioglu N, et al. *Serum Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor Levels in Male Patients with Acute Exacerbation of Schizophrenia*. Vol 236.; 2016. doi:10.1016/j.psychres.2016.01.018.
110. Trzepacz P. T., Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5, 132-148, 2000.
111. Neuroinflammatory challenges compromise neuronal function in the aging brain: Postoperative cognitive delirium and Alzheimer's disease. Cortese GP, Burger C. *Behav Brain Res*. 2016 Aug 17. pii: S0166-4328(16)30539-3. doi:10.1016/j.bbr.2016.08.027. 111
112. Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: a role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. Cape E, Hall RJ, van Munster BC, de Vries A, Howie SE, Pearson A, Middleton SD, Gillies F, Armstrong IR, White TO, Cunningham C, de Rooij SE, MacLulich AM. *J Psychosom Res*. 2014 Sep;77(3):219-25. doi: 10.1016/112
113. Ostrowski SR, Ullum H, Goka BQ, et al. Plasma concentrations of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor are increased in patients with malaria and are associated with a poor clinical or a fatal outcome. *J Infect Dis*. 2005;191(8):1331-1341. doi:10.1086/428854.
114. Solberg H, Ploug M, Hoyer-Hansen G, Nielsen BS, Lund LR. The murine receptor for urokinase-type plasminogen activator is primarily expressed in tissues actively undergoing remodeling. *J Histochem Cytochem*. 2001;49(2):237-246. doi:10.1177/002215540104900211.
115. Lahtinen L, Huusko N, Myhnen H, et al. Expression of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased during epileptogenesis in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2009;163(1):316-328. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.06.019.

116. Beschorner R, Schluesener HJ, Nguyen TD, et al. Lesion-associated accumulation of uPAR/CD87 expressing infiltrating granulocytes, activated microglial cells/macrophages and upregulation by endothelial cells following TBI and FCI in humans. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000;26(6):522-527. doi:10.1046/j.0305-1846.2000.287.x.
117. Cinque P, Nebuloni M, Santovito ML, et al. The Urokinase Receptor Is Overexpressed in the AIDS Dementia Complex and Other Neurological Manifestations. *Ann Neurol.* 2004;55(5):687-694. doi:10.1002/ana.20076.
118. Deininger MH, Trautmann K, Magdolen V, Luther T, Schluesener HJ, Meyermann R. Cortical neurons of Creutzfeldt-Jakob disease patients express the urokinase-type plasminogen activator receptor. *Neurosci Lett.* 2002;324(1):80-82. doi:S0304394002001684 [pii].
119. Fauser S, Deininger MH, Kreamsner PG, et al. Lesion associated expression of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR, CD87) in human cerebral malaria. *J Neuroimmunol.* 2000;111(1-2):234-240. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11063844.
120. Gveric D, Hanemaaijer R, Newcombe J, van Lent N a, Sier CF, Cuzner ML. Plasminogen activators in multiple sclerosis lesions: implications for the inflammatory response and axonal damage. *Brain.* 2001;124(Pt 10):1978-1988. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571216>.
121. Cunningham O, Champion S, Perry VH, et al. Microglia and the urokinase plasminogen activator receptor/uPA system in innate brain inflammation. *Glia.* 2009;57(16):1802-1814. doi:10.1002/glia.20892.
122. Role of microglia and toll-like receptor 4 in the pathophysiology of **delirium**. Jalleh R, Koh K, Choi B, Liu E, Maddison J, Hutchinson MR. *Med Hypotheses.* 2012 Dec;79(6):735-9. doi: 10.1016/j.mehy.2012.08.013

123. Gur-Wahnon D, Mizrachi T, Maaravi-Pinto F-Y, et al. The plasminogen activator system: involvement in central nervous system inflammation and a potential site for therapeutic intervention. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):124. doi:10.1186/1742-2094-10-124.
124. Besch R, Berking C, Kammerbauer C, Degitz K. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator receptor induces apoptosis in melanoma cells by activation of p53. *Cell Death Differ*. 2007;14(4):818-829. doi:10.1038/sj.cdd.4402065.
125. Malla RR, Gopinath S, Gondi CS, et al. UPAR and cathepsin B downregulation induces apoptosis by targeting calcineurin A to BAD via Bcl-2 in glioma. *J Neurooncol*. 2012;107(1):69-80. doi:10.1007/s11060-011-0727-x.
126. Nnode-Ekane XE, Pitkänen A. Urokinase-type plasminogen activator receptor modulates epileptogenesis in mouse model of temporal lobe epilepsy. *Mol Neurobiol*. 2013;47(3):914-937. doi:10.1007/s12035-012-8386-2.
127. Cuzner ML, Opdenakker G. Plasminogen activators and matrix metalloproteases, mediators of extracellular proteolysis in inflammatory demyelination of the central nervous system. *J Neuroimmunol*. 1999;94(1-2):1-14. doi:10.1016/S0165-5728(98)00241-0.
128. Tucker HM, Kihiko M, Caldwell JN, et al. The plasmin system is induced by and degrades amyloid-beta aggregates. *J Neurosci*. 2000;20(11):3937-3946. doi:20/11/3937 [pii].
129. Wiersinga WJ, Kager LM, Hovius JWR, et al. Urokinase receptor is necessary for bacterial defense against pneumonia-derived septic melioidosis by facilitating phagocytosis. *J Immunol*. 2010;184(6):3079-3086. doi:10.4049/jimmunol.0901008.
130. Noimark D., Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. *Age and Ageing* 38, 368–373, 2009.
131. Inouye S.K., Charpentier P. A., Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly patients: predictive model and interrelationships with baseline vulnerability. *JAMA*. 275, 852-857, 1996.

133. Delirium in the elderly: Current problems with increasing geriatric age. Kukreja D, Günther U, Popp J. *Indian J Med Res.* 2015 Dec; 142(6):655-62.
134. Evaluation of the Prevalence and Risk Factors of Delirium in Cardiac Surgery ICU Kamran Shadvar,¹ Farzaneh Baastani,² Ata Mahmoodpoor,³ and Eissa Bilehjani^{3,*} *J Cardiovasc Thorac Res.* 2013; 5(4): 157–161.. doi: 10.5681/jcvtr.2013.034
135. suPAR level is associated with myocardial impairment assessed with advanced echocardiography in patients with type 1 diabetes with normal ejection fraction and without known heart disease or end-stage renal disease. Theilade S, Rossing P, Eugen-Olsen J, Jensen JS, Jensen MT. *Eur J Endocrinol.* 2016 Jun;174(6):745-53. doi: 10.1530/EJE-15-0986.
136. suPAR: A Cardiac Biomarker With a Future? Arbel Y, Strauss BH. *Can J Cardiol.* 2015 Oct;31(10):1223-4. doi: 10.1016/j.cjca.2015.08.011 136
137. Delirium is not associated with anticholinergic burden or polypharmacy in older patients on admission to an acute hospital: an observational case control study. Moorey HC, Zaidman S, Jackson TA. *BMC Geriatr.* 2016 Sep 21;16(1):162.137
138. Anticholinergic burden and delirium in elderly patients during acute hospital admission]. Rojo-Sanchís AM, Vélez-Díaz-Pallarés M, Muñoz García M, Delgado Silveira E, Bermejo Vicedo T, Cruz Jentoft A. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016 Jul-Aug;51(4):217-20. doi: 10.1016/j.regg.2016.04.004. Spanish 138
139. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. Line Rasmusen, SteenLadelund, Thomas HuneckHaupt, 2016. doi: 10.1136/emered-2015205444

8. EKLER

EK 1 SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Adı-Soyadı:

Doğum yeri:

Cinsiyeti: 1. Kadın 2. Erkek

Yaşı:

Medeni durum: 1.Evli 2.Bekar 3.Dul

Çocuk: var/yok

Kardeşlerinin sayısı:

Eğitimi: 1.okur yazar değil 2.ilk okul 3.orta öğretim 4. Üniversite mezunu

Çalışma durumu: 1.Halen çalışıyor 2. Çalışmıyor

Sigara kullanımı: 0. Yok 1. Var

Kronik alkol kullanımı: 0. Yok 1.Var

Ailede psikiyatrik hastalık mevcudiyeti: 0. Yok 1. Var

Varsa hangi hastalık:

Psikotrop ilaç kullanıyor mu? 0.Yok 1.Var

Kullanıyorsa uygulanan psikiyatrik tedavinin şekli - süresi:

Kullandığı ilaçlar:

Kendisinde bulunan diğer tıbbi hastalıklar:

Gastrointestinal hastalıklar:

Travma:

Kardiyovaskuler Hastalık Öyküsü:

Diabet:

İnflamatuvar Hastalık:

Malignite:

Böbrek Hastalığı:

Karaciğer Hastalığı:

Tansiyon:

Tansiyon:

Tanı:

Ameliyat:

EK 2 Deliryum Derecelendirme Ölçeği

Hastanın

Adı:

Psikomotor etkinlik

0. Normal

1. İlimli etkinlik artışı (anksiyete, huzursuzluk ya da azalması (hareketlerde ilimli yavaşlama)
2. Orta derecede etkinlik artışı (yatak ve sondalarla oynama, kalkıp gitmek isteme) ya da azalması (ancak uyarıyla etkinlik gösterme)
3. Aşırı derecede etkinlik artışı (tespit gerektirecek düzeyde ajitasyon, eksitasyon) ya da azalması (uyarıyla bile etkinlik göstermeme)

Yönelim

0. Normal

1. Zaman, yer ya da kişi yöneliminde bozulma
2. Zaman-yer, zaman---kişi ya da yer---kişi yöneliminde bozulma
3. Zaman, yer ve kişi yöneliminde bozulma (konfüzyon nedeniyle yanıt alınamazsa burada değerlendirilir)

Dikkat

0. Normal

1. Dikkati yoğunlaştırmada güçlük (kendi çabasıyla dikkati sürdürebiliyor)
2. Dikkatte dağınıklık, çelinebilirlik (uyarıyla dikkat sürdürebiliyor)
3. Dikkat tamamen dağınık (uyarıyla bile dikkati sürdüremiyor)

Bellek

0. Normal

1. Anlık ya da yakın bellekte bozulma
2. Anlık ve yakın bellekte bozulma
3. Anlık, yakın ve uzak bellekte bozulma (konfüzyon nedeniyle yanıt alınamazsa burada değerlendirilir)

Algılama

0. Normal

1. Canlı düşler ve/veya kabuslar
2. Geçici varsanı ve/veya yanılsama
3. Kesin varsanı ve/veya yanılsama (halüsinatuar yaşantı)

Düşünce süreci

0. Normal

1. Düşünce ve çağrışımlarda yer yer kopma
2. Düşünce ve çağrışımlar dağınık
3. Enkoherans

Düşünce içeriği

0. Normal

1. Aşırı değerlendirilmiş düşünce (uygun davranış göstermez, gerçek olmadığını bilir)
2. Sanrı taslağı (zaman zaman uygun davranış gösterir, gerçek olmadığını sorgulayabilir)
3. Sanrı (uygun davranış gösterir, gerçeği değerlendiremez), sanrısız yaşantı

Uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma

0. Normal

1. Gündüz uyuklarken gecenin çoğunu uyanık geçirme
2. Gündüz uyurken tüm gece uyanık kalma
3. Gece ve gündüz boyunca hemen hemen hiç uyumama ya da sürekli uyuma

Gün içi değişkenlik/dalgalanma

0. Dalgalanma yok/belirti yok

1. Gündüz normal iken belirtilerin gece gözlenmesi
2. Belirtilerin gündüz zaman zaman gece sürekli gözlenmesi
3. Belirtilerin hem gece hem gündüz dalgalanarak sürekli gözlenmesi

Duygudurumda dalgalanma

0. Dalgalanma yok

1. Duygudurumda saatler içinde ortaya çıkan dalgalanma
2. Duygudurumda dakikalar içinde ortaya çıkan dalgalanma (korku, öfke, ağlamaklılık gibi içinde bulunduğu durumla uyumsuz duygudurum değişiklikleri)
3. Emosyonlarda şiddetli disinhibisyon (öfke nöbetleri, denetlenemeyen ağlama ya da gülmeler)

Toplam **Skor:** _____

EK 3 YBÜ-KDÖ

Tablo 2. Yoğun bakım ünitesinde konfüzyonun değerlendirme ölçeği (YBÜ-KDÖ).

1. Hastanın bilinç durumunda ani değişiklik oldu mu? Bilinci açılıp, kapandı mı? Başlangıçtan farklı ani bilinç değişikliği oldu mu? Son 24 saatte bilinci açılıp, kapandı mı? Uygunsuz davranışının düzelip, kötüleştiği oldu mu? Sedasyon skalası veya koma skalası (Glasgow koma skalası) değerleri son 24 saat içinde değişti mi?
2. Dikkat bozukluğu Hasta dikkatini toplamakta zorluk çekiyor mu? Hastanın dikkatini sürdürmekte veya başka yöne kaydırmakta sıkıntısı var mı? Dikkat değerlendirme muayenesinde başarılı oldu mu? Şimdi size harfleri okuyacağım. Her A harfini duyduğunuzda elimi sıkınız (bir harfi bir saniyede okuyun). L T P E A O A I C T D A L A A A N I A B F S A M R Z E O A D P A K L A U C J T O E A B A A Z Y F M U S A H E V A A R A T Sekizden fazla doğru cevap verdi mi?
3. Düşünce organizasyonunun bozulması Hasta ekstübe ise, hastanın konuşması, düşünce içeriği, akışı ve organizasyonu bozulmuş mu, düşünce içeriği konudan konuya atlama şeklinde mi? Hasta ventilatörde ise şu sorulara cevap verebiliyor mu? • Taş suda yüzer mi? • Denizde balık var mı? • 1 kg 2 kg'dan daha mı ağırdır? • Çivi çakmak için çekiç kullanabilir misiniz? Hasta soruları izleyebiliyor, aşağıdaki komutlara uyabiliyor mu? • Düşüncelerinizde karışıklık, düzensizlik var mı? • Bu kadar parmağınızı kaldırın (muayene eden, hastanın görebileceği mesafede iki parmağını kaldırır) • Aynı hareketi öbür elinizle yapın
4. Kapanmış bilinç düzeyi Aşırı alert Letarjik (uykulu fakat hemen uyandırılabilir, çevresinde olup bitenlerin bazılarının farkında değil) Stupor (zorla veya tekrarlayan stimuluslarla uyandırılıyor, çevresinde olup bitenlerin çoğunun veya hiçbirisinin farkında değil) Koma (uyandırılmıyor)

Ü-KDÖ Değerlendirme Prosedürü

- 1.Yoğun bakımda yatan her hasta YBÜ-KDÖ ile günde en az bir kez değerlendirilmelidir.
- 2.Hastanın bilinç değişikliği durumu belirlenir.
- 3.Harflerin olduğu liste okunarak dikkat değerlendirme muayenesi yapılır. En az 12 A harfini bilmesi beklenir.
- 4.Hasta ekstübe ise soru sorulur ve uygun cevap vermesi beklenir. Hastanın bir soruya yanlış cevap vermesi kabul edilebilir. Hasta entübe ise hastaya komut verilir ve komutu yerine getirmesi beklenir. Aynı komut diğer el için tekrarlanır.
- 5.Hastanın değişmiş bilinç durumu değerlendirilir.
- 6.Hasta; ölçekte yer alan birinci ve ikinci kategorinin tamamına yanıtı olumlu ise, hastada deliryum olmadığı kabul edilir ve değerlendirme sonlandırılır.
- 7.Hastada “deliryum var” diyebilmek için birinci ve ikinci kategorinin tamamının olumsuz olması, üçüncü ve dördüncü kategoriden ise birinin varlığı gereklidir.

EK 4

Deliryum hastalarında ve aynı hastalığı olup deliryum gelişmeyen kontrol grubunda kanda solubl ürokinaz-tip plazminojen aktivatör reseptör düzeyi karşılaştırılması **Aydınlatılmış**

Onam Formu

Sayın katılımcımız lütfen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz.

Tıbbi durumunuz ile ilgili size önerilen işlem/ tedaviler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır.

Bu açıklamaların amacı sağlığınız ile ilgili konularda sizi bilgilendirmek ve bu sürece sizi daha bilinçli bir biçimde ortak etmektir.

Burada belirtilenlerden başka sorularınız varsa bunları cevaplamak görevimizdir. Bizler size yardım için buradayız.

Bu çalışmanın amacı, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anestezi-Yoğun Bakım servisinde yatan ve Deliryum tanısı konulan ve aynı hastalığı olup Deliryum tanısı konulmayan hastalar iki grupta incelemektir: Deliryum tanısı konulan hastalar, aynı hastalığı olup Deliryum tanısı konulmayan hastalar. Ek olarak, yeni tanı alan bu hastalarda kan SUPAR düzeyini bakmayı ve bu iki grubu karşılaştırmayı amaçlıyoruz. Bu çalışmamıza İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anestezi-Yoğun Bakım servisinde yatan 89 hasta katılacaktır. Deliryum Derecelendirme Ölçeği size uygulanacaktır. Yine doktorlar tarafında nörolojik ve psikolojik değerlendirmeniz son bir kez daha yapılarak Deliryum hastalığı ile ilgili incelemeniz tamamlanacaktır. İncelemeler öncesinde aç karına, sağlık personelleri gözetiminde hemşireler sizden yukarıda bahsettiğimiz bu kan tahlilleri için 5 cc kadar kan alacaktır.

Size tarafımızca oluşturulan sosyodemografik veri formu doldurulacak ve klinik ölçek olarak Deliryum Derecelendirme Ölçeği uygulanacaktır.

Ölçek ve anket sonuçlarına dayanarak tanı konulması veya tedavi başlanması söz konusu değildir. Sizin için risk teşkil eden bir durum saptanması durumunda gerekli bilgilendirme ve yönlendirme en kısa zamanda tarafınıza yapılacaktır.

İstedığınız zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Bu nedenle tedavinizde herhangi bir aksama söz konusu olmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu formun imzalanmasıyla söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız. Ancak ilgili mevzuat gereğince sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırma esnasında sizden hiç bir ücret alınmayacak, size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırma esnasında bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumundan (SGK) herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.”

Katılımcının

Ad-Soyadı:

Kabul Tarihi:

İmza:

Kanuni Yeterliliği Olmayan Katılımcılar İçin Veli / Vasinin

Adı-Soyadı:

Kabul Tarihi:

İmza: