

# Akut İnmede Mannitol Tedavisinin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

## The Effect of Mannitol Treatment on Renal Functions in Acute Stroke

Neslihan Eşkut<sup>1</sup>, Çağla Filiz<sup>1</sup>, Ufuk Şener<sup>1</sup>, Metin Murat Özçelik<sup>1</sup>, Nazif Çalış<sup>2</sup>, Yaşar Zorlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye  
<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Adana, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:102-105

### ÖZET

**Amaç:** Mannitol intrakraniyal basıncı düşüren bir osmotik diüretiktir. En önemli yan etkisi böbrek fonksiyon bozukluğudur. Bu çalışmada akut inme nedeniyle mannitol tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonları değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntem:** Nöroloji yoğun bakım ünitesinde inme tanısı ile izlenen ve beş gün süreyle fraksiyone mannitol tedavisi verilen 122 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların 96'sı iskemik, 26'sı hemorajik inme geçirmişti. Hastaların 58'i erkek, 64'ü kadın; yaş ortalaması  $69.9 \pm 11.8$  (18-91) yıl idi. Tedavi başlanmadan önce, tedavinin ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günlerinde ölçülen serum üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri istatistiksel olarak bağımlı iki örneklem t testi yöntemi ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tedavinin ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci gün ortalama üre ve kreatinin düzeyleri mannitol tedavisi öncesi ortalama üre ve kreatinin düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulunurken ( $p < 0.05$ ), ortalama sodyum, potasyum ve klor düzeylerinde değişme saptanmadı. Onuncu günde ise kreatinin düzeylerinin normale döndüğü ancak üre düzeyinde yüksekliğin azalmakla birlikte sürdüğü görüldü.

**Yorum:** Çalışmamız mannitol tedavisi verilen hastalarda böbrek fonksiyonlarının yakın izleminin gerekli olduğu görüşünü desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mannitol, inme, üre, kreatinin, elektrolit.

### ABSTRACT

#### The Effect of Mannitol Treatment on Renal Functions in Acute Stroke

Neslihan Eşkut<sup>1</sup>, Çağla Filiz<sup>1</sup>, Ufuk Şener<sup>1</sup>, Metin Murat Özçelik<sup>1</sup>, Nazif Çalış<sup>2</sup>, Yaşar Zorlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Neurology, Tepecik Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Statistic, Faculty of Science and Literature, University of Cukurova, Adana, Turkey

**Objective:** Mannitol is an osmotic diuretic agent and reduces intracranial pressure. The most serious side effect of mannitol is kidney dysfunction. In this study, renal functions in acute stroke patients treated with mannitol were evaluated.

**Patients and Methods:** One hundred and twenty-two patients followed in the neurology intensive care unit with the diagnosis of stroke and treated with fractionated mannitol for 5 days were evaluated retrospectively. Ninety-six patients had ischemic and 26 had hemorrhagic stroke. Mean age was  $69.9 \pm 11.8$  (18-91) years. Serum urea, creatinine and electrolyte levels measured before and on the second, third, fourth, fifth and tenth days of treatment were compared statistically with paired sample t test.

**Results:** The average urea and creatinine levels on the second, third, fourth and fifth days of treatment were significantly higher than the baseline ( $p < 0.05$ ). On the other hand, mannitol treatment did not change average sodium, potassium and chlorine levels. The creatinine levels had returned to the normal range on the tenth day of treatment, but the urea levels, although decreased, did not fall to the normal range.

**Conclusion:** Our results support the view that close monitoring of renal function is necessary in patients treated with mannitol.

**Key Words:** Mannitol, stroke, urea, creatinine, electrolytes.

## GİRİŞ

İskemik inmeden sonra 24-72. saatler içinde ATP kaybı sonucu sitotoksik ödem, üç-dördüncü günlerde ise hasarlanan damarlardan protein ve kan ürünlerinin damar dışına çıkmasıyla vazojenik ödem gelişir. Ödemden önlenmesi mortalite ve morbidite oranını azaltır. Günümüzde beyin ödemi tedavisinde en sık mannitol kullanılmaktadır. Mannitolün en önemli yan etkileri sıvı-elektrolit dengesinde bozulma, kardiyopulmoner ödem, reband serebral ödem ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Mannitolün tedavi dozlarında bile böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği belirtilmektedir (1-5). Bu çalışmada inme geçiren hastalarda mannitol tedavisinin böbrek fonksiyonlarına etkisi araştırılmıştır.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 2007-Haziran 2009 tarihleri arasında kliniğimiz nöroloji yoğun bakım ünitesinde beş gün süreyle fraksiyone mannitol tedavisi verilen 122 hasta alındı. Hastaların 96'sı iskemik, 26'sı hemorajik inme geçirmişti. Hastaların 58'i erkek, 64'ü kadın ve yaş ortalaması  $69.9 \pm 11.8$  (18-91) yıl idi. Hastaların hiçbirinin bilinen böbrek yetmezliği öyküsü yoktu. Tedavi başlanmadan önce yapılan ilk ölçümde kreatinin düzeyi 1.4 mg/dL ve üzerinde olan hastalar değerlendirilmeye alınmadı. Çalışmaya alınan hastalara %20 mannitol 1 g/kg/gün olarak, altı saatte bir 30 dakikada intravenöz (IV) yolla verildi. Reband fenomeninden kaçınmak için tedavi en fazla beş gün sürdürüldü. İzlem süresince nefrotoksik etkili olabilecek ilaç kullanılmadı. Hastaların hiçbirine cerrahi tedavi uygulanmadı. Tüm hastalarda övolemisi sağlanacak şekilde sıvı alımı düzenlendi ve günlük sıvı-elektrolit dengesi izlendi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi süresince ölçülen günlük üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri kaydedildi. Tedavi başlangıcının 10. gününde kontrol düzeyleri ölçüldü. Bu parametreler hastanemiz biyokimya laboratuvarında Olympus Au 2700 marka cihaz ile çalışıldı. Üre için enzimatik yöntem, kreatinin için kolorometrik yöntem, iyonlar için iyon selektif elektrot kullanılarak ölçüm yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerleri istatistiksel olarak bağımlı iki örneklem yöntemiyle karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Tablo 1'de hastaların tedavinin birinci (mannitol verilmeden önce), ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günlerinde ölçülen üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri verilmiştir. Tedavinin ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gün ortalama üre ve kreatinin düzeyleri mannitol tedavisi öncesi ortalama üre ve kreatinin düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Tablo 2'de ise hastaların tedavinin birinci (mannitol verilmeden önce), ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günlerinde ölçülen sodyum, potasyum ve klor düzeyleri verilmiştir. Mannitol tedavisi öncesi ortalama sodyum, potasyum ve klor düzeyleri ile tedavinin ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gün ölçülen ortalama iyon düzeyleri benzer bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Hastaların 10. günde ölçülen düzeyleri tedavi öncesi düzey ile karşılaştırıldığında sadece üre düzeyinde anlamlı fark saptanırken ( $p < 0.05$ ), kreatinin ve iyon değerleri farklı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Onuncu günde ortalama üre düzeyindeki yükseklik devam etmekle birlikte beşinci günde ölçülen düzeye göre düşme eğilimi gösterdi.

## TARTIŞMA

İnmeye bağlı erken ölüm ve uzun süreli özürüllüğün en önemli nedenlerinden biri beyin ödemidir. Beyin ödeminin tedavisinde çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Hiperventilasyon karbondioksit düzeyini düşürerek ve vazokonstriksiyon yaparak beyin ödemi azaltır. Ancak aşırı vazokonstriksiyon oluşması iskemiye arttırabilmektedir (1). Uzun yıllar boyunca beyin ödemi azaltmak için kullanılan üre ise reband ödem yapmaktadır (6). Kortikosteroidler kan damarlarının permeabilitesi üzerine olan etkileri nedeniyle yararlı olsa da sitotoksik ödeme çok az etkilidir ve kanamayı kötüleştirdikleri kabul edilir (7). Sadece kitle lezyonlarının oluşturduğu vazojenik ödemde yüksek doz deksametazon kullanımı önerilmektedir (8). Günümüzde birçok merkezde beyin ödemi tedavisinde mannitol kullanılmaktadır.

**Tablo 1.** Hastaların tedavinin birinci (mannitol verilmeden önce), ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günlerinde ölçülen üre, kreatinin ve elektrolit düzeyleri\*

Gün	Üre (mg/dL)	p**	Kreatinin (mg/dL)	p**
1.	42.80 ± 2.21		0.99 ± 0.02	
2.	50.75 ± 2.93	0.04	1.16 ± 0.07	0.01
3.	66.80 ± 4.33	< 0.00	1.33 ± 0.09	< 0.00
4.	73.36 ± 4.52	< 0.00	1.31 ± 0.09	< 0.00
5.	75.31 ± 5.09	< 0.00	1.28 ± 0.09	0.02
10.	64.71 ± 4,80	0.04	1.12 ± 0.07	0.22

\* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

\*\* p değerleri birinci gün ile ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günler arasında **bağımlı iki örneklem t-testi** yöntemi ile karşılaştırma sonucunda elde edilmiştir.

Mannitol hem beyin su içeriğini ve serebrospinal sıvı hacmini azaltır hem de vazokonstriksiyon yaparak beyin kan volümünde azalma sağlar (9). Ek olarak viskoziteyi azaltarak ya da eritrosit reolojisini değiştirerek serebral perfüzyonda iyileşme sağlar (10,11). Serbest radikal gidericisi olarak da biyokimyasal hasara karşı koruyucu olarak etki gösterir (12). Klinik ve deneysel çalışmalarda da mannitolün serebral ödemi, infarkt büyüklüğünü ve nörolojik hasarı azalttığı bildirilmiştir (13,14). Steiner ve arkadaşlarının çalışmasında hemisferik inmelere mannitol kullanımı ile beyin oksijenizasyonunun ve serebral perfüzyon basıncının arttığı belirtilmiştir (15). Ancak bu etkilerin klinik gidişe etkisi tartışmalıdır (16). Bu konuda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte "American Heart Association" ve "European Stroke Initiative" akut inmede mannitol kullanımını önermektedir (17,18).

Mannitol tedavisinin en sık gelişen yan etkileri sıvı-elektrolit dengesizliği, kardiyopulmoner ödem ve rebound serebral ödem gelişmesidir (19,20). Nadiren hipersensitiviteye de neden olabilmektedir (21). Mannitolün tedavi edici dozlarda bile böbrek yetmezliğine neden ola-

bileceği bildirilmiştir (16,22). Mannitolün oluşturduğu böbrek hasarının olası mekanizması böbreklerde vazokonstriksiyon yapmasıdır (16,21). Yüksek doz mannitol tedavisi akut böbrek yetmezliği ile de sonuçlanabilir (23). Akut böbrek yetmezliği tipik olarak oligürik veya anürik-tir. Tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarında bozulma olması yan etkilerinin ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir faktör olarak kabul edilmektedir (23). Bu nedenle çalışmamızda tedavi öncesi kreatinin düzeyi 1.4 mg/dL ve üzerinde olan hastalar değerlendirilmemiştir. Sakowitz ve arkadaşları kafa travması geçiren hastalarda yaptıkları çalışmada mannitol tedavisinin plazma sodyum ve potasyum düzeylerinde düşmeye neden olduğu ancak bu düşmenin klinik olarak tolere edilebilecek sınırlar içinde olduğu belirtilmiştir. Hasta grubumuzda mannitol tedavisinin serum elektrolit düzeylerini değiştirmediği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da mannitolün iyon düzeylerinden çok üre ve kreatinin düzeylerinde yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda da mannitol tedavisi verilen hastalarda üre ve kreatinin düzeylerinde artma olduğu saptanmıştır. Mannitol ile ilişkili akut böbrek yetmezliği hemodi-

**Tablo 2.** Hastaların tedavinin birinci (mannitol verilmeden önce), ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günlerinde ölçülen sodyum, potasyum ve klor düzeyleri\*

Gün	Sodyum (mmol/L)	p**	Potasyum (mmol/L)	p**	Klor (mmol/L)	p**
1.	138.7 ± 2.31		4.22 ± 0.47		99.63 ± 0.62	
2.	136.8 ± 0.58	0.202	3.82 ± 0.08	0.210	99.44 ± 0.68	0.812
3.	137.1 ± 0.63	0.203	4.61 ± 0.08	0.140	99.60 ± 0.74	0.243
4.	137.4 ± 0.82	0.622	3.75 ± 0.06	0.160	100.2 ± 0.78	0.255
5.	140.2 ± 0.73	0.585	3.80 ± 0.06	0.208	101.1 ± 0.62	0.010
10.	137.6 ± 0.56	0.415	4.63 ± 0.05	0.230	100.7 ± 0.62	0.148

\* Değerler ortalama ± standart hata olarak verilmiştir.

\*\* p değerleri birinci gün ile ikinci, üçüncü, dördüncü, beşinci ve onuncu günler arasında **bağımlı iki örneklem t-testi** yöntemi ile karşılaştırma sonucunda elde edilmiştir.

yalize çok iyi yanıt verir ve genellikle geri dönüşlüdür (16,22-24). Hasta grubumuzda da 10. günde yapılan kontrol ölçümlerde ilk beş gün içinde üre ve kreatinin düzeyleri yüksek olan hastaların sırasıyla %12.3 ve %8.2'sinde düzeylerin normale döndüğü saptanmıştır.

Çalışma sonuçlarımız mannitolün potansiyel nefrotoksik etkisi nedeniyle tedavi süresince günlük sıvı alımı-çıkarmı, üre, kreatinin ve iyon düzeyi ve osmolal gap izlemi yapılmasının önemli olduğunu desteklemiştir.

## KAYNAKLAR

- Rosenberg GA. Brain edema and disorders of cerebral spinal fluid circulation. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Janovic J (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2008:1693-710.
- Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE. Matrix metalloproteinases and TIMPs are associated with blood-brain barrier opening after reperfusion in rat brain. *Stroke* 1998;29:209-17.
- Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol Rev* 2005;57:173-85.
- Schlaug G, Siewert B, Benfield A, Edelman RR, Warach S. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. *Neurology* 1997;49:113-9.
- Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995;37:231-41.
- Videen TO, Zazulia AR, Manno EM, Derdeyn CP, Adams RE, Dringer MN, et al. Mannitol bolus preferentially shrinks non-infarcted brain in patients with ischemic stroke. *Neurology* 2001;57:2120-2.
- Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
- Winkler SR, Munoz-Ruiz L. Mechanism of action of mannitol. *Sur Neurol* 1995;43:59.
- Andrews RJ, Bringas JR, Muto RP. Effects of mannitol on cerebral blood flow, blood pressure, blood viscosity, hematocrit, sodium, and potassium. *Sur Neurol* 1993;39:218-22.
- Sakowitz O, Stiver J, Sarrafzadeh A, Unterberg A. Effects of mannitol bolus administration on intracranial pressure, cerebral extracellular metabolites, and tissue oxygenation in severely head injured patients. *J Trauma* 2007;62:292-8.
- Mizoi K, Suzuki J, Imaizumi S, Yoshimoto T. Development of new cerebral protective agents: the free radical scavengers. *Neurol Res* 1986;8:75-80.
- Karibe H, Zarow GJ, Weinstein PR. Use of mild intra-ischemic hypothermia versus mannitol to reduce infarct size after temporary middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg* 1995;83:93-8.
- Paczynski RP, He YY, Diringer MN, Hsu CY. Multiple-dose mannitol reduces brain water content in a rat model of cortical infarction. *Stroke* 1997;28:1437-43.
- Steiner T, Pilz J, Schellinger P, Wirtz R, Friederichs V, Aschoff A, et al. Multimodal online monitoring in middle cerebral artery territory stroke. *Stroke* 2001;32:2500-6.
- Bereczki D, Liu M, Do Prado GF, Fekete I. Mannitol for acute stroke. *The Cochrane Library* 2008;39:512-3.
- Adams HP, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056-83.
- Hacke W, Kaste M, Bogousslavsky J, Brainin M, Chamorro A, Lees K, et al. European stroke initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovas Dis* 2003;16:311-37.
- Whelan TV, Bacon ME, Madden M, Patel TG, Handy R. Acute renal failure associated with mannitol intoxication. Report of a case. *Arch Intern Med* 1984;144:2053-5.
- Dziedzic T, Szczudlik A, Klimkowicz A, Rog TM, Slowik A. Is mannitol safe for patients with intracerebral hemorrhages? Renal considerations. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:87-9.
- Von Hengel P, Nikken JJ, De Jong GM. Mannitol induced acute renal failure. *Neth J Med* 1997;50:21-4.
- Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1028-33.
- Gadallah MF, Lynn M, Work J. Mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanism. *Am J Med Sci* 1995;309:219-22.

## Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Asistan Dr. Neslihan Eşkut

Mansuroğlu Mahallesi 273/5 Sokak No: 6/1

Dostlar Apartmanı Kat: 4 Daire: 12

Bayraklı, İzmir/Türkiye

**E-posta:** nespur@hotmail.com

geliş tarihi/received 27/04/2010

kabul edilmiş tarihi/accepted for publication 12/05/2010