



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

**SUPRATENTORİAL TÜMÖR CERRAHİSİNDE %20
MANNİTOL VE %3 HİPERTONİK SALİN
KULLANIMLARININ BEYİN RELAKSASYONU,
HEMODİNAMİK PARAMETRELER, PPV, PVI İNDEKSİ,
SERUM OSMOLARİTESİ VE ELEKTROLİTLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buket ERMEYDAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ

ADANA - 2023



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**SUPRATENTORIAL TÜMÖR CERRAHİSİNDE %20
MANNİTOL VE %3 HİPERTONİK SALİN
KULLANIMLARININ BEYİN RELAKSASYONU,
HEMODİNAMİK PARAMETRELER, PPV, PVI İNDEKSİ,
SERUM OSMOLARİTESİ VE ELEKTROLİTLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Buket ERMEYDAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ**

**TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Doç. Dr. Ebru BİRİCİK**

ADANA - 2023

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgisini, becerisini, deneyimini, iş ahlakını, çalışma disiplinini ve azmini her zaman örnek alacağım, bilim yolunda ilerlerken bana yol gösteren, ıstık tutan çok sevdiğim Prof. Dr. Yasemin GÜNEŞ'e ve Doç. Dr. Ebru BİRİCİK'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sürecinde beni destekleyen, bilgi ve tecrübelerini paylaşan başta Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ olmak üzere saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdulkadir Geylan IŞIK'a, Prof. Dr. Hayri Tefvîk ÖZBEK'e, Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ'e, Prof. Dr. Hasan Murat GÜNDÜZ'e, Prof. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ'ye, Doç. Dr. Ersel GÜLEÇ'e, Doç. Dr. Mediha TÜRK TAN'a, Doç. Dr. Feride KARACAER'e, Doç. Dr. Zehra HATİPOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Demet LAFLI TUNAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Murat Türkeün İLGİNEL'e, asistan arkadaşlarıma, teknisyen, hemşire arkadaşlarıma ve tüm Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı çalışanlarına sonsuz teşekkür ederim.

Beni karşılıksız seven, desteğini esirgemeyen ve bugünlere gelmem için büyük emek harcayan annem Ülfîye DEMİRCİOĞLU'na, hayatımın her kararında her zaman yanımda olan babam Aydın DEMİRCİOĞLU'na, kardeşlerim Demet ve İpek DEMİRCİOĞLU'na teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde ve tez hazırlama sürecinde sonsuz sabrı, sevgisi ve desteğiyle zorlukları aşmama yardımcı olan, her zaman yanımda olan sevgili eşim Çağrı ERMEYDAN'a, bütün asistanlığım boyunca sabırla yanına gelmemi bekleyen, minicik yüreği kocaman sevgisiyle bana güç veren canım oğlum Demir'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Buket ERMEYDAN

Adana 2023

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöroanestezi ve Beyin Kan Akımı Regülasyonu	3
2.1.1. Serebral Ototegülasyon	4
2.1.2. Nörovasküler Eşleşme	7
2.1.3. Vazomotor Reaktivite	8
2.2. Anestezik Ajanların Beyin Kan Akımı Üzerine Etkileri	9
2.2.1 Volatil Anestezikler	9
2.2.2. Propofol	10
2.2.3. Benzodiazepinler	11
2.2.4. Deksmetomidin	12
2.2.5. Opioidler	13
2.3. Kafa İçi Basınç Artışı	14
2.3.1. Patofizyoloji	14
2.3.2. Serebral Ödem	16
2.3.3. Kafa İçi Basınç Artışında Uygulanan Tedaviler	16
2.3.4. Kafa İçi Basınç Artışında Hiperosmolar Ajanların Kullanılması	19
2.3.5. Farmakolojik Özellikler	20
2.3.5.1. Mannitol	20
2.3.5.2. Hipertonik Salın	27
2.3.6. Klinik Kullanımlar	31
2.3.6.1. Travmatik Beyin Hasarı	31

2.3.6.2. İskemik İnme.....	32
2.3.6.3. Subaraknoid Kanama	32
2.3.6.4. İntraserebral Kanama	32
2.3.6.5. Transtentoryal Herniasyon	33
2.3.7. Takip.....	33
2.3.8. Komplikasyon	34
2.3.8.1. Renal Kayıp.....	34
2.3.8.2. Ozmotik Demiyelinizasyon Sendromu	34
2.3.8.3. Rebound Fenomeni	35
2.3.8.4. Asit Baz Bozuklukları	35
2.4. Beyin Relaksasyon Skalası.....	35
2.5. İntraoperatif Sıvı Yönetimi	36
2.5.1. Pulse pressure variation (PPV).....	37
2.5.2. Pleth variability index (PVI)	38
2.6. Araştırmada Kullanılan Çözeltiler.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Araştırmanın Özellikleri.....	40
3.1.1. Monitörizasyon ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması	41
3.2. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Grupların demografik ve klinik verileri	44
4.2. Beyin relaksasyon skorları	47
4.3. Grupların hemodinamik değişiklikleri	48
4.4. Grupların Pleth variability index (PVI) değerleri.....	54
4.5. Grupların Pulse pressure variation (PPV) değişiklikleri	56
4.6. Grupların idrar debisi	57
4.7. Grupların sıvı tedavisi	57
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
KAYNAKLAR	75

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Mannitol ve sodyum klorürün karşılaştırılması.....	20
Tablo 2. Hipertonik salinin çeşitli konsantrasyonlarının sodyum konsantrasyonları ve osmolarite.....	29
Tablo 3. Beyin relaksasyon skalası	36
Tablo 4. Demografik ve klinik veriler.....	4745
Tablo 5. Demografik ve klinik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.....	46
Tablo 6. Beyin relaksasyon skorlarının gruplar arasında dağılımlarının karşılaştırılması	47
Tablo 7. Sistolik arter basıncı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	50
Tablo 8. Diyastolik arter basıncı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	50
Tablo9. Ortalama arter basıncı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	54
Tablo10. Kalp atım hızı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	56
Tablo 11. PVI (Pleth variability index) Index değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.....	58
Tablo 12. PPV (Pulse pressure variation) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	56
Tablo 13. İdrar ve verilen sıvı miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması	58
Tablo 14. Kan gazı parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	60
Tablo 15. Serum elektrolitlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	61
Tablo 16. Preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen BUN, kreatinin ve serum osmolaritesi değerlerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 17. Preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen BUN, kreatinin ve serum osmolaritesi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. OAB ve SKA arasındaki ilişki.....	5
Şekil 2. PPV'nin hesaplanması	38
Şekil 3. Sistolik arter basıncının gruplara göre grafik gösterimi.....	49
Şekil 4. Diyastolik arter basıncının gruplara göre grafik gösterimi	51
Şekil 5. Kalp atım hızının arter basıncının gruplara göre grafik gösterimi	54
Şekil 6. Serum sodyum değerlerinin vaka süresince değişiminin grafik gösterimi	62



KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CMRO₂	: Serebral oksijen kullanımı
Dex	: Deksmetomidin
EEG	: Elektroensefalogram
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HİPERTONİK SALİN	: Hipertonik salin solüsyonu
KİB	: Kafa içi basıncı
MAC	: Minimum alveoler konsantrasyon
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NVE	: Nörovasküler eşleşme
OAB	: Ortalama arter basıncı
OSS	: Otonom sinir sistemi
PPV	: Pulse pressure variation
PVI	: Pleth variability index
SKA	: Serebral kan akımı
SO	: Serebral otonoregülasyon
TBH	: Travmatik beyin hasarı
TKD	: Transkraniyal doppler
TRP	: Geçici reseptör potansiyeli
VMR	: Vazomotor reaktivite

ÖZET

Supratentorial Tümör Cerrahisinde %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salin Kullanımlarının Beyin Relaksasyonu, Hemodinamik Parametreler, PPV, PVI Indexi, Serum Osmolaritesi ve Elektrolitleri Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Supratentorial tümör cerrahisinde beyin relaksasyonu büyük önem taşır, bu amaçla Mannitol en sık kullanılan ajanlardandır. Hipertonik Salin de (HS) beyin gerginliğini azaltmak için uygulanmaktadır. Biz çalışmamızda supratentorial tümör cerrahisi sırasında uygulanan isoosmolar % 20 Mannitol ve % 3 HS'nin beyin relaksasyonu, hemodinamik parametreler, idrar debisi ve sıvı miktarı, PPV, PVI, serum osmolaritesi ve elektrolitleri üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya supratentorial tümör cerrahisi planlanan, ASA 1-2 sınıfı, 18-65 yaş arası 60 hasta alındı. Anestezi state entopi 40-60 olacak şekilde sevofluran ve remifentanil ile sürdürüldü. OAB'nin 65-95 mmHg, ETCO2'nin 30-35 civarında olması planlandı. Hastalar nihai pozisyon sonrasında iki gruba ayrılarak Grup 1'e %20 Mannitol (2,5 ml/kg) ve Grup 2'ye %3 HS (2,5 ml/kg) verildi. Dura açıldıktan sonra beyin relaksasyon skorları değerlendirildi. Preoperatif dönemde, anestezi indüksiyonu ve entübasyon sonrasında hemodinamik değişkenler, kan gazları ve PVI, arteriyel kanül sonrasında PPV not edildi. PPV ve PVI değerlerinin $\leq$ %13 olması planlandı. İnfüzyonun bitiminden sonra 60. dakikada, 2. saatte ve 3. saatte sodyum ve potasyum değerleri, idrar miktarı ve verilen sıvı kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif BUN, kreatinin ve osmolarite değerleri not edildi.

Bulgular: Demografik özellikler arasında fark yoktu. Dura açıldığında, 2. ve 3. saatlerde beyin relaksasyonlarının birbirine benzer oldukları tespit edildi. Hemodinamik veriler arasında bir fark saptanmadı. İnfüzyon başlangıcından itibaren HS grubunda PVI ve PPV değerlerinin mannitol grubuna göre daha yüksek seyrettiği saptandı. Mannitol grubunda idrar miktarı ve verilen sıvı miktarı yüksekti. Mannitol ile Na değerlerinde azalma, HS ile artma tespit edildi BUN ve kreatinin değerlerinin benzer olduğu, serum osmolaritesinin, Mannitol grubunda postoperatif dönemde değişmediği, HS grubunda ise yükseldiği tespit edildi. Ortalama yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri benzerdi.

Sonuç: Supratentorial tümör cerrahisinde Mannitol ve HS ile etkin bir beyin relaksasyonu sağlandığı, hemodinamik değişikliklerin etkilenmediği, Mannitol grubunda diürezle birlikte uygulanan sıvı tedavisinin PPV ve PVI'da düşmeye neden olduğu, kan gazları, serum sodyum ve potasyum, BUN, Cr, osmolarite düzeylerinde ciddi değişikliklerin oluşmadığı, o nedenle HS'nin supratentorial cerrahide mannitole alternatif olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Hipertonik Salin, Mannitol, Serum osmolaritesi, Supratentorial Tümör Cerrahisi

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of 20% Mannitol and 3% Hypertonic Saline Usage in Supratentorial Tumor Surgery on Brain Relaxation, Hemodynamic Parameters, PPV, PVI Index, Serum Osmolarity, and Electrolytes.

Objective: Brain relaxation is of paramount importance in supratentorial tumor surgery, for which Mannitol is one of the most frequently used agents. Hypertonic Saline (HS) is also administered to reduce brain tension. In our study, we aimed to evaluate the effects of iso-osmolar 20% Mannitol and 3% HS applied during supratentorial tumor surgery on brain relaxation, hemodynamic parameters, urinary output and fluid balance, PPV, PVI, serum osmolarity, and electrolytes.

Material and Method: A total of 60 patients between the ages of 18 and 65, classified as ASA 1-2, scheduled for supratentorial tumor surgery were included in the study. Anesthesia was maintained with sevoflurane and remifentanyl to maintain an entropy level between 40-60. Mean arterial blood pressure (MAP) was targeted to be within 65-95 mmHg, and end-tidal CO₂ (ETCO₂) around 30-35 mmHg. After the patients were placed in their final position, they were divided into two groups: Group 1 received 20% Mannitol (2.5 ml/kg), and Group 2 received 3% Hypertonic Saline (2.5 ml/kg). Brain relaxation scores were assessed after dural opening. In the preoperative period, during anesthesia induction and after intubation, hemodynamic variables, blood gases, and Pleth Variability Index (PVI) were recorded. It was planned for the Pulse Pressure Variation (PPV) and PVI values to be $\leq 13\%$. Sodium and potassium levels, urine output, and fluid administered were recorded at 60 minutes, 2 hours, and 3 hours after the end of the infusion. Preoperative and postoperative blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and osmolarity values were noted.

Results: There were no differences in demographic characteristics. It was determined that brain relaxation scores were similar at the time of dural opening, as well as at the 2nd and 3rd hours. No differences were found in hemodynamic data. From the start of the infusion, PVI and PPV values were observed to be higher in the HS group compared to the Mannitol group. In the Mannitol group, urine output and fluid administration were higher. A decrease in sodium levels with Mannitol and an increase with HS were observed. BUN and creatinine values were similar, and serum osmolarity remained unchanged in the Mannitol group during the postoperative period, while it increased in the HS group. The mean durations of intensive care unit stay and hospital stay were similar.

Conclusion: It was concluded that effective brain relaxation can be achieved with Mannitol and Hypertonic Saline (HS) in supratentorial tumor surgery without affecting hemodynamic changes. In the Mannitol group, concomitant fluid administration with diuresis led to a decrease in PPV and PVI values. There were no significant alterations in blood gases, serum sodium and potassium levels, BUN, creatinine, or osmolarity levels. Therefore, it was concluded that HS could be used as an alternative to Mannitol in supratentorial surgery.

Key Words: Hypertonic Saline, Mannitol, Serum Osmolarity, Supratentorial Tumor Surgery

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Supratentorial tümörler, intrakranial tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır ve genellikle primer beyin tümörleridir.¹ Bu tümörler ciddi kitle etkisi ve peritümöral ödem oluşturarak intrakranial hipertansiyona neden olmaktadır.² İntrakranial hipertansiyon, erişkin bir hastada kafa içi basıncının (KİB) 15 mmHg üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır.

İntrakranial kitle cerrahisinde beyin relaksasyonu ve intrakranial hipertansiyonun yönetimi oldukça önemlidir. Osmotik ajan kullanımı intrakranial hipertansiyon ve beyin ödemi tedavisinin temel bileşenlerinden biridir. Hiperosmolar tedavi olarak da adlandırılan bu yöntemde Mannitol ve Hipertonik Salin solüsyonları nörocerrahi ve yoğun bakımlarda intrakranial basıncı azaltmak ve beyin hacmini düşürmek için sıklıkla kullanılmaktadır.³ Bu iki hiperosmolar tedavinin intrakranial basıncı azaltmadaki temel mekanizması osmotik gradiyenti artırarak beyin dokusundan fazla sıvıyı intravasküler alana çekmektir. Kandan daha fazla osmolaliteye sahip olan Mannitol, sıvının beyinden damarlara geçişini kolaylaştırmaktadır.⁴ Hipertonik Salin (HS) ise normal salin çözeltisinin hiperosmolar formudur ve damar içi kompartmanda kalmaktadır. Ayrıca kan beyin bariyerine ve dolayısıyla beyin dokusuna geçmemektedir.⁴

Uzun süredir beyin hacmini düşürüp intrakranial basıncı azaltmak için kullanılan Mannitol, akut böbrek yetersizliğinin önlenmesi ve tedavisinde de diürezi sağlamak için kullanılabilir.⁵ İntrakranial basıncı düşürme etkisi dakikalar içinde başlamaktadır, 15-20 dk içinde pik yapmakta ve 1,5 saat devam etmektedir. Kullanılmaya başlanmasının ilk 10-15 dakikası içinde infüzyon halinde kullanılması gerekmektedir.⁵ Fakat bazı yan etkiler Mannitol kullanımını sınırlandırmaktadır. Hipovolemi ve elektrolit bozukluğu başlıca yan etkilerindendir. Rebound fenomeni ile intrakranial basınçta artışlara neden olabilmektedir. Özellikle kan beyin bariyeri hasarı olan hastalarda tekrarlayan dozlarda osmotik ajan kullanmak, intrakranial basınçta dramatik yükselmelere neden olabilmektedir.⁶ Kronik hipertansiyon, pulmoner ödem, koroner arter hastalığı gibi durumlar Mannitol ile şiddetlenebilmektedir.⁷

Hipertonik Salin intraselüler ve intravasküler alanda osmotik gradient oluşturarak intrakranial basınçta azalma sağlamaktadır. Rebound intrakranial hipertansiyon oluşturma riski de Mannitole göre azdır.^{8,9} Beyin hacmini azaltıp intrakranial basıncı

düşürmekte ve serebral perfüzyon basıncını düzeltmektedir.¹⁰ Hipertonik Salin ayrıca beyin omurilik sıvısı (BOS) emilimini de arttırmaktadır.¹⁰ Son yıllarda yapılan pek çok çalışmada Hipertonik Salinin beyin relaksasyonu konusunda Mannitolden daha etkili olduğu ve renal yan etkilerinin mannitole göre daha az olması nedeniyle perioperatif intrakranial hipertansiyon tedavisinde altın standart olması gerektiği görüşü hakimdir.¹¹ Özellikle artmış KİB olan olgularda beyin hacmi azalırken intravasküler volümün korunması hedeflenen durumlarda Mannitol yerine Hipertonik Salin kullanımı ön plana çıkmaktadır. Hipertonik Salin solüsyonlarının diürez etkisi Mannitol kadar belirgin değildir.¹² Ayrıca Hipertonik Salin solüsyonu hipovolemiye sebep olmamaktadır. Kafa içi basıncın düşürülmesinde ve serebral perfüzyonun korunmasında etkili olduğunun gösterilmesinden sonra değişik konsantrasyonlarda bu amaçla Hipertonik Salinin kullanımı yaygınlaşmıştır.

Çalışmamızda supratentorial tümörü olan ve kraniotomi planlanan erişkin hastalarda % 3 HS ve %20 Mannitol kullanımlarının primer olarak peroperatif beyin relaksasyonu, serum elektrolitleri ve osmolaritesi, sekonder olarak hemodinamik değişiklikler, sıvı yönetimi (PPV, PVI) ile yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöroanestezi ve Beyin Kan Akımı Regülasyonu

İnsan beyni, vücuttaki enerji kullanımını açısından en yoğun organlardan biridir. Bazı durumlarda insan beyni kendi ağırlığından beklenenin 10 katından fazla oksijene ihtiyaç duyabilmektedir.¹³ Bu özellik, insanların dil, alet kullanımı ve sosyal ilişkiler gibi karmaşık görevleri yerine getirmesi ile ilişkilidir.^{14,15} Beynin enerji depolama kapasitesi nispeten düşüktür, bu nedenle kesintisiz Serebral Kan Akımı (SKA) ile sürekli bir oksijen ve besin kaynağı sağlanması gerekmektedir.¹⁶ Serebral kan akımı, organizmanın yaşamı boyunca gerçekleşmesini sağlamak için çok yönlü fizyolojik düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilmektedir. Serebral kan akımının hastalık, travma veya iatrojenik nedenlerle bozulması, inme gibi geri dönüşü olmayan önemli hasarlanmalara yol açabilmektedir. Cerrahi işlemler, bir tür anestezinin uygulanmasıyla eşzamanlı olarak gerçekleşen kontrollü bir travma şeklidir. Beyin cerrahisi müdahaleleri doğrudan hassas dokuları etkileyebilmektedir. Anestezik ajanlar, beyin ve SKA'nın birincil fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilmektedir veya SKA'ya katkıda bulunan hemodinamik faktörleri dolaylı olarak değiştirebilmektedir. Anestezi uzmanının, cerrahi prosedürleri kolaylaştırmak ve perioperatif dönemde gereksiz iatrojenik yaralanmayı önlemek için bu etkilerin farkında olması çok önemlidir.

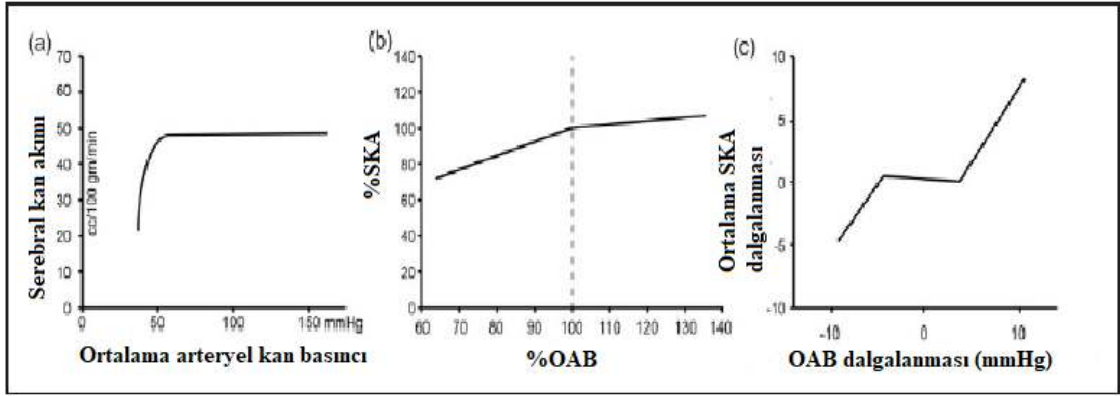
Serebral kan akımını kontrol eden fizyolojik mekanizmalar nöroanestezi açısından oldukça önemlidir. Normal sıcaklık ve oksijen seviyeleri altında, beyin işlevselliğini sürdürebilmek için SKA 50-60 ml/100 g/dk seviyesinde kalmalıdır ve kadınlarda bu seviye biraz daha yüksektir.^{17,18} Yedek kan akışı belirli bir noktaya kadar mümkündür ancak iskemik hasar genellikle SKA 22 ml/100 g/dak seviyesinin altında meydana gelmektedir. Bununla birlikte, travmatik beyin hasarı (TBH) veya hipotermi gibi eşzamanlı patolojiler bu eşik değeri değiştirebilmektedir.¹⁹ Serebral kan akımının düzenlenmesi, kompleks ve tam olarak tanımlanmamış hücreler arası sinyalleşme ile gerçekleşmektedir. Serebral kan akımını koruyan düzenleyici mekanizmalar serebral oto-regülasyon (SO), nörovasküler eşleşme (NVE) ve vazomotor reaktivite (VMR) olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.1. Serebral Otoregülasyon

Vücut, dış ve iç uyarılara yanıt olarak kan basıncında zaman içinde önemli değişiklikler ortaya koyabilmektedir. Kanın vücuttaki damarlarında dinamik bir basınç aralığına maruz kaldığı zaman, organların perfüzyonunun sabit kalması için otomatik olarak düzenlenmektedir. Serebral otoregülasyon(SO), kan basıncındaki değişikliklere yanıt olarak beyindeki damarlardaki direncin orantılı bir şekilde değişmesi olarak tanımlanmaktadır.²⁰ Bu süreçlerin sonucu klinik olarak ölçülebilir olsa da, laboratuvar ortamlarında tam olarak anlaşılamamıştır.

Serebral otoregülasyon mekanizmasının, insanlarda ilk kez 1959'da Lassen tarafından tanımlanan ortalama arter basıncına (OAB) yanıt verdiği bilinmektedir. Normal fizyolojide, vazoaaktif ajanların uygulanması veya sistemik hastalık gibi çeşitli faktörlere yanıt olarak SKA'da değişiklikler görülebilmektedir.²¹ Bu konuda yapılan bir çalışma, SKA'nın 50-160 mmHg aralığında stabil olduğu bir plato bölgesini gösteren "otoregülasyon eğrisi" adı verilen bir grafik oluşturmuştur (Şekil 1a). Otoregülasyon eğrisi, hastaların klinik yönetiminde kullanılmaktadır ve Lassen tarafından bildirilen bireyler arası statik sürekliliğin hastaların fizyolojik uygulamalarında kullanılabileceği varsayımına dayanmaktadır.

Son 30 yılda, invaziv olmayan metotlar arasında transkraniyal doppler (TKD) ultrasonografi gibi gerçek zamanlı SKA hızının ölçülmesine izin veren teknolojilerin ortaya çıkması, SO hakkındaki varsayımın sorgulanmasına neden olmuştur. Bu teknoloji, bireyler arasındaki SKA ve OAB arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır. Bireylerde bir dizi sistemik kan basıncında gerçek zamanlı SKA ölçümleri yaparak, Lassen'inkinden oldukça farklı bir otoregülasyon eğrisi belirlenmiştir. Çoğu insan için, sistemik kan basıncı arttığında, serebral vasküler dirençteki artışlar etkili bir otoregülasyon sağlarken, OAB'deki düşüşler sırasında serebral vasküler dirençteki azalmalar genellikle SKA'yı tamamen sabit tutmak için yetersizdir. Bu fikirler bir dizi çalışmadan elde edilen bireysel statik SO ilişkilerinin analiziyle desteklenmiştir. (Şekil 1b).²²



Şekil 1. OAB ve SKA arasındaki ilişki. (a) Statik serebral otoregülasyon eğrisi²¹ (b) Bireysel statik serebral otoregülasyon eğrisi²² (c) Dinamik serebral otoregülasyon eğrisi.²³

Son yıllarda, serebrovasküler perfüzyon basıncındaki dalgalanmalara hızla yanıt verilebildiğini ve bu uyumun devam ettiğini gösteren, gerçek zamanlı SKA değerlendirmesi ortaya çıkmıştır. Bu gözlem, dinamik SO kavramının geliştirilmesine yol açmıştır. Dinamik SO, OAB değişikliğine yanıt olarak saniyeler ile dakikalar arasında meydana gelen SKA değişikliklerini ifade etmektedir. Statik SO'nun tersine, dakikalar, saatler ve günler içinde ortaya çıkan dinamik SO etkileri gözlenmektedir.²⁴ Birey içi otoregülasyon eğrisi oluşturmak için dinamik bir SO paradigması kullanıldığında, frekansa bağlı dar bir plato bölgesi gözlenmektedir.²³ Bu gözlem anestezi pratiği için önemli olmasa da, invazif olmayan teknolojilerin gerçek zamanlı SKA ölçümlerine izin vermesi ile bu konuda daha fazla araştırma yapmak mümkündür.

Gerçek zamanlı olarak SKA'yı izleme, anestezi uzmanları ve yoğun bakım uzmanları için, hastalık nedeniyle şüpheli nörolojik stres durumlarında SO'yu değerlendirmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Pulsatil olmayan kardiyopulmoner baypas sırasında OAB'nin dalgalanmaları saniyelerden dakikalara kadar sürebilmektedir ve SO'nun bireysel alt sınırı inanılmaz derecede değişken ve öngörülemezdir. Serebral kan akımının monitörize edilmesiyle yönlendirilen hemodinamik yönetim, son organ hasarlanmalarında bir azalmaya yardımcı olmaktadır.²⁵ Ayrıca, teknolojinin uygulanması hipotermi sırasında SO'nun korunduğunu ortaya çıkarmıştır.²⁶

Vasküler tonusun ani regülasyonu, genellikle otonom sinir sistemi (OSS) aracılığıyla gerçekleştirilmektedir; ancak, OSS'nin SKA'ya ve SO'ya katkısı belirsizdir. Serebral damar sistemi, OSS tarafından yoğun bir şekilde inerve edilmektedir ve damar duvarlarında postsinaptik adrenerjik reseptörler bulunmaktadır.²⁷ Bu unsurların varlığı,

OSS'nin SKA'yı düzenleyebileceğini düşündürse de, Traystman ve Rapela tarafından yapılan bir çalışma, duranın doğrudan uyarılmasının SKA'da minimum bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir.²⁸ Benzer şekilde, denervasyon, dinlenme SKA'sını değiştirmemekte ve oto-regülasyon eğrisinin üst sınırını sadece orta derecede azaltmaktadır. Ayrıca, katekolaminlerin izole edilmiş serebral arter preparatlarına doğrudan uygulanmasının ardından, hem vazokonstriksiyon hem de vazodilatasyon gözlemlenmiştir.²⁹ Tartışmalı olmasına rağmen, yaygın bir görüş, OSS'nin SO'ya katkısının, serebral vasküler tonu oluşturan içsel mekanizmalara kıyasla minimal olduğu yönündedir.^{30,31}

Serebral vasküler yapıların miyojenik tonusunu ayarlamak için intrinsik mekanizmalar ortaya konmuştur. Toplu olarak nörovasküler birim olarak anılan vasküler düz kas, endotel ve komşu nöronlar ve astrositler, miyojenik tonusu oluşturmada doğrudan ve modüle edici roller oynamaktadır.³² Serebral damar sisteminin düz kası, lümen basıncına uygun tonusta bir dinlenme oluşturmak için transmural basınç gradyanlarına yanıt vermektedir. Serebral vasküler yapılarda bulunan mekano-duyarlı geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanal ailesi üyeleri, nörovasküler ünitenin basınç algılama mekanizmasının bir bileşeni olarak tanımlanmıştır.³³ Bu kanallar, katyon iletkenliğiyle sonuçlanan gerilme kuvvetlerine yanıt vererek vazodilatasyona yol açmaktadır.^{34,35} Nörovasküler birimin geri kalan bileşenleri, vasküler düz kas tarafından oluşturulan miyojenik tonusu modüle etmektedir.

Vasküler düz kas, vazokonstriksiyona neden olurken, vasküler endotelyumda bulunan TRP kanalları, vazodilatasyona neden olmaktadır. İzole edilmiş serebral vasküler endotelde, TRP kanallarının uyarılması nitrik oksit oluşumuna yol açmaktadır.³⁶ Nitrik oksit, uzun zamandır serebral damar sisteminde endotelden kaynaklanan bir gevşeme faktörü olarak kabul edilmektedir. Küçük memelilerde yapılan bir çalışmada, Traystman ve meslektaşları, nitrik oksit sentezinin inhibisyonunun, domuz yavrularında ve insan olmayan primatlarda serebral vasküler direncin artmasına ve beyin kan akışının azalmasına neden olduğunu göstermişlerdir.³⁷⁻³⁹ Daha sonraki çalışmalar da insanlarda benzer bir etki olduğunu göstermiştir.^{40,41} Endotel, vazodilatör arakidonik asit türevi prostanooidlerin kaynağıdır.⁴² Prostanoid üretiminin engellenmesi, bölgesel beyin kan akışını azaltmakta ve nitrik oksit üretiminin inhibisyonu ile sinerjistik etki göstermektedir. Bu bulgular, endotelden kaynaklanan nitrik oksidin rolünün

açıklanmasına ve serebral damar sisteminin bazal tonusunu oluşturmada prostanooidlerin rolüne işaret etmektedir.

Astrositler ve nöronlar, çevredeki damar sisteminin tonusunu modüle etmektedir. Astrositler, salındıklarında vasküler düz kası etkileyen ve membran hiperpolarizasyonu yoluyla vazodilatasyona aracılık eden araşidonik asit türevi epoksieikosatrienoik asitlerin kaynağıdır.⁴³ Nöronlar da vazodilatör prostaglandinler ve nitrik oksit üretmekte ve salmaktadırlar. Bu mekanizmaların tümü SO'ya katkıda bulunmaktadır. İyon kanalına bağlı miyojenik tonus regülasyonunu engelleyen kalsiyum kanalı antagonistlerinin sistemik uygulaması, kan basıncının ortostatik düzensizliklerini telafi etmemektedir.⁴⁴ Ayrıca, kronik hastalığa sekonder endotelyumun bozulması meydana geldiği takdirde, mekanik sinyal iletimini önleyecek şekilde SO, basınca bağlı olarak bozulmamaktadır.⁴⁵

2.1.2. Nörovasküler Eşleşme

Nörovasküler eşleşme (NVE), nöral aktivitenin metabolik taleplerini karşılamak için bölgesel SKA'nın düzenlenmesini tanımlamaktadır. Bu süreç, serebral mikrovasküler yapılar seviyesinde plial arteriyoller ve penetran parankimal arteriyollerin etkileşimini içermektedir. Damar tonusunun çevredeki nöronların ihtiyaçlarına göre ayarlandığı mekanizma karmaşıktır ve nörovasküler birimin tüm üyelerini içermektedir. Aktif nöronlar, glutamaterjik uyarılarla birlikte, yakındaki vasküler düz kas hücrelerine nitrik oksit salgılamaktadır ve bu da damarların dilatasyonunu desteklemektedir.⁴⁶ Adenozin, nöron ve astrositlerden türetilen ATP'nin hücre dışı dönüşümünden kaynaklanan bir başka vazoaaktif mediatördür ve vasküler düz kaslara yayılarak vasküler tonusu değiştirmektedir.^{47,48} Ayrıca, nöron kaynaklı prostaglandinler de vasküler tonusu etkilemektedir ve prostaglandin E₂, serebral vasküler düz kaslardaki EP₂ ve EP₄ reseptörlerine etki ederek vazodilatasyona neden olmaktadır.^{49,50} GABAerjik internöronlar, doğrudan vasküler düz kas hücrelerine birçok vazoaaktif mediatör salmaktadır.⁵¹

Metabolik olarak aktif astrositler, parankimal arteriyolleri sarmakta ve ayrıca vasküler düz kas tonusunun korunmasına aracılık etmektedir. Vazodilatör epoksieikosatrienoik asitlerin kortikal aktivasyon sırasında salınması, astrositler tarafından sağlanmaktadır.^{52,53} Astrositler ayrıca perivasküler boşluğa salınan vazodilatör K⁺ ve Ca²⁺ aracılığıyla vasküler tonusu da modüle etmektedir.⁵⁴ Son olarak, nöronal

aktiviteye yanıt olarak, endotelyumun kendisi vazodilatör etki gösterebilmektedir.⁵⁵ Tüm bu mekanizmalar, nöronal aktivite ile zamansal ve mekânsal olarak ilişkili olan SKA'nın modülasyonuna olanak tanımaktadır. Aktif nöronları 0,5–1 mm mesafede çevreleyen damarlar, nöronal aktivitenin başlangıcına bir saniye içinde yanıt vererek SKA'yı modüle etmektedirler.⁵⁶

2.1.3. Vazomotor Reaktivite

Serebral damar sistemi tonusu, arteriyel kan CO₂ seviyesindeki değişikliklere yanıt olarak değişmektedir ve bu süreç Vazomotor Reaktivite(VMR) olarak adlandırılmaktadır. Beyinde, diğer organlara kıyasla CO₂'ye yanıt veren VMR daha güçlüdür. Bu süreç, plial arteriyoller ve büyük serebral damarlar tarafından yanıtlanmaktadır. Serebral vasküler tonusun CO₂ seviyesindeki değişikliklere yanıt vermesi, damar sisteminin intrinsik bir özelliğidir ve adrenerjik aktiviteden bağımsız olarak gerçekleşmektedir.⁵⁷ Sorumlu mekanizma, serebral vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonu düzenleyen bir mekanizma olan VMR'dir. Nitrik oksit üretimi, VMR için gerekli en önemli faktördür.⁵⁸

İlk çalışmalar, CO₂'nin damar dışına veya damar içine difüzyonuna bağlı olarak hücre dışı pH'taki değişikliğin VMR'nin baskın mekanizması olduğunu göstermiştir.⁵⁹ Ancak, daha yeni çalışmalar, nitrik oksit üretimindeki geçici değişikliklerin ve vasküler düz kas hücre içi pH'ının da yanıtı modüle edebileceğini göstermektedir.⁶⁰ Bu mekanizmada, 20–80 mmHg PaCO₂ aralığında SKA'da her 1 mmHg'lik değişiklik için PaCO₂'de %1–6'lık akut bir değişiklik olmaktadır. SKA ile PaCO₂ arasında kabaca doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.⁶¹ Kronik duruma adaptasyon durumunda da PaCO₂ değişikliği meydana gelmektedir ve SKA, 6-8 saatlik bir süre içinde normalleşme eğilimi göstermektedir.⁶² Bozulmuş VMR, ökapni kaybıyla birlikte SO mekanizmasını etkilemekte ve SO platosunun daralmasına yol açmaktadır. Bozulmuş VMR, inme riskinin öngörücüsü değildir.⁶³ Ancak, artan mortalite ile ilişkilidir ve sistemik vasküler hastalıkların bir semptomu olarak ortaya çıkabilmektedir.

2.2. Anestezik Ajanların Beyin Kan Akımı Üzerine Etkileri

Anestezik ajanlar, doğrudan damarlara etki etmenin yanı sıra endojen düzenleyici mekanizmaların modülasyonu yoluyla beyin damar dinamiğini etkilemektedir. Anestezik ajanların beyin damar dinamiğini değiştirmesi, metabolik olarak aktif nöronlara oksijen ve besin maddesi sağlanmasını etkilemesinin yanı sıra, nöroşirürjik müdahale sırasında karşılaşılan doku bileşimini de etkileyebilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, anestezi uzmanı müdahalelerinin beyin damarlarını nasıl etkilediğini tam olarak anlamalıdır. Ayrıca, anestezik ajanlara özgü intrinsik nörokoruyucu özellikler de bulunmaktadır. Nörokoruyucu müdahale kavramı, serebral oksijen arzı ve kullanımı dengesini olumlu yönde etkileyen tedavileri içerirken, iskemik durumlarda hayatta kalma süresini uzatan tedavileri de içermektedir.

2.2.1 Volatil Anestezikler

Modern halojenli volatil anestezikler olan izofluran, sevofluran ve desfluran'un akış-metabolizma eşleşmesini bozduğu düşünülmektedir. Volatil anesteziklere maruz bırakılan insan ve hayvan modellerinde serebral oksijen kullanımının (CMRO₂) baskılandığı gözlenmektedir ve bunun değerlendirilmesi için çeşitli teknikler kullanılmaktadır. İnsanlarda TKD ve gaz difüzyon teknikleri ile yapılan SKA değerlendirmesi genellikle doza bağlı artışlar belirtirken manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) dayalı değerlendirmeler minimal değişiklikler göstermiştir.^{64,65} İnsan olmayan primatlarda ise doza bağlı artışlar gözlemlenmektedir.^{66,67} Sevofluran ile ilgili olarak ise çelişkili veriler mevcuttur. Sevofluran kullanımında SKA'da bir değişiklik saptanmazken artışlar ve azalmalar olabilmektedir.^{68,69} SKA ile oksidatif metabolizma arasındaki uyumsuzluk muhtemelen volatil anesteziklerin doğrudan etkilerinden kaynaklanmaktadır.

Anesteziklerin serebral vasküler direnç üzerindeki etkileri de incelenmektedir. Bu etkiler genellikle doza bağlıdır ve volatil anestezikler serebral arterleri gevşetmektedir, bu da SKA artışına yol açmaktadır. Ancak, izofluran ve desfluran'un serebral vasküler dirençte daha belirgin bir azalma gösterdiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, volatil anesteziklerin beyin kan akımında daha az değişiklik gösterdiğini, ancak beyin oksijen tüketimini baskıladığını öne sürmektedir.

Volatil anestetiklerin neden olduğu vazodilatasyon, anestezi derinliğinden bağımsız olarak gerçekteşmektedir ve serebral damar sistemi üzerindeki doğrudan etkinin sonucudur.⁷⁰ Sevofluran, izoflurana kıyasla MAC eşdeğer dozlarında uygulandığında daha az güçlü bir serebrovasküler vazodilatördür.⁷⁰ Bu durumun mekanizması araştırıldığında ATP'ye duyarlı K⁺ kanalları yanı sıra artan endotel türevi nitrik oksit ve prostanooid üretiminin volatil anestetikler tarafından potansiyel olarak modüle edildiği tespit edilmiştir.^{71,72}

Bir MAC'da izofluran ve desfluran uygulaması sırasında SO bozulmazken, 1,5 MAC'dan yüksek dozlarda SKA, OAB'ye göre daha az değişiklik göstermektedir.⁷³ Ancak, volatil anestetiklerin terapötik dozlarının uygulanması sırasında eşzamanlı hiperkapni gelişmesi SO blokajına neden olmaktadır.⁷⁴ İzofluran uygulaması sırasında, yüksek dozlar uygulanmadıkça VMR korunmaktadır.⁷⁵ Terapötik dozlarda sevofluranın otonom regülasyon eğrisinin plato bölgesini daralttığı bildirilmiştir.^{76,77} Bununla birlikte, sevofluran hiperkapniye bağlı vazodilatasyonu ve hipokapniye bağlı vazokonstrüksiyonu azaltmaktadır.

Volatil anestetiklerin, serebral hipoperfüzyon ortamında nörokoruyucu ajanlar olarak davranabileceği uzun süredir öne sürölmektedir. Küçük hayvanlar ve insan olmayan primatlar üzerinde yapılan araştırmalar, volatil anestetik kullanımının deneysel olarak indüklenen iskemi sonrası oluşan hasarı sınırlayabileceğini göstermektedir. Retrospektif klinik çalışmalar da aynı sonucu desteklemektedir. Örneğin, karotis endarterektomi sırasında izofluran kullanımı, elektroensefalogram (EEG) yarananmasının ortaya çıktığı kritik SKA'yı düşürdüğü görölmüştür. Benzer şekilde, desfluran uygulaması geçici serebral arter klemplenmesi sırasında serebral oksijenasyonu koruyabilmektedir.

2.2.2. Propofol

Propofol, intravenöz bir anestetik olarak kullanılan ve doza bağlı olarak sedasyon veya genel anestezi sağlayan bir ilaçtır. Propofol, GABA-A reseptörü ile doğrudan etkileşime girerek reseptör aktivitesinin artmasına neden olmaktadır.^{78,79} Bu etki sonucunda sedasyon meydana gelmektedir. Propofol, volatil anestetiklere kıyasla benzer dozlarda uygulandığında, SKA ve CMRO₂ üzerinde önemli ölçüde azaltıcı etkiye sahiptir.⁸⁰ Serebral kan akımı azalmasının nedeni, propofolün doğrudan damarlara

uygulandığında vazodilatasyon göstermesi ve akış-oksidatif metabolizma eşleşmesinin bozulmamasıdır.⁸¹ Propofol uygulaması sırasında, 200 mcg/kg/dak doza kadar serebral arterler bozulmadan kalmaktadır.

Propofol ve sevofluran gibi ilaçlar, genel anesteziyi sürdürmek için kullanılmaktadır ve yapılan bir çalışmada propofolün VMR reaktivitesini azalttığı öne sürülmüştür.⁸² Ancak, son araştırmalar NIRS spektroskopisini kullanarak hiperventilasyona ikincil hipokapniye reaktivitenin benzer olduğunu göstermiştir.^{83,84} SIESTA ve Goliath çalışmalarında genel anestezi sırasında propofol veya sevofluran kullanımıyla ilgili nörokoruyucu kanıtları olduğu ileri sürülmüştür.⁸⁵ Ancak, yapılan çalışmaların çoğu ajana özgü bir etkiyi değerlendirmek için tasarlanmamış olup daha çok sedasyona karşı genel anestezi durumu karşılaştırılmıştır. Ajana özgü etkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, kalp kapak cerrahisi sırasında EEG'de burst supresyonu oluşturan propofol dozu araştırılmıştır. Ancak, bu çalışma, propofol uygulamasını takiben nörolojik sonuçların iyileşmediğini göstermiştir.⁸⁶ Bu çalışmanın etkilerini değerlendirmek güçtür, çünkü burst supresyonunun kendisi olumsuz nörolojik sonuçlara neden olabilmektedir.⁸⁷ Propofolün terapötik dozlarının incelenmesi için ek prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.2.3. Benzodiazepinler

Bilinçli sedasyon sırasında anksiyoliz, amnezi ve sedasyon sağlamak için benzodiazepinler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaçlar yüksek dozlarda uygulandığında GABA reseptörlerini uyararak genel anesteziyi başlatmaktadırlar. Benzodiazepinlerin akut uygulaması ise SKA ve CMRO₂'de doza bağlı olarak azalmaya neden olmaktadır.^{88,89} Benzer etkilere sahip olması nedeniyle benzodiazepin olmayan GABA reseptör modülatörü olan zolpidem de genellikle SKA'da bir azalmaya neden olmaktadır.⁹⁰

Benzodiazepin uygulamasının serebrovasküler yanıt üzerindeki etkisi, genellikle akut uygulamanın etkilerinin değerlendirildiği ve daha önce ilaca maruz kalmamış sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarla araştırılmıştır. Ancak, kronik benzodiazepin kullanımı ile SKA arasındaki ilişkiyi araştıran tek bir çalışma, SKA azaltma etkilerine karşı tolerans gelişimini ortaya çıkarmıştır.⁹¹ Beyindeki hafıza oluşumu, dikkat ve uyarılma ile ilgili alanlarda en büyük düşüşlerle görülen bölgesel SKA değişiklikleri,

benzodiazepinlerin uygulanmasını takiben gözlenen klinik etkilerle ilişkili beyin bölgeleriyle ilişkili olsa da, henüz nedensel bir ilişki tespit edilememiştir.^{92,93}

İlginç bir şekilde, sedatif ajanların kullanılması ile SKA'da azalma gözlenmesine rağmen midazolam uygulamasını takiben SKA'da farklı etkiler gözlenmektedir. SKA'da Midazolam etkisi, flumazenil uygulamasıyla tersine çevrilebilmektedir ve flumazenil ile SKA'da gözlenen artış etkisinin, midazolam aracılı vazokonstriksiyonu flumazenilin tersine çevirdiği gözlemlendiği ileri sürülmektedir. Ancak, bu durum tartışmalıdır ve bazı çalışmalar, midazolam uygulamasını takiben uygulanan flumazenilin SKA'da bir azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir.⁹⁴ Sonuç olarak midazolamın SKA üzerine etkileri henüz net olarak bilinmemektedir.

2.2.4. Deksmetomidin

Deksmetomidin (Dex), santral etkili bir α_2 -adrenerjik agonisttir ve solunum depresyonu olmadan sedasyon, anksiyoliz ve analjezi sağlamaktadır.⁹⁵ Sürekli infüzyonla uygulanan deksmedetomidin, yoğun bakım ünitelerinde veya prosedürel sedasyon için birincil sedatif olarak kullanılmaktadır ve nörokoruyucu etkilere sahiptir. Ayrıca, intrakraniyal prosedürler için de kullanılmaktadır.⁹⁶

Deksmetomidin, muhtemelen kortikal damarlarda bulunan postsinaptik α_2 -adrenerjik reseptörlerin doğrudan aktivasyonu yoluyla vazokonstriksiyona neden olarak SKA'yı azaltmaktadır.⁹⁷ Bu etki, başka bir α_2 -adrenerjik agonist olan klonidin uygulamalarında da gözlenmektedir. Ek olarak, deksmedetomidin uygulaması CMRO₂'de bir azalmaya neden olmaktadır.⁹⁸

İnsanlarda, deksmedetomidin tarafından indüklenen SKA'daki azalma, serebral oksijenasyonda önemli bir değişikliğe yol açmadan gerçekleşmektedir.⁹⁹ Ancak, eşzamanlı hipoksi veya sistemik hipotansiyon, bozulmuş SKA ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle, deksmedetomidin uygulaması sırasında oksijenasyonun dikkatle takip edilmesi gerekmektedir.¹⁰⁰ Bu sonuçlar, hemodinamik dengesizliği olan hastalar için deksmedetomidinin anestezinin bir parçası olarak kullanımının uygun olup olmadığı konusunda önemli bir rol oynamaktadır.

2.2.5. Opioidler

Opioidlerin genel olarak SKA ve CMRO₂ üzerinde nötr etki gösterdiği kabul edilmektedir. Ancak bu fikri destekleyen çalışmalar, bölgesel farklılıkları göz ardı ederek SKA için bir belirteç olarak orta serebral arter akış hızını baz alınmasıyla ve bunun TKD gibi düşük çözünürlüklü tespit teknikleriyle ölçülmesiyle yapılmıştır. Ancak yüksek çözünürlüklü MR ve PET tabanlı ölçüm teknikleri, opioidlerin bölgesel SKA'yı etkilediğini ve genellemelerin hatalı olabileceğini göstermektedir.

Fentanil uygulamasının opioid kullanmayan insanlarda prefrontal korteks ve kaudat bölgelerinde bölgesel SKA'yı arttırdığı görülmüştür.¹⁰¹ Morfin ve hidromorfon da benzer etkilere sahiptir.¹⁰² Ancak, sufentanil ve remifentanil uygulaması düşük ila orta dozlarda (remifentanil'de <0,15 mcg/kg/dk) bölgesel SKA üzerinde birinci aşamada artışla, ardından doza bağlı olarak azalma ile iki fazlı bir etkiye sahiptir. Ağrı işlemeyle ilişkili beyin bölgelerinde, normokapnik koşullar altında yüksek dozlarda (>2 mcg/kg/dk remifentanil), SKA ve CMRO₂'de azalma görülmektedir. Ancak VMR, remifentanil infüzyonu sırasında sağlam görünmektedir.¹⁰³

Opioidlerin analjezik ve öforik özelliklerinden sorumlu mekanizmaların, bölgesel SKA değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Farklı opioidlerin propofol bazlı anesteziyle karşılaştırılması ile yapılan çalışmalar, perioperatif komplikasyonlarda farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Ancak remifentanil kullanımında anestezinin kesilmesinden sonra daha hızlı bir iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Bu etki, remifentanilin hızlı farmakokinetik profilinden kaynaklanmaktadır.¹⁰⁴ Farklı opioidlerin neden olduğu bölgesel SKA değişikliklerinin klinik önemi ise sınırlı olduğundan sıfır olarak kabul edilmektedir.¹⁰⁵

Ayrıca, opioid reseptörü alt tipine özgü agonistlerin nörokoruyucu özellikleri olduğu düşünülmektedir. Bu aktivitenin iskemik yaralanma karşısında koruyucu bir rol oynaması olasıdır. Klinik öncesi veriler, endojen opioidlerin de benzer bir koruyucu etkisi olabileceğini göstermektedir. Ancak, şu anda opioid reseptörüne özgü agonist ajanların terapötik etkinliği, iskemik durumlarda veya TBH(Travmatik Beyin Hasarı)'de klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Ayrıca, nalokson gibi opioid reseptörü antagonisti ajanların kullanımının, SKA'da azalmaya yol açtığı bulunmuştur.¹⁰⁶

Nalokson ve benzeri opioid reseptörü antagonistleri, inme hastalarında değerlendirilmiş ancak etkinlik gösterilememiştir.¹⁰⁷ Medulla spinalis yaralanmalarında

ise, naloksonun nörokoruyucu özellikleri olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸ Bu etkinin, vazojenik tonus araçlarının ekspresyonunun değiştirilmesi yoluyla medulla spinalise giden kan akışının korunmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.¹⁰⁹ Eksojen opioidlerin veya opioid reseptör antagonistlerinin uygulanmasını takiben meydana gelen SKA değişikliği ve/veya nörokoruyucu bir durumun indüklenmesi, endojen opioidlerle rekabetten veya opioid reseptör sinyalinin konuma özgü bir şekilde değiştirilmesinden kaynaklanmaktadır.

2.3. Kafa İçi Basınç Artışı

Serebral ödem ve yüksek KİB, TBH olan hastalarda yaygın morbidite ve mortalite nedenleridir. Ayrıca; kafa içi tümörler, serebral hematomlar, enfarktüsler, kanamalar veya nöroşirürjik girişimler sırasında da KİB artmaktadır. Serebral ödem, uygun şekilde tanımlanıp tedavi edilmezse hızla kötüleşen intrakranial hipertansiyon, serebral iskemi ve sonucunda herniasyona yol açabilmektedir. Beyin ölümünün tüm hastane içi ölümlerin %2,3 ila %11'ini oluşturduğu tahmin edilse de, yüksek KİB gelişen çok daha fazla hasta çeşitli derecelerde bilişsel ve fiziksel yetersizlikle hayatta kalmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde KİB sonrası taburcu olan hastalar her yıl, devam eden bakımları için yılda 60 milyar dolardan fazla mali yük oluşturmaktadır.^{110,111}

Artmış KİB'li hastaların tedavisinde genellikle farmakolojik tedaviler ve cerrahi müdahale gibi daha kesin tedaviler gerekmektedir. Bu müdahalelerin genel amacı, yeterli serebral kan akışını sürdürmek veya yeniden sağlamak ve herniasyonu önlemektir. Artan KİB'nin nedeni ne olursa olsun, ozmoterapi tıbbi tedavinin temel dayanağı olarak kabul edilmektedir ve mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Ozmoterapi ajanları, intrakranial içeriğin hacmini geçici olarak azaltmaktadır ve ödemin inmesi veya dekompresif hemikraniektomi gibi daha kesin bir tedavinin uygulanması için zaman tanımaktadır.¹¹²

2.3.1. Patofizyoloji

Kafatası sabit bir kemik kubbe olduğundan, kafatası içindeki küçük artışlar bile KİB'yi artırabilmektedir. Monro ve Kellie'nin ilk çalışmaları, kafa içi içerikler ile yüksek KİB gelişimi arasındaki etkileşimin mevcut anlayışına zemin hazırlamaya yardımcı olmuştur.¹¹³ Magendie, Burrows, Cushing ve diğerleri tarafından yapılan çalışmalar da

KİB artışına ilişkin ek bilgiler sağlamıştır.¹¹⁴ Monro-Kellie hipotezi, kafa içi bileşenlerden [beyin dokusu, damar içi kan veya BOS] herhangi birindeki bir genişleme veya artışa, bunlardan birinde veya her ikisinde bir azalmanın eşlik etmesi gerektiğini savunmaktadır; aksi takdirde KİB’de bir artış meydana gelmektedir.^{115,116}

Beyin omurilik sıvısı, intrakraniyal subaraknoid boşluktan ve lateral ventriküllerden spinal subaraknoid boşluğa zorlandığında, intrakranial hipertansiyonun erken evrelerinde telafi edici bir mekanizma olarak hareket etmektedir. Ancak, bu mekanizma sonlandığında, kan damarları sıkışmakta ve SKA azalmaktadır. Kafa içi basıncı yaklaşık 50 ila 60 mmHg’ye ulaştığında, Willis çemberindeki arteriyel basınca yaklaşmakta, bu da global iskemi ve sonucunda beyin ölümüne neden olmaktadır.

Kafa içi basıncı, 3 mmHg ile 15mm Hg arasında değişebilmektedir.¹¹⁷ Serebral perfüzyon basıncı, KİB’nin OAB’den çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır. Otoregülasyon bozuka veya OAB 50 mmHg ve 150 mmHg aralığının dışındaysa, OAB’deki artışlar serebral perfüzyon basıncında ve genellikle KİB’de bir artışa neden olmaktadır.¹¹⁷

Beyin parankimi yaklaşık %80 sudan (hücre içi ve interstisyel) oluştuğu için hacmi son derece yüksektir ve sıvı geçişlerine duyarlıdır. Ozmotik terapi, suyu interstisyumdan vasküler boşluğa çeken kan-beyin bariyeri boyunca bir ozmotik gradyan oluşturmak için mannitol veya hipertonic salin gibi ajanlar kullanmaktadır.¹¹⁷ Ozmotik ilaçlar, kan-beyin bariyerini aşarak etki göstermektedirler. Maddenin yansıma katsayısı kullanılarak bu durum daha iyi açıklanabilmektedir. Yansıma katsayısı, 0 değeri tam geçirgenliği, 1 değeri ise zarın o maddeye karşı tam geçirimsizliğini göstermektedir. Kan-beyin bariyerine karşı sodyumun yansıma katsayısı neredeyse 1’dir ve kan ile beyin dokusu arasında ozmotik bir gradyan oluşturma çabalarını oldukça etkili kılmaktadır. Mannitol ise 0,9 yansıma katsayısına sahiptir ve aynı zamanda beyin su içeriğini azaltmada etkili bir ozmotik ajandır.

Ropper ve arkadaşlarının çalışması, hiperozmolar tedavinin, kan-beyin bariyerinin sağlam olması durumunda fayda sağlayabileceğini öne sürmektedir. Kan-beyin bariyerinin tehlikeye girdiği hasarlanma durumlarında, ozmotik ajanların zardan geçebileceği ve kan ile interstisyel sıvı arasında dengelenebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, bu ajanlar sadece normal sağlıklı beyin dokusundan suyu uzaklaştırabilmektedir ve hasarlı bölge üzerinde minimum etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, hasarlı doku tarafından üretilen basınç artışını karşılamak için serebral hacimde yeterli

değişikliğe izin verebilmektedir, ancak stres tarafından bu etki sınırlandırılmaktadır. Sağlıklı doku, bu etkileri tolere edebilmektedir.¹¹⁰

2.3.2. Serebral Ödem

Serebral ödem, beyin dokusundaki anormal sıvı birikimi nedeniyle hacim artışı oluşan bir durumdur ve genellikle sitotoksik, vazojenik ve interstisyel olmak üzere üç ana tipte sınıflandırılmaktadır.¹¹⁸ Sitotoksik ödem, hücre zarı boyunca ATP'ye bağımlı sodyum ve kalsiyum iyonlarının taşınmasındaki başarısızlık nedeniyle nöronlar, glialar ve endotelyal hücrelerin şişmesine yol açmaktadır ve kafatası içinde su değişimi olarak tanımlanmaktadır.¹¹² Sitotoksik ödem en sık iskemik felçte ve şiddetli TBH'lerde görülmektedir ve gri ve beyaz cevheri etkilemektedir.¹¹⁹ Vazojenik ödem, su vasküler yapıya geçtiğinde ortaya çıkmaktadır ve genellikle doku hipoksisi, intraserebral kanamalar, travma, tümör, serebral apseler ve diğer inflamatuvar durumlarda görülmektedir.¹¹⁸⁻¹²¹ Sitotoksik ödemden farklı olarak, vazojenik ödem genellikle hiperozmolar ve steroid tedavisine yanıt vermektedir.¹¹² Son olarak, interstisyel ödem, artan BOS basıncından kaynaklanan artan SKA transependimal akışı sonucu ventrikülleri kaplayan beyin dokusunun ödemiyle ilişkilidir ve steroidlere yanıt vermezken, ozmotik tedaviye yanıt verebileceği düşünülmektedir.¹¹² Nörolojik hasarlar ve yaralanmalar genellikle farklı tipteki beyin ödemlerinin bir kombinasyonunu içermektedir ve her bir ödem tipinin değişken yanıtları olduğundan, tedavi planlanırken mevcut beyin ödemi tipinin belirlenmesi önemlidir.¹²² Sitotoksik ödem genellikle yaralanmadan dakikalar ila saatler sonra ortaya çıkarken, vazojenik ödem yaralanmadan saatler ila günler sonra ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, serebral ödemin lokalize veya global olabileceği dikkate alınmalıdır.

2.3.3. Kafa İçi Basınç Artışında Uygulanan Tedaviler

İntrakranial basınç artışını tedavi etmek temel olarak basınç artışına yol açan etkenin ortadan kaldırılmasını amaçlamaktadır. Bu hedefe ulaşmak için tıbbi ve cerrahi tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Cerrahi tedavinin temel amacı, etkenin cerrahi müdahale ile ortadan kaldırılmasıdır, bu hematoma boşaltılması veya çökme kırığının kaldırılması gibi durumları içerebilmektedir. Ayrıca, diğer tedavilerin etkisiz olduğu

durumlarda dekompresif kraniotomi uygulanarak kafatasının sabit hacminin artırılması ve herniasyonun önlenmesi amaçlanır.

2002-2010 yılları arasında gerçekleştirilen DECRA çalışmasında, intrakranial basınç seviyesi 20 mmHg'nin üzerinde seyreden ve diğer tedavilere yanıt vermeyen 155 ciddi kafa travması hastasına bilateral dekompresif kraniotomi yapılmıştır. Uzun vadeli sonuçlar, sağ kalım oranlarının benzer olduğunu göstermiştir, ancak dekompresif kraniotomi yapılan grupta komplikasyonların daha fazla olduğu belirlenmiştir (%37'ye karşı %17).¹²³ Aynı dönemde yürütülen benzer bir çalışma olan RESCUEicp'de ise travmatik beyin hasarı geçiren 408 hasta değerlendirilmiştir. Dekompresif kraniotomi uygulanan grupta mortalitenin daha düşük olduğu bulunmuş, ancak ılımlı düzeyde engellilik ve tedavi sonrası GKS(Glaskow Koma Skoru) değerlerinin her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır.¹²⁴ Dekompresif kraniotominin tek taraflı mı yoksa her iki taraflı mı uygulanacağı ve kraniotominin boyutu üzerine yapılan çalışmalar da vardır. Sonuç olarak, daha büyük kraniotomilerin daha iyi sağ kalım oranları ile ilişkilendirildiği belirlenmiştir. Ayrıca, yüksek komplikasyon oranları nedeniyle bifrontal kraniotomi yapılmaması önerilmektedir.^{125,126} Tıbbi tedavi yöntemleri ise özellikle Bullock ve arkadaşları tarafından araştırılmış ve iki ana basamakta ele alınmıştır.¹²⁷

a) İlk basamak tedaviler:

Fizyolojik Homeostazın Sağlanması: Bu tedavi, hastanın vücut sıvı dengesinin düzeltilmesini ve kısmi oksijen basıncının optimal aralıkta (80-100 mmHg) tutulmasını içermektedir.

BOS Drenajı: İntraventriküler bir kateterin yerleştirilmesi hem intrakranial basınç izlemesi yapılmasını hem de artmış basıncın azaltılması amacıyla beyin omurilik sıvısının drenajını içermektedir. Bu işlem, daha önce belirtildiği gibi hemoraji ve enfeksiyon gibi ana komplikasyonları içermektedir. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda, BOS drenajının sürekli mi yoksa aralıklı mı yapılacağı tartışmalı bir konudur. Yapılan çeşitli çalışmalar arasında henüz bir fikir birliği olmasına rağmen, Nwachuku ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, yöntem fark etmeksizin sürekli veya aralıklı BOS drenajının intrakranial basıncın azaltılmasında etkili olduğunu göstermiştir.¹²⁸

Baş elevasyonu: Başın yatak düzleminden 30 derece yukarı kaldırılması, juguler venöz dönüşü artırarak intrakranial basıncı azaltmaktadır. Ancak, hipovolemik hastalarda

başın yükseltilmesi, kan basıncında düşüşe yol açabileceğinden serebral perfüzyon basıncının azalmasına neden olabilmektedir.

Analjezi ve sedasyon: İntravenöz propofol, etomidat veya midazolam gibi ilaçlar, travma hastalarında hem analjezik etki sağlar hem de serebral metabolizmayı azaltarak nöral dokunun korunmasını hedeflemektedir.

Nöromusküler blokaj: Kas kasılması veya solunum eforu, intratorasik basıncı artırarak intrakranial basınç artışına neden olabilmektedir. Analjezi ve sedasyonun yetersiz olduğu durumlarda nöromusküler blokerlerin kullanılması faydalı olabilmektedir. Ancak, nöromusküler blokerlerin profilaktik olarak kullanılmasının sağ kalım üzerine herhangi bir olumlu etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Diüretikler: Bu bağlamda en yaygın olarak kullanılan osmotik diüretik, Mannitol olarak bilinmektedir. Mannitol ayrıca kardiyak preload'i artırarak serebral perfüzyon basıncını yükselterek intrakranial basıncın azalmasına yardımcı olabilmektedir. Mannitol kullanımında, hiperosmolarite gelişimine dikkat edilmeli ve serum osmolaritesinin 320 mOsm/kg'nin üzerine çıkmamasına özen gösterilmelidir.

Hiperventilasyon: Parsiyel karbondioksit basıncının azalması, vazokonstriksiyonu artırmakta ve intrakranial basıncı düşürebilmektedir. Ancak, hiperventilasyonun hastalarda iskemik olaylara yol açabileceği bilinmektedir. Bu nedenle, parsiyel karbondioksit basıncının 30-35 mmHg aralığında tutulması hedeflenmelidir.¹²⁹

b) İkinci basamak tedaviler:

Barbitürat Koması: Yüksek doz barbitüratların kullanımı, serebral metabolik aktiviteyi bastırarak serebral kan akımını azaltmakta ve intrakranial basıncı düşürmektedir. Ancak, yapılan çalışmalar, barbitüratların profilaktik veya birinci basamak tedavi olarak kullanılmasının hipotansiyona yol açabileceğini ve bu nedenle sağ kalım üzerinde olumsuz etkisi olduğunu göstermiştir.¹³⁰

Hipotermi: Travma hastalarında hipotermi hem nöroprotektif bir amaçla hem de intrakranial basıncı azaltmak için kullanılmıştır. Vücut ısısının yatak ve santral kateter soğutucuları kullanılarak 34 dereceye düşürülmesi, intrakranial basıncı belirgin şekilde azaltabilmektedir. Ancak, bu hastalar normotermik hale döndüklerinde intrakranial basınç artışı riskinin olduğunu akılda tutmak önemlidir. Ayrıca hipotermi, koagülopati,

bağışıklık sistemi baskılanması, kalp ritmi bozuklukları ve ölüme yol açabilmektedir. Geniş çaplı çalışmalarda profilaktik hipoterminin nörolojik iyileşme üzerinde etkisi olmadığı hatta mortaliteyi artırabileceği gösterilmiştir.^{131,132} 2015 yılında yayınlanan çok merkezli EUROTHERM çalışması, hipoterminin ancak diğer tedavi yöntemlerinin etkisiz olduğu durumlarda kullanılmasını önermektedir.¹³³

2.3.4. Kafa İçi Basınç Artışında Hiperosmolar Ajanların Kullanılması

Kafatası sabit bir hacme sahip olduğundan, bileşenlerinden birinin (beyin, damar içi kan veya BOS) genişlemesi sonucunda, başka bir bileşenin azalması gerekmektedir. Örneğin, artan beyin hacmine yanıt olarak (örn. Travmatik beyin hasarı) kranial subaraknoid boşluklardan ve lateral ventriküllerden gelen BOS'un spinal subaraknoid boşluğa geçmesi zorlanmaktadır. Bunun sonucunda ise kan damarlarının vazokonstriksiyonu ve serebral kan akışının azalması ve hatta tamamen durması gerçekleşebilmektedir.

Yüksek KİB'nin sürekli olarak kötü sonuçlarla ilişkilendirilmesi nedeniyle yüksek KİB'nin hemen tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Bugüne kadar, intrakranial hipertansiyonlu nörolojik acil durumlarda temel tedavi, KİB'nin düşürülmesidir. Weed ve McKibben, 1919'da hipertonic sıvıların beyin hacmini ve KİB'yi azalttığını göstererek laboratuvar hayvanlarında ozmoterapinin etkisini ilk kez tanımlamışlardır.¹³⁴ Mannitol, 1960'larda bulunarak 1980'ler boyunca ana terapötik müdahale olarak kullanılmıştır. İntrakranial hipertansiyonun tıbbi tedavisi için altın standart tedavi olmaya devam etmektedir. Ancak son yıllarda, Mannitole alternatif olarak %3'lük HS'ye artan bir ilgi bulunmaktadır (Tablo 1). Hangi tedavinin daha iyi olduğu konusunda hala tartışmalar mevcuttur. Hem Mannitol hem de Hipertonik Salinin KİB'i azalttığı gösterilmişken HS, TBH'ye sekonder intrakranial hipertansiyonun yönetiminde Mannitole göre avantajlı olabilmektedir. Genel olarak, HS'nin KİB'yi Mannitolden daha hızlı, daha yüksek derecede ve daha uzun süre azalttığı görülmektedir.

Her iki tedavide de beyinde benzer etki mekanizmalarına sahiptir, ozmotik bir gradyan kan-beyin bariyerini geçerek ekstrasvasküler suyun intravasküler sıvıya kaymasına neden olmaktadır. Ancak bu iki ajanın tek başına KİB'den ziyade serebral fizyoloji üzerindeki karşılaştırmalı etkileri değerlendirilmelidir. TBH ile indüklenen

intrakranial hipertansiyonun yönetiminde Hipertonik Salinin kullanılmasının Mannitole göre çeşitli avantajları olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. Mannitol ve sodyum klorürün karşılaştırılması

Parametreler	Mannitol	Sodyum klorür
Moleküler ağırlık (g/mol)	182,17	58,45
Yansıtma katsayısı	0,9	1,0
Sodyum içeriği (mEq/L)	Yok	%0,9: 154 mEq/L %3: 513 mEq/L %7,5: 1283 mEq/L %23,4: 4004 mEq/L
Osmolarite (mOsm/L)	%20: 1100 mOsm/L %25: 1375 mOsm/L	%0,9: 308 mOsm/L %3: 1026 mOsm/L %7,5: 2565 mOsm/L %23,4: 8008 mOsm/L

2.3.5. Farmakolojik Özellikler

2.3.5.1. Mannitol

Mannitol, böbrek tübüllerinden su ve sodyumun yeniden emilimini azaltarak diüretik bir etki yaratan bir şeker alkolüdür. Son 20 yılda beyin ödeminin tıbbi tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. Beyin Travması Vakfı ve Avrupa Beyin Hasarı Konsorsiyumu, yüksek KİB'leri olan beyin hasarı hastalarında Mannitol kullanımını desteklemektedir. Veriler, Mannitolün KİB'yi azaltmak için iki farklı yolla etki gösterdiğini tespit etmiştir.

İlk olarak, Mannitol kanın viskozitesini azaltarak kırmızı kan hücrelerinin vasküler yapılardan daha kolay geçmesini sağlamaktadır.^{135,136} Böylece bölgesel serebral mikrovasküler akışı ve oksijenasyonu iyileştirmektedir. Bu etkiler hemen görölse de kanıtlar göstermektedir ki bu etki yaklaşık 30 dakika içinde zirveye ulaşmakta ve uygulamadan yaklaşık 4 ila 6 saat sonra azalmaya başlamaktadır.^{137,138} İkinci olarak, Mannitol artan plazma osmolalitesi nedeniyle dokudan intravasküler olarak hacim çekerek intravasküler hacmi artırmaktadır. Bu, ön yük yoksa kardiyak debiyi artırmak

gibi ek bir fayda sağlayabilmektedir. Ancak kardiyak veya renal fonksiyonları zayıf hastayı intravasküler hacim yüklenmesi riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır.

Otoregülasyonun sağlam olduğu varsayıldığında, Mannitolün etkisiyle serebral vazokonstriksiyon ortaya çıkmakta ve azalan viskoziteye ve intravasküler hacim genişlemesine yanıt olarak telafi etmektedir. Ancak otoregülasyon bozulursa, KİB'deki azalma orta düzeyde olabilmektedir veya hiç olmayabilmektedir.^{135,136}

Kafa içi basıncın azaltılması için ikinci aşama, Mannitolün ozmotik gradyan yoluyla sıvıyı hücre dışı boşluktan intravasküler bölmeye kaydırmasıdır. Bunun için sağlam bir kan-beyin bariyerinin mevcut olması gerekmektedir. Ancak, Mannitolün hacmini hasarlı veya hasarlanmamış dokulardan çıkardığı konusunda tartışmalar vardır. Hasarlanmış veya hasarlanmamış dokular, özellikle TBH'de azaltılan su hacmine katkıda bulunabilmektedir. Ancak çoğu veri, özellikle iskemik inmede tekrarlanan dozlama ile, hasarlanmamış beyin dokusunun ana su hacmi azaltma kaynağı olduğunu göstermektedir.⁶ Ziai ve arkadaşları, Mannitolün diğer özelliklerini bildirirken, sistemik vasküler dirençte geçici olarak artan ön yük ile birlikte azalma olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, hafif bir pozitif inotropik etki ile iyileştirilmiş kalp debisi ve oksijen iletimi sonuçlanır.¹¹²

Mannitol, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltarak sitoproteksiyon sağlama potansiyeline sahiptir. Ayrıca, böbrekler fazla intravasküler hacimden dolayı diüretik etkisi göstererek sıvıyı uzaklaştırmaya çalışmaktadır, bu da intravasküler hacmin azalmasına neden olmaktadır.^{6,136} Bu durumda, hipovolemiden kaçınmak ve sekonder iskemik hasar veya serebral arteriyollerin refleks vazodilatasyonunun neden olduğu KİB yükselmesini önlemek için durum değerlendirilmelidir.

Mannitol, genellikle 0,25 g/kg ile 1 g/kg arasında dozlanmaktadır. Ancak, dozaj ve hastanın toplam vücut su içeriğine bağlı olarak, serum sodyumu dramatik bir şekilde azalabilmektedir. Bu nedenle, sodyumdaki ani değişimleri önlemek için monitörizasyona dikkat edilmelidir. Serum sodyumunun azalması, Mannitol tarafından renal tübül boyunca reabsorpsiyonun engellenmesinden kaynaklanmaktadır. Mannitolün atılımı, glomerüler filtrasyon hızına (GFR) bağlıdır. Eğer hastanın normal bir GFR'ı ve toplam vücut suyu varsa, plazma Mannitol konsantrasyonu 4 saat sonra minimum seviyelere düşmektedir ve bu noktada yeniden uygulanabilir.⁶

Mannitol, molekül ağırlığı 182 dalton olan ve %20 solüsyonunda 1280 mOsm/kg osmolariteye sahip bir ajan olarak bilinmektedir. Bu madde, ilk olarak 1940'lı yıllarda glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için kullanılmıştır. Daha sonra 1962 yılında, Mannitolün böbreklerde kanı yoğunlaştırarak idrar üretimini artıran hipertonic üre kadar etkili olduğu keşfedilmiştir, bu nedenle nöroanestezi alanında kullanımı popüler hale gelmiştir.¹³⁹

Mannitol, düşük sıcaklıklarda kristalleşme eğiliminde olduğundan, uygulanırken kristal infüzyonunu önlemek için filtre içeren setlerle birlikte kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak, Mannitol vücutta büyük ölçüde inerttir ve metabolize edilmeden böbrekler aracılığıyla atılmaktadır.^{140,141} Mannitol gibi renal geri emilime uğramayan maddeler, suyun geri emilimini engelleyerek osmotik diürez oluşturmaktadırlar. Bu etki özellikle böbreklerin proksimal tübüllerinde gerçekleşmektedir ve sadece suyun değil, aynı zamanda elektrolitlerin (sodyum, potasyum, klorür, fosfor, kalsiyum, magnezyum), ürenin ve ürik asidin geri emilimini de bozmaktadır.

Mannitol, akut oligürik renal yetmezliği önlemek ve teşhis etmek için sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca, akut beyin ödemi ve akut glokom gibi durumlarda osmotik diüretik olarak kullanılır. Nöroşirurji ve nöroanestezi uygulamalarında ise, kafa travması geçiren hastalarda veya beyin cerrahisi operasyonlarında intrakranial basıncı düşürmek, beyin ödemi ve iskemiyi yönetmek, herniasyonu önlemek ve cerrahi alanın daha iyi görünür hale gelmesini sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.^{142,143}

Mannitolün kafa içi basıncını düşürücü etkisini açıklayabilecek olası mekanizmalar şu şekildedir;

1. BOS yapımını azaltıp, reabsorbsiyonunu artırıp, intraventriküler volümü azaltarak,¹⁴³⁻¹⁴⁶
2. Ekstravasküler aralıktan intravasküler aralığa su çekerek beyin su içeriğini azaltıp, beyin doku volümünü azaltarak,^{143,144}
3. Kan viskozitesinin azalmasıyla vazokonstriksiyon oluşturup, beyin kan volümünü azaltarak,^{143,147,148}
4. Beyin arter ve venlerindeki vasküler basıncı değiştirerek,^{144,148}
5. Hemodinamik açıdan vazodilatör bir ajan olduğundan beyin kan akımında otoregülasyonla hem direkt hem de indirekt değişikliğe yol açarak,^{144,148,149}

Mannitol, osmotik bir gradyan oluşturabilmesi için kan-beyin bariyerinin sağlam olması gereken bir madde olarak kabul edilmektedir. Kan-beyin bariyeri, beyin dokusundaki küçük bir bölgenin bile bozulsa, uzak bölgelerdeki sağlam bariyerin ödem sıvısının azalmasına ve intrakranial basıncın düşmesine yardımcı olabileceği bir mekanizma olarak çalışmaktadır. Kafa travması geçiren hastalarda, otoregülasyon mekanizması sağlam olduğu durumlarda Mannitolün intrakranial basıncı düşürdüğü, ancak otoregülasyon bozuk olduğunda sadece hafif bir düşüşe yol açtığı bildirilmektedir.¹⁴⁹

Mannitolün infüzyon hızı da büyük önem taşımaktadır ve 10-15 dakikadan daha kısa sürede verilmemesi önerilmektedir. Hızlı verildiğinde, ortalama arter basıncında %7'lik bir düşüş gözlenmektedir.¹⁵⁰ Ayrıca, klinik dozlarda %25 mannitolün verilış hızı ve dozuna bağılı olarak arteriyel basınçta %23, total periferik dirençte ise %38'lik bir azalma yapabilmektedir.¹⁵¹ Bu etki, hiperozmotik solüsyonların iskelet kaslarında damar genişlemesine neden olduğu düşünülmektedir. Bazı araştırmalar, mannitolün 1 gr/kg dozunda 50 mL/dak hızında 2 dakika boyunca verildiğinde hipotansiyon oluşabileceğini, ancak infüzyon hızı yavaşlatıldığında kan basıncının normale döndüğünü göstermektedir.¹⁵²

Mannitolün önerilen dozu genellikle 0,25-1 gr/kg arasında değişmektedir ve 2 gr/kg'dan yüksek dozlar tavsiye edilmemektedir. İnfüzyon şeklinde verilecekse, infüzyon süresinin 15 dakikadan uzun olması önerilmektedir.¹⁵³ Ancak yüksek dozlarda Mannitol kullanımı, homojen bir intrakranial basınç düşüşü sağlamayabilmekte ve aynı zamanda intravasküler yüklenmeye, elektrolit ve asit-baz dengesizliğine, pontin hemorajiye ve miyelin hasarına yol açabilmektedir. Ayrıca, yüksek dozlarda kullanıldığında, kan-beyin bariyerini bozarak veya zaten bozulmuş bir bariyeri aşarak, intrakranial basınçta bir artışa neden olmaktadır.¹⁴⁰ Marshall ve arkadaşları, 0,25 gr/kg dozunda Mannitolün, daha yüksek dozlarda kullanılan Mannitol ile aynı etkiye sahip olduğunu ve intrakranial basıncı düşürmek için serum osmolaritesindeki 10 mOsm'lik bir artışın yeterli olabileceğini vurgulamaktadır.¹⁵⁴

Mannitol kullanımı, serum osmolaritesi 315-320 mOsm/kg veya daha düşük seviyede tutulmalıdır. Mannitol, her intrakranial girişimde rutin bir önlem olarak kullanılmamalıdır. Bunun yerine, mümkünse intrakranial basınç ölçülmeli ve yüksekse, acil herniasyon riski taşıyan durumlarda veya cerrahın böyle bir müdahaleyi desteklediği

durumlarda kullanılmalıdır. Yapılan araştırmalarda Mannitolün etkinliği konusunda tam bir fikir birliği olmasa da, 1-2 gr/kg Mannitolün intravenöz olarak verilmesinin ardından KİB'de birkaç dakikalık bir artışın ardından 30 dakikadan 6 saate kadar süren bir düşüş gözlemlendiği görölmüştür.¹⁵⁵ Bu artışın, Mannitol infüzyon miktarına bağlı olarak beyin kan hacminin artması ve Mannitolün beyin damarlarını genişletici etkisinden kaynaklandığı, ardından gelen KİB'deki düşüşün ise hematokrit ve kan viskozitesindeki azalmadan kaynaklanan vazokonstriksiyon veya BOS hacminin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.¹⁵⁵

Daha geç dönemde (30 dakika ile 6 saat arasında), plazma ve parankim hücreleri arasındaki osmotik basınç farkının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kafa travmalı hastalarda, KİB değerinin 10 dakika boyunca 25 mmHg civarında seyrettiği durumlar, Mannitol kullanımı için bir endikasyon olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁶ Bazı araştırmacılar, kafa travmalarında Mannitol uygulanması için KİB değerinin 22 mmHg'nin altına düşmesini gerektiğini belirtmiştir. Pediatrik kafa travmalı hastalarda ise KİB'yi 20 mmHg'nin altında tutacak bir tedavi olarak önerilmektedir.¹⁵⁷

Ancak kapalı kafa travması için önerilen bu basınç değeri, cerrahi müdahalelerde yüksek kabul edilebilir. Çünkü derin yerleşimli lezyonlar veya vasküler anormalliklerde cerrahi rezeksiyonun daha kolay gerçekleştirilebilmesi için beyinin ekartörle çekilmesi rutin bir uygulamadır. Bu nedenle, cerrahi öncesi yüksek KİB'li olduğu bilinen ve KİB yüksekliği ile ilişkilendirilen klinik belirtileri olan hastalarda kemik flep kaldırılmadan önce 0,5-1,0 gr/kg Mannitol verilmesi önerilmektedir.¹⁵⁵

Beyin ödeminin azaltılmasında Mannitol kullanımının önemi büyüktür. Mannitol, vazojenik ve interstisyel ödem kaynaklı sıvı birikimini azaltmada oldukça etkili olmasına rağmen, sitotoksik hücre içi ödemi azaltma rolü hala tartışmalıdır.¹⁵⁸ Tek veya çeşitli dozlarda Mannitol uygulamasının uzun vadeli etkilerini araştıran bir alışma, Mannitol infüzyonunu takiben beyin dokusunda Mannitol birikiminin olabileceğini ve bu birikimin travmatize ve ödemli beyinde daha fazla olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, KİB'de bir rebound artış olabileceği göz önünde bulundurularak, tekrarlanan doz uygulamalarında düşük dozların tercih edilmesi ve bolus uygulamalarda da etkiyi sağlayacak en düşük dozların kullanılması önerilmektedir.¹⁵⁸

Muizelaar ve arkadaşlarının çalışmasında, Mannitol infüzyonunu takiben vazokonstriksiyon ile kan viskozitesinin değiştiği gözlemlenmiştir.¹⁴⁸ Araştırmacılar,

Mannitol uygulandıktan sonra sıvı kaybını telafi etmediklerinde, kan viskozitesinin başlangıç değerinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak, arterlerde geç dönemde vazodilatasyon gözlemlenmiştir. KİB'yi düşürmek amacıyla Mannitol kullanımı ve aynı zamanda sıvı sınırlaması uygulanması, kan viskozitesinde artışa, serebral vazodilatasyona, serebral kan hacminde artışa ve sonuç olarak KİB yükselmesine yol açabilir (rebound fenomeni). Bu nedenle, Mannitol tedavisi sırasında kan viskozitesi ve hematokrit düzeyleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Mannitol, güçlü bir diüretik etkiye sahip olduğundan, intravasküler hacmin azalması ve buna bağlı olarak hipotansiyon riski taşır. Hipotansiyon nedeniyle iskemik hasar riski arttığından, hipovolemiyi önlemek amacıyla sıvı replasmanı yapılmalıdır. Ayrıca, uzun süre boyunca Mannitol kullanımı, elektrolit kaybına ve hiperosmolaliteye yol açabilir. Bu konudaki bir çalışmada, Manninen ve arkadaşları hastalardan bir gruba 1 gr/kg, diğerine 2 gr/kg Mannitol vermiş ve her iki grupta da serum sodyum (Na^+) ve bikarbonat (HCO_3^-) seviyelerinde belirgin azalma ve serum osmolalitesinde artış gözlemlenmiştir.¹⁵⁹ Serum potasyum düzeyi ise, düşük doz Mannitol uygulaması sırasında hafif bir azalma, yüksek dozda ise önemli bir artış göstermiştir. Ravussin ve arkadaşları, gönüllüler üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 1 gr/kg Mannitol verildikten sonra infüzyondan 2 dakika sonra potasyum düzeyinde belirgin bir azalma, ancak 37 dakika sonra 0,6 mmol/L artış gözlemlenmiştir.¹⁵⁰ Donato ve ekibi, yaptıkları deneylerle Mannitol dozuna bağlı olarak serum potasyum düzeyinde %11-25 oranında bir artış tespit etmişlerdir.¹⁴⁷ Bu potasyum seviyesindeki artışın, çözücü maddenin veya plazma osmolalitesindeki artışa bağlı olarak hemolize neden olabileceği öne sürülmüştür.¹⁶⁰

Mannitol kullanımında idrar çıkışının yakından takip edilmesi ve normovoleminin sürdürülmesi için idrar sondası kullanılması önemlidir. Mannitolün maksimum etki gösterebilmesi için hastaların normovolemiyi koruması gerektiği belirtilmektedir. Hipovolemik hastalarda ve serum osmolaritesi 320 mOsm/dL'nin üzerinde olanlarda Mannitolün intrakranial basınç üzerinde sınırlı bir etkisi olduğu görülmektedir.¹⁵⁵ Serum osmolarite seviyesinin 330-340 mOsm/dL'yi aştığı durumlarda böbreklerde ve diğer organlarda hasar riskinin artabileceği, beyin cerrahisi geçiren hastaların kortikosteroid kullanımına bağlı olarak hiperglisemi, dehidratasyon veya gastrointestinal sistem kanamasına bağlı BUN (üre azotu) artışı gibi nedenlerle osmolarite artışına daha yatkın

olduğu göz önünde bulundurularak, bu hastalara laboratuvar tetkikleri yapılmadan Mannitol verilmemesinin uygun olacağı vurgulanmaktadır.¹⁵⁵

Kanamış anevrizma veya kafa travması geçiren hastalarda, otoregülasyonun nörolojik durumla yakından ilişkili olduğu ve subaraknoid kanama (SAK) sonrası nörolojik durumun kötüleştiği durumlarda otoregülasyonun ve CO₂ reaktivitesinin bozulduğu, çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{161,162} Özellikle anevrizma olguları için, Mannitolün anevrizma duvarındaki transmural basıncı artırabileceği için dura açılmadan veya cerrahi başlangıç ile verilmesi, bu nedenle göreceli olarak kontrendike sayılmıştır. Vasküler lezyonları olan hastalarda (anevrizma, arterio-venöz malformasyon) kemik flep kaldırılmadan önce Mannitol verilmesi önerilmemektedir. Bu durumda Mannitol verilirse, KİB'nin düşmesine ve damar duvarında transmural gradientin (transmural basınç = Ortalama Arteriyel Basınç - KİB) artmasına yol açarak perforasyon riskini artırabileceği kabul edilmektedir.¹⁶³

Diğer yandan, intrakranial kanama durumlarında Mannitol kullanımının ardından beyin dokusunun büzülmesi sonucu hematomun genişlemesi olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, beyin dokusunun ani bir şekilde büzülmesi, sagittal sinüs içine giren hassas venin yırtılmasına neden olarak subdural hematom oluşumuna yol açabilir veya mevcut hematomun daha da büyümesine neden olabilir.¹⁶⁴ Kafa içi basıncı yüksek olan ve konjestif kalp yetmezliği gibi hemodinamik yüklemelere toleransı olmayan hastalarda Mannitol kullanımı yerine furosemid tercih edilmelidir.

Mannitol ve furosemid kombinasyonunun, sadece Mannitol kullanımına göre daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak, KİB ve beyin kütlesini daha fazla düşürdüğü, derin hipovolemiye ve sıvı-elektrolit dengesizliğine yol açabileceği belirtilmiştir.¹⁶⁴ Schettini ve ekibi, 1,4 gr/kg Mannitol ve 1,4 gr/kg Mannitol + 0,3 mg/kg furosemid kombinasyonunun intrakranial girişimlerde karşılaştırılmasında, furosemid + Mannitolün yalnız Mannitol kullanımına göre daha fazla hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve hiperosmolaliteye neden olduğunu gözlemlemişlerdir.¹⁴¹ Bazı hastalarda postoperatif erken dönemde furosemid kullanımına bağlı olarak letarjik bir tablo gözlenmiş ve bu durumun hiponatremi, hipokloremi ve osmotik gradient değişikliğine neden olabileceği, Na⁺ ve Cl⁻ eksikliğinin yerine konulmasıyla bilincin dramatik olarak düzeldiği belirtilmiştir.

Berry ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği olan 2 hastada Mannitol kullanımının ardından hiponatremi geliştiğini rapor etmiştir.¹⁶⁵ Bu durumda, renal fonksiyonun çok az veya hiç olmaması nedeniyle Mannitolün klirensinin gerçekleşmediğini, bu da suyun ekstraselüler alana osmotik olarak taşınarak hiponatremiye yol açtığını belirtmişlerdir. Ayrıca, Mannitolün böbrek yetmezliğini hızlandırabileceği de gösterilmiştir.¹⁶⁶

Kurnik ve meslektaşları, Mannitol uygulamasının plazma osmolaritesindeki artışın atrial natriüretik peptid (ANP) salınımını uyardığını ve bu durumun Mannitol sonrası hiponatremiye yol açabileceğini göstermiştir.¹⁶⁷ Cottrell ve arkadaşları ise intravasküler alanın, Mannitolün böbreklerden atılmasından daha hızlı arttığı durumlarda, bu artışın kafa içi basıncını yükseltebileceğini, bu nedenle diürezin geciktiği ve KİB'si yüksek olan hastalarda Mannitol yerine furosemid kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır.¹⁶⁸

Kafa içi basıncını osmotik olarak düşürmek için Mannitolün yanı sıra hipertonic salin solüsyonları da kullanılabilir. Qureshi ve ekibi, deneysel kafa içi kanamalarda Mannitol ve Hipertonik Salin solüsyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, Hipertonik Salin solüsyonlarının %3 ve %23,4'lük formlarının intrakranial hipertansiyonlarda Mannitol kadar etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Akut KİB düşürmede en etkili %23.4 Hipertonik Salin solüsyonu bulunurken, %3'lük solüsyonun en uzun etki süresine sahip olduğunu belirtmişlerdir.¹⁶⁹

2.3.5.2. Hipertonik Salin

Hipertonik salin, Mannitole göre daha az etkili bir diüretik olarak kabul edilmektedir. Ancak, intravasküler hacmi genişleterek kan basıncını yükseltmekte ve SKA'yı daha kalıcı bir şekilde artırabilmektedir. Bu etki, hipertonic salinin doğrudan osmotik diüreze karşı atriyal natriüretik peptidin salınmasını uyarak diüretik bir etki oluşturduğu ve böylece intravasküler hacmi ve kardiyak performansı artırma yeteneğini açıkladığı varsayılmaktadır.¹¹² Bu nedenle, hipovolemi ve hipotansiyon nadiren görülmektedir. İyileştirilmiş serebral kan akışı ve oksijen dağıtımının, serebrovasküler endotel hücrelerinin dehidrasyonu yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durum, damar çapının artmasına ve kırmızı kan hücrelerinin deforme olabilirliğinin artmasına

neden olabilmektedir.¹¹² Ayrıca, hipertonic salinden kaynaklanan ozmotik yük, kan hacmini ve ortalama arteriyel basıncı artırırken, aynı zamanda KİB'yi azaltabilmektedir.

Hipertonik Salin, Mannitolle benzer olarak intrakranial basıncı iki farklı aşamada azaltarak etki göstermektedir. İlk olarak, ozmotik değişiklikler yaratarak başlamakta ve kan-beyin bariyeri boyunca ozmotik kaymalar yapmaktadır. Mannitole benzer şekilde, Hipertonik Salin de beyin ödemi için kötüleştirme potansiyeline sahiptir, çünkü daha yüksek bir yansıma katsayısı nedeniyle, suyun çözünen maddeyi takip etme potansiyeli azalmaktadır. Ancak Hipertonik Salin ve Mannitol arasında kıyaslama yapmak zordur, çünkü literatürde farklı konsantrasyonlardaki (%3 ila %23,5 sodyum klorür) Hipertonik Salin kullanımı ile ilgili farklı çalışmalar bulunmaktadır. Ayrıca, Hipertonik Salin hangi yöntemle (bolus, sürekli infüzyon veya karma) kullanılacağı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Son olarak, Mortazavi ve arkadaşları, çeşitli nörolojik hasarlanmalara sahip hastalarda Hipertonik Salin kullanımı için bir meta-analiz yapmışlardır ve yüksek KİB'li hastalarda Hipertonik Salin kullanımının etkileri hakkında daha fazla bilgi toplamışlardır.¹⁷⁰ Bu meta-analize dahil edilen çalışmalarda Hipertonik Salin, sürekli infüzyon olarak kullanılmıştır. Bazı çalışmalar, Hipertonik Salin infüzyonlarını hedef serum sodyum aralığına göre ayarlamışken, bazıları infüzyonları hedef KİB düzeyine göre ayarlamıştır.¹⁷⁰⁻¹⁷³ Bir çalışmada ise postoperatif beyin cerrahisi hastalarında üç gün boyunca sürekli infüzyon kullanmıştır.¹⁷⁴ Meta-analizdeki birçok çalışma, sürekli infüzyon olarak uygulanan Hipertonik Salinin KİB'yi azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Ancak, bazı çalışmalar Hipertonik Salinin normal salin ile karşılaştırıldığında KİB'de anlamlı bir fark yaratmadığını bulmuştur.¹⁷¹ Ayrıca, Hipertonik Salin alan hastaların hastane içi ölüm oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Herhangi bir bolus çalışmasında Hipertonik Salinin kötü sonuçlara neden olmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında, sürekli infüzyon olarak Hipertonik Salin kullanımını desteklenmektedir. Mevcut veriler, her iki yöntemin de KİB'yi azaltmada etkili olduğunu düşündürmektedir, ancak daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Tonite, hücre dışı bir çözeltinin, ozmoz yoluyla suyun bir hücrenin içine veya dışına hareket etmesini sağlama yeteneğidir. Bir çözeltinin çözünen konsantrasyonu hücreden yüksekse ve çözünen maddeler zarı geçemiyorsa hipertonic olarak kabul edilir. Hipertonik salin, izotonik saline (%0,9) kıyasla daha yüksek konsantrasyonda sodyum ve

klorür içeren bir sıvı grubudur.¹⁷⁵ Beyin ödemi azaltmak için hipertonic salin ilk defa 1919 yılında Weed ve McKibben tarafından uygulanmıştır.¹³⁴ O zamandan beri Hipertonik Salinin çeşitli tıbbi ve cerrahi durumlarda kullanıldığı çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu farmakolojik ajan ameliyathanelerde, yoğun bakım ünitelerinde ve acil servislerde etkili olduğu gösterilmiştir. Çok sayıda çalışma Hipertonik Salinin rakip ilacı Mannitol kadar etkili olduğunu göstermiştir. Çeşitli ortamlardaki çok sayıda klinik çalışmada kararlılığını defalarca kanıtlamasına rağmen, Hipertonik Salin rutin klinik uygulamada yerini alamamıştır.

Hipertonik Salin klinik olarak %1,8-%30 arasında değişen çeşitli konsantrasyonlarda kullanılmaktadır.¹⁷⁶ Hipertonik Salinin yalnızca %3 ve %5'i şu anda FDA tarafından hiponatremi ve kafa içi basıncı artmış hastalarda kullanım için onaylanmıştır. Hacim genişlemesini sağlamak için birkaç formülasyona dekstranlar eklenmiştir.

Tablo 2. Hipertonik salinin çeşitli konsantrasyonlarının sodyum konsantrasyonları ve osmolaritesi

Solüsyon	Sodyum konsantrasyonu (mmol/L)	Osmolarite (mOsm/L)
NaCl %0,9	154	308
Ringer laktat	130	275
Salin %1,7	291	582
Salin %3	513	1027
Salin 0,65	856	1711
Salin %7,2/HES 0,66 (200/0,6)	1232	2464
Salin %7,5	1283	2566
Salin %7,5/Dekstran %70 %6	1283	2568
Salin su %10	1712	3424
Salin %23	4004	8008
Salin %30	5000	10.000

Hipertonik Salinin KİB'i azalttığı, serebral perfüzyon basıncını koruduğu, nöronal toksisiteyi azalttığı ve son olarak ikincil hasarı önlediği çeşitli mekanizmalar vardır

Ozmotik etki: Hipertonik Salinin etki mekanizması ağırlıklı olarak sıvının belirgin ozmotik değişimi yoluylaadır. Hipertonik Salinin intravenöz enjeksiyonu, plazma osmolalitesinde ve onkotik basınçta bir artışa neden olur, bu da suyun hücre içi alandan interstisyel ve damar içi boşluğa kaymasına neden olur.¹⁷⁷ Hücre zarının sodyum için yansıma katsayısı, endotelinkinden yaklaşık 10 kat daha fazladır bu da sıvı geçişinin çoğunun hücre içi boşluktan meydana geldiğini gösterir.¹⁷⁶ Dolayısıyla Hipertonik Salin, ozmotik boşluğu, beyin omurilik sıvısı üretimini ve KİB'yi azaltır, dolayısıyla intrakranial uyumu artırır.¹⁷⁸

Mikrodolaşım ve vasküler etkiler: Hipertonik Salin, endotel hücre zarı iyon değişimi disfonksiyonu nedeniyle artan endotel hücre hacmini normalleştirir. Kılcal damar çapını artırır ve kan akışına karşı direnci azaltır.^{179,180} Ayrıca mikro dolaşımı iyileştirir ve serebral kan akışını artırarak vazospazm ve hipoperfüzyonu ortadan kaldırır. İdrar çıkışı ve sodyum atılımı üzerindeki etki, birçok etki mekanizması arasındaki etkileşimdir. Artan intravasküler hacim ve kan basıncı, böbrek perfüzyon basıncının, glomerüler filtrasyon hızının artmasına ve sodyum geri emiliminin azalmasına yol açmaktadır. Hiperosmolarite, antidiüretik hormonun salınmasına neden olur, ancak bu, vagal uyarım ve atriyal natriüretik peptid salınımı nedeniyle dengelenir ve sonuçta orta derecede diürez ve natriürece yol açar.¹⁸¹

Hemodinami üzerindeki etki: Hipertonik Salinin intravenöz infüzyonu ozmotik kaymalara yol açarak intravasküler hacmi, ortalama arteriyel basıncı, atım hacmini ve kalp debisini artırır. Ayrıca Hipertonik Salin ile plazma genişlemesi için gereken hacim normal salininkinden daha azdır.¹⁸² Bir Hipertonik Salin bolusundan sonra ortalama arteriyel basınçtaki artış 15 ila 75 dakika sürer ancak kolloidlerin eklenmesiyle daha da uzatılabilir.¹⁸³ Hipertonik Salin miyosit ödemi azaltır ve kalsiyum alımının artmasına neden olarak miyokard aktivitesini iyileştirir.^{184,185}

İmmünolojik etki: Hipertonik Salin-dekstran, travmatik beyin hasarının neden olduğu lökosit adezyon moleküllerinin yukarı regülasyonunu önler, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-10 seviyelerini azaltır ve ayrıca pıhtılaşma ile fibrinoliz arasındaki dengeyi geliştirir.¹⁸⁶ Ayrıca Hipertonik Salinin, mikrogliya türevli TNF- α ve

IL-1 β ile indüklenen Na⁺-K⁺-Cl⁻ ortak taşıyıcının yukarı regülasyonunu inhibe ederek serebral ödemi azaltmada bir rolü olduğu bulunmuştur.¹⁸⁷

Nörokimyasal etki: Hipertonik Salin, Na⁺-glutamat yardımcı taşıyıcısını normal fonksiyonuna döndüren hücre dışı Na⁺ konsantrasyonlarını artırır. Bu mekanizma glutamat salınımının azaltılmasına yardımcı olur ve böylece ikincil beyin hasarlarını önler. Na⁺, Cl⁻ ve Ca⁺² gibi iyonların hücre içi konsantrasyonu yeniden sağlanır. Yukarıdaki mekanizmaların tümü nöronal uyarımda bir azalmaya yol açar.¹⁸⁸

2.3.6. Klinik Kullanımlar

2.3.6.1. Travmatik Beyin Hasarı

Nörolojik hasarlanmalarda hiperozmolar tedaviye yönelik araştırmalar genellikle TBH hastaları üzerinde yapılmaktadır. Ropper ve arkadaşlarına göre, TBH'li hastalarda tek doz Mannitol, KİB'yi 10 ila 15 dakika içinde azaltmakta ve başlangıç basıncını 20 ila 60 dakika içinde yaklaşık %50 oranında düşürmektedir. Ancak, Hinson ve arkadaşlarına göre, Mannitol, başlangıçta KİB'yi düşürmesine rağmen, tekrarlanan dozlama ile daha az etkili hale gelmektedir ve birçok yan etkisi vardır.⁶ Bu yan etkiler göz önüne alındığında, TBH popülasyonunda Hipertonik Salinin mannitol'e etkili bir alternatif olduğu belirtilmektedir. Ayrıca Hipertonik Salin, OAB, serebral perfüzyon basıncı ve SKA'yı iyileştirirken aynı zamanda KİB'yi de düşürebilmektedir.

Qureshi ve arkadaşları, %3'lük Hipertonik Salinin sürekli infüzyonunun KİB üzerinde yararlı bir etkisi olduğunu ve kafa travması olan hastalarda ödemin neden olduğu beyin horizontal yer değiştirmesini iyileştirdiğini bulmuşlardır.¹⁷¹ Ancak, Mannitol gibi, Hipertonik Salinin bolus dozlaması, TBH'li hastalarda sürekli infüzyonlardan daha fazla umut vaat etmektedir. Çünkü, yeni bir ozmotik ayar noktasının oluşturulması için daha fazla zaman sağlamak, böylece hücre içi ve hücre dışı bölmeler yeniden dengeleme yapabilmektedir. Bu yeniden dengeleme yapıldıktan sonra, başka su ekstraksiyonu gerçekleşmemektedir.⁶ Hinson ve arkadaşları ayrıca, Mannitol'e bir alternatif ve bir adjuvan olarak Hipertonik Salin boluslarının etkinliğini gösteren birkaç vaka serisinden alıntı yapmaktadır ve bu tedavinin TBH'li hastalarda KİB'nin azaltılması için bir seçenek olabileceğini belirtmektedir.⁶

2.3.6.2. İskemik İnme

İskemik inme ve TBH gibi farklı durumlarda hiperozmolar ajanların faydası hakkında tartışmalar vardır. Mannitol, TBH’de yaygın bir tedavi yöntemi olarak kullanılırken, iskemik inme popülasyonunda Mannitol kullanımını değerlendiren randomize kontrollü bir çalışma yapılmamıştır ve bazı araştırmalar Mannitolün olumsuz etkilerinin olabileceğine dikkat çekmektedir.¹⁸⁹ Bununla birlikte, Amerikan İnme Derneği kılavuzları, yüksek intrakranial basınç ve serebral ödem tedavisinde Mannitol kullanımını önermektedir.⁶ Hipertonik Salin kullanımının iskemik inme hastalarında da faydalı olduğu belirtilmektedir. Bazı araştırmalar, Hipertonik Salinin bolus infüzyonlarının, akut olarak yükselen intrakranial basınçta hemen hemen ani ve önemli bir düşüşe ve serebral perfüzyon basıncında belirgin bir artışa neden olduğunu göstermektedir. Ancak, kesin kanıtlar henüz bulunmamaktadır.¹⁹⁰

2.3.6.3. Subaraknoid Kanama

Mannitol ve Hipertonik Salinin subaraknoid kanamalı hayvan modellerinde KİB’yi önemli ölçüde düşürdüğüne dair kanıtlar mevcuttur. Ancak, insanlarda bu iki ajanı karşılaştıran araştırmalar çok azdır. Bunun nedeni, Mannitol uygulamasının serebral vazospazma neden olabileceği endişesidir. Norveç’te subaraknoid kanaması olan stabil hastalarda yapılan bir çalışmada, Hipertonik Salin plaseboya kıyasla KİB’yi ortalama 3 mmHg düşürmüştür.¹⁹¹ Hipertonik Salinin daha başarılı olacağı doğru bir varsayım olarak düşünülmektedir çünkü nispeten bozulmamış bir kan-beyin bariyeri söz konusudur. Tseng ve meslektaşları tarafından yapılan bir araştırmada ise %23,5 Hipertonik Salin infüzyonlarının, düşük dereceli subaraknoid hastalarda sadece KİB’yi azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda serebral kan akışını da artırdığı sonucuna varılmıştır.¹⁹²

2.3.6.4. İntraserebral Kanama

İntraserebral kanama geçiren hastalar için hiperozmotik ajanların etkililiği hakkında yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak, 2005 yılında Misra ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, spontan intraserebral kanaması olan 128 hastaya düşük doz Mannitol veya plasebo verilmiştir ve sonuçlar, Mannitol alan hastaların sonuçlarının düzelmediğini veya serebral kan akışını etkilemediğini göstermiştir.¹⁹³ Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, intraserebral kanaması olan tek başına Mannitol veya Hipertonik Salin

kombinasyonu olan hastalar veya daha geniş bir kohortun parçası olarak değişen nörolojik yaralanmaları olan hastaları içermektedir. Bununla birlikte, intraserebral kanaması olan hastaların sadece Hipertonik Salin aldığı klinik çalışmalar henüz yapılmamıştır.

2.3.6.5. Transtentoryal Herniasyon

Qureshi ve arkadaşları tarafından 2000 yılında 28 hastadan oluşan bir kohortta Mannitol ve hiperventilasyonun transtentoryal herniasyonu tersine çevirdiğini gösteren bir çalışma yayınlanmıştır. Ancak, literatürdeki diğer çalışmalar küçük örneklem boyutları ve tutarsız çalışma yöntemleriyle sınırlı sonuçlara sahiptir. Ayrıca Hipertonik Salinin artmış KİB ataklarını azaltmada Mannitolden daha etkili olabileceği düşünülmektedir.¹⁷⁰ Boenig ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, subaraknoid kanamalar, intraserebral kanamalar, tümörler, subdural hematomlar, epidural hematomlar ve menenjit olan 68 hastada 76 transtentoryal herniasyon olayının yönetiminde %23,4 Hipertonik Salinin rolü ile Mannitol, propofol, pentobarbital, ventrikülostomi drenajı hiperventilasyon ve dekompresif kraniyotomi yöntemleri değerlendirilmiştir.¹⁹⁴ Sonuçlar, 76 hastanın %75'inde transtentoryal herniasyonun tersine döndüğünü göstermiştir ve hastaların 22'si çeşitli derecelerde sekellerle taburcu olana kadar hayatta kalmıştır.

2.3.7. Takip

Hiperosmolar ajanlar genellikle yüksek KİB ve yaklaşan herniasyon gibi klinik senaryolarda kullanılmaktadır. Bu nedenle, hiperosmolar tedavinin dozajı ve KİB'nin durumunu izlemek için bir KİB monitörü kullanılması önerilmektedir. Mannitol veya Hipertonik Salin kullanılması durumunda sıvı dengesinin yakından takip edilmesi önerilmektedir çünkü Mannitol, hipovolemiye neden olabilen önemli bir diüretik etkiye sahipken, Hipertonik Salin, sıvı yüklenmesine neden olarak intravasküler hacmi genişletebilmektedir.

Hipertonik Salin veya Mannitol uygulamasından sonra, serum sodyumu ve plazma ozmolalitesi sıklıkla izlenmektedir. Hedef serum sodyumu ve ozmolalite değerleri tartışmalıdır, ancak genellikle 150-160 mEq/L serum sodyum konsantrasyonları ve 300-320 mOsm plazma ozmolalitesi hedeflenmesi önerilmektedir. Hipertonik %3'lük Salin

solüsyonunun 1 mL/kg infüzyonu, serum sodyumunu yaklaşık 1 mEq/L yükseltebilmektedir.⁶

Hinson ve arkadaşları, Mannitol konsantrasyonları yerine ozmolar boşluğu kullanarak komplikasyonları önlemek için Mannitol konsantrasyonlarının izlenmesini savunmaktadırlar.⁶ Ozmolar boşluk, ölçülen ozmolarite ile hesaplanan ozmolarite arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Ozmolar boşluk, böbrek yetmezliğini önlemek için 55 mmol/kg H₂O'dan daha az olmalıdır. Diringe ve Zazulia'nın çalışmaları, $1,86 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) + (\text{BUN}/2,8) + (\text{glukoz}/18) + 10$ gibi bir ozmolarite hesaplamasının en iyi korelasyonu sağladığını göstermiştir.¹⁹⁵

2.3.8. Komplikasyon

2.3.8.1. Renal Kayıp

Mannitolün neden olduğu en yaygın komplikasyonlardan biri böbrek yetmezliğidir. Hinson ve arkadaşları, Mannitolün nefrotoksisiteye neden olabileceğine işaret etmektedir.⁶ Bu nedenle, Mannitolün dozu arttıkça renal arterde vazokonstriksiyon ve intravasküler hacim azalması gibi çeşitli mekanizmalarla ozmotik diürezden nefrotoksisiteye neden olabileceği düşünülmektedir. Dorman ve arkadaşları, sağlıklı böbreklere sahip insanlarda bile, akut böbrek yetmezliğini tetiklemek için ortalama toplam Mannitol dozunun 2 ila 5 gün boyunca 626 ± 270 gr olduğunu göstermişlerdir.¹⁹⁶ Bu nedenle, hastaların böbrek fonksiyonu yakından izlenmeli ve hemodiyaliz gibi alternatif tedaviler düşünülmelidir. Ayrıca, böbrek yetmezliği öyküsü olan hastalar Mannitol kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak kullanılması gerekiyorsa, mümkün olan en düşük etkili doz kullanılmalıdır (0,5 g/kg). Glomerüler filtrasyon hızı 50 mL/dk'nın altında olan hastalarda hemodiyaliz, Mannitolün yarı ömrünü 5 günden 6 saate kadar düşürmektedir. Hipertonik Salin kullanımıyla ilişkili böbrek yetmezliği raporları sınırlıdır, ancak yine de böbrek fonksiyonunun yakından izlenmesi önerilmektedir.⁶

2.3.8.2. Ozmotik Demiyelinizasyon Sendromu

Hızlı bir sodyum yükselmesi, ozmotik demiyelinizasyon sendromu veya santral pontin miyelinoliz (SPM) gibi ciddi bir sendroma neden olabilmektedir. Bu sendrom, miyelin kılıfının hasar görmesine yol açarak uzun süreli sakatlıklara sebep

olabilmektedir. Başlangıçta düşük sodyum seviyeleri olan hastalarda SPM riski daha yüksektir. Ancak şimdiye kadar, intrakranial hipertansiyon tedavisi için Hipertonik Salin kullanımı sonrası SPM vakaları bildirilmemiştir.⁶

2.3.8.3. Rebound Fenomeni

Bir hastanın, hiperozmolar tedavi aldıktan sonra, KİB'yi yükselebilmektedir. Bu durum, "rebound fenomeni" olarak adlandırılmaktadır ve daha çok Mannitol uygulamasından sonra ortaya çıkmaktadır. Önceden bu rebound etkisi, ozmotik maddenin hasarlı dokuya nüfuz ederek onunla birlikte su çekmesine bağlanmaktaydı. Ancak, Hinson ve meslektaşlarına göre, KİB'deki geçici artış, merkezi sinir sistemi içindeki bir ozmotik telafiden kaynaklanmaktadır ve daha çok hücre içi elektrolit konsantrasyonlarının artmasının sonucunda oluşmaktadır. Ozmotik ajanların tekrar tekrar uygulanması, özellikle bir sonraki dozdan önce zaman tanımadan, rebound fenomenini artırabilmektedir.⁶

2.3.8.4. Asit Baz Bozuklukları

Hipertonik Salin, sadece proksimal renal tübüllerden bikarbonat emilimini engellemekle kalmaz, aynı zamanda her dozla birlikte verilen büyük klorür yüküne bağlı olarak hiperkloremik metabolik asidoza neden olabilir. Bununla birlikte, oluşabilecek diğer yan etkiler elektrolit dengesizlikleri ve nöbetler gibi farklılık göstermektedir. Mannitol ise, hipokalemik ve hipokloremik alkaloz ve hipotansiyona neden olabilen diüreze yol açabilmektedir. Öte yandan, Hipertonik Salin, artmış intravasküler hacme bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği gibi farklı yan etkilere yol açabilmektedir.

2.4. Beyin Relaksasyon Skalası

Dura açıldığında cerrahi ekip ve anesteziist tarafından değerlendirilen bir skarlama sistemidir (Tablo 3).

Tablo 3. Beyin relaksasyon skalası

Puan	Durum
1 puan	Tüm faktörler ideal ise
2 puan	Retraksiyon yapılamıyor ve kan damarları dilate ise
3 puan	Beyin dokusunun tansiyonu girişimi engelliyorsa, birlikte sulkuslar silinmiş ve kan damarları dilate ise
4 puan	Bu faktörler daha da kötüleşerek beyin dokusu dışarı taşmış ise
5 puan	Cerrahi için en kötü koşullar mevcut ise

2.5. İntraoperatif Sıvı Yönetimi

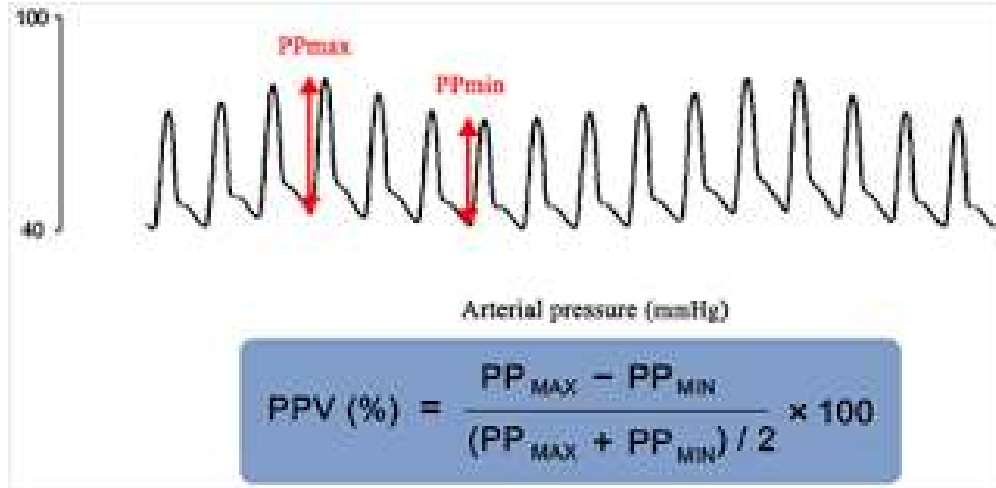
İntraoperatif sıvı kullanımının temel amacı, organların yeterli dolaşım hacmiyle beslenmesini ve dokulara oksijen taşınmasını sağlamaktır. Geleneksel sıvı tedavi protokollerinde, genellikle büyük miktarlarda kristalloid sıvılar infüze edilir. Geleneksel sıvı tedavisi yaklaşımında, hastanın açlık süresi, bağırsak temizliği, görünmeyen sıvı kayıpları ve idrarla kaybı gibi faktörlere bağlı olarak hipovolemik durumu kabul edilir. Ayrıca, cerrahi alanında görünmez sıvı kayıpları ve üçüncü boşluğa sızan sıvının agresif bir şekilde yerine konması gerektiği yaygın bir görüştür. Cerrahi işlemlerin yanı sıra, genel veya bölgesel anestezi sırasında ortaya çıkan hipotansiyon da sıvı yönetimini etkileyebilir (liberal sıvı rejimi). Ancak anestezi kaynaklı hipotansiyonun sıvı yüklemesi ile düzeltilmesi etkili değildir ve genellikle vazopressör ilaçlarla tedavi edilmesi daha etkilidir. Son çalışmalar, hastanın sıvılara nasıl yanıt verdiğine bağlı olarak kişiselleştirilmiş sıvı tedavisinin postoperatif sonuçları olumlu etkilediğini göstermektedir.¹⁹⁷ Bu yaklaşım, Frank-Starling eğrisi prensibine dayanmaktadır. Geleneksel monitörizasyon ölçümleri, sıvı tedavisinin yönlendirilmesi için yetersiz olabilir. Sağlıklı bir insanda, kan hacminin %25'i kaybedilmeden arteriyel kan basıncında bir düşüş veya kalp hızında bir artış genellikle görülmez. Ancak farklı monitörizasyon yöntemleri ile, atım hacminin azaldığını ve gastrik mukozal pH'ın düştüğünü gösteren işaretler yakalanabilir. Santral venöz basınç (CVP) ile ilgili yapılan çalışmalar, hem CVP değerinin hem de CVP değişiminin kan hacmini değerlendirmede veya sıvı yüklemesine yanıt tahmin etmede yetersiz olduğunu göstermiştir. Hem hipervolemi hem de hipovolemi, perioperatif morbidite ve mortalite riskini artırabilir. Hastanın hemodinamik

durumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi, sıvı tedavisinin doğru bir şekilde yönlendirilmesine yardımcı olabilir.¹⁹⁸

Günümüzde, hemodinamik parametrelerin ölçümü için daha az invazif monitörler geliştirilmektedir. Özellikle, minimal invazif monitörizasyon yöntemleri olan özofageal doppler monitörizasyonu ve arteriyel dalga formu analizi (atım volümü varyasyonu(strong volüm variation(SVV)), nabız basıncı varyasyonu [pulse pressure variation (PPV)] gibi) kullanılmaya başlanmıştır. Geleneksel monitörizasyon yöntemlerinde, kalp debisini ölçmek için hem arteriyel hem de santral venöz kateterlerin kullanılması gerekebilir. Bunun yerine, Flotrac/Vigileo sistemi, LiDCO ve PiCCO gibi pulse kontür analizi yöntemleri atım volümünü ölçmek için kullanılır. PAC, LiDCO, PiCCO, FloTrac, PVI ve PPV gibi hemodinamik monitörlerinin kullanıldığı sıvı tedavilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, preemtif hemodinamik monitörizasyon rehberliğinde yapılan sıvı tedavisinin cerrahi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı ve sıvı kısıtlaması yönteminin, ek hastalığı olan yaşlı hastalarda major komplikasyonları azalttığı rapor edilmiştir. İleride, minimal invazif özofageal doppler monitörizasyonunun (ÖDM), intraoperatif kardiyovasküler performans değerlendirmesinde daha yaygın olarak kullanılacağı tahmin edilmektedir.¹⁹⁹

2.5.1. Pulse pressure variation (PPV)

Nabız basıncı, sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır. Mekanik ventilasyon nabız basıncında değişikliklere neden olmaktadır. Ek olarak mekanik ventilasyonun stroke volümde ve sağ ventrikül dolumunda %20-70 oranında bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir.²⁰⁰ Sol ventrikül atım hacmindeki değişiklikler ise periferik nabızları direkt olarak etkilemektedir. Teknolojinin ilerlemesi, takibi zor bu dinamik parametrelerin stroke volümü sürekli olarak hesaplayarak atım hacmi ve nabız basıncında meydana gelen değişiklikleri yansıtan gelişmiş monitörler yardımıyla kullanımını mümkün kılmıştır. Yapılan pek çok çalışma nabız basınç değişimine dayalı dinamik bir parametre olan PPV'nin intraoperatif sıvı yanıtının öngörülmesinde kullanımının son derece değerli olduğunu ortaya koymuştur.²⁰¹ PPV, en yüksek nabız basıncı ile en düşük nabız basıncı arasındaki farkın ortalama nabız basıncına bölünmesi ile hesaplanmaktadır (Şekil 2).²⁰²



Şekil 2. PPV'nin hesaplanması²⁰²

Michard ve ark. %13 ve üzeri PPV değerinin sıvı yanıtını öngörmeye %94 hassasiyette ve %96 seçicilikte olduğunu ortaya koymuşlardır.²⁰³ Yapılan meta-analizlerde mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastaların sıvı yanıtılığını öngörmeye PPV'nin %88 duyarlılık ve %89 seçiciliği olduğu bulunmuştur.²⁰⁴

2.5.2. Pleth variability index (PVI)

Noninvaziv bir yöntemdir. Puls oksimetri probu ile ölçüm yapılmaktadır. Genellikle parmak ve/veya kulağa takılan bu prob yardımıyla solunum döngüsüyle eş zamanlı dinamik otomatik ölçümler alınmaktadır. Dinamik bir yöntem olması, kullanım kolaylığı, devamlı monitörizasyon gibi özellikleri sebebiyle kullanımı yaygınlaşmaktadır. Birçok meta-analizde mekanik ventilasyon uygulanan ve aritmisi olmayan hastalarda PVI'nin sıvı yanıtılığını öngörebildiği savunulsa da yöntemin sahip olduğu pek çok kısıtlama mevcuttur ve ameliyathane şartlarında düşük duyarlılığa sahip bir algoritmadır.^{205,206}

Pleth variability index, perfüzyon indeksi (PI) ile doğrudan ilişkilidir. Perfüzyon indeksi, kapiller nonpulsatil akımın pulsatil akıma oranıdır. Pleth variability index ise maksimum ve minimum perfüzyon indeksi farkının maksimum perfüzyon indeksine oranı alınarak hesaplanmaktadır ve $PVI(\%) = [(PI_{\max} - PI_{\min}) / PI_{\max}] \times 100$ olarak formüle edilmektedir.

Fischer ve arkadaşları pleth variability indexi %13 ve üzerinde tutmak için intravenöz jelatin çözeltisi 3 ml/kg dozunda uygulamıştır ve bu değer bir cut-off değer olarak tanımlanmıştır.²⁰⁷Sıvı yanıtının bir göstergesi olarak PVI'yi değerlendiren çalışmaların sonuçları kesim değerlerinde yüksek bir değişkenlik göstermektedir. Bu değerler, %9,5 ile %17 arasında değişmekte olup, kardiyak ve yoğun bakım hastalarını içeren çalışmalarda daha yüksek değerler gözlemlenmektedir. Bu durum, muhtemelen bu hastalarda daha büyük fizyolojik bozuklukları yansıtmaktadır.²⁰⁸

2.6. Araştırmada Kullanılan Çözeltiler

Çalışmada kullandığımız ürünler Biofleks %20 Mannitol enjeksiyonluk çözelti ve Polifleks %3 Hipertonik Sodyum Klorür IV infüzyon çözeltisidir.

Biofleks %20 Mannitol enjeksiyonluk çözelti: Etken madde olarak her bir litre çözelti 200 gram (200 mg/mL) Mannitol ve yardımcı madde olarak steril enjeksiyonluk su içermektedir. Bu çözelti idrar söktürücü etkili Mannitol adlı etkin maddeyi içermektedir ve damar içi yoldan uygulanan bir çözeltidir. Bir grup hastalığa bağlı azalmış idrar miktarını artırmakta ya da hiç olmayan idrarın oluşmasını sağlamaktadır. Artmış KİB ve göz içi basıncını azaltmak ya da böbreklerden atılan maddelerle olan zehirlenme durumlarında bu maddelerin böbreklerden atılımını teşvik etmek amacıyla da kullanılmaktadır.

Polifleks %3 Hipertonik Sodyum Klorür IV infüzyon çözeltisi: Etkin madde olarak her 100 ml çözelti 3,0 g Sodyum Klorür içermektedir. Çözeltinin iyon konsantrasyonları sodyum için 513 mEq/L ve klorür için ise 513 mEq/L'dir. Osmolarite 1027 mOsm/L'dir. Polifleks %3 Hipertonik Sodyum Klorür IV infüzyon çözeltisi, sıvı-elektrolit kayıplarının sodyum içermeyen çözeltilerle tedavi edilmesine bağlı hiponatremi ve hipokloremi durumlarında; sık lavman uygulanmasına ya da transüretal prostat rezeksiyonu operasyonlarında kullanılan irigasyon sıvılarının açılan venöz sinüslerden dolaşıma katılmalarına bağlı aşırı su alınması ve buna bağlı vücut suyunun aşırı dilüsyonu durumunda; aşırı terleme, kusma, diyare ve diğer nedenlere bağlı ciddi tuz kayıplarının acil tedavisinde kullanılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Özellikleri

Çalışmamız prospektif randomize kontrollü ve çift kör bir çalışma olarak planlandı. Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı alındıktan sonra başlandı. Örneklem büyüklüğü grup başına 30 gönüllü olmak üzere Beyin Cerrahi Kliniği tarafından supratentorial tümör cerrahisi uygulanacak 60 gönüllü dahil edildi. Çalışmamızın birincil sonlanım noktası beyin relaksasyonu sağlamak amacıyla kullanılan solüsyonlar olan %3 Hipertonik Salin çözeltisinin %20 Mannitole göre etkinliğinin belirlenmesi, ikincil sonlanım noktası %3 Hipertonik Salin ve %20 Mannitol çözeltilerinin hemodinamik parametreler, PPV,PVI indeklerindeki değişiklikler, serum osmolaritesi ve elektrolitler üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Dahil edilme kriterleri;

- 18-65 yaş arasında olmak,
- Supratentorial tümör cerrahisi geçiriyor olmak
- Daha önce kranial cerrahi geçirmemiş olmak
- ASA 1 veya 2 olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- Hafif derecede rahatsızlıkları (hafif derecede kansızlık, yüksek tansiyon, şeker hastalığı, şişmanlık gibi) olan
- Çalışma süresince tedavinin Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleşmiş olması.

Hariç tutulma kriterleri;

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük olmak
- ASA 3 veya üstünde olmak
- Çalışmada kullanılacak olan farmakolojik ajanlardan birine alerjisi olmak
- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek

- Günlük aktivitesini sınırlayacak derecede bir hastalığı [geçirilmiş kalp krizi, kalp yetmezliği, ileri derecede şeker hastalığı, solunum yetmezliği, morbid obezite (BMI $\geq$ 40) gibi] olmak veya hayatına sürekli bir tehdit oluşturan bir hastalığı (ileri derece böbrek, karaciğer, kalp ve solunum yetmezliği gibi) olmak
- Kanama bozukluğu olması ve/veya kan sulandırıcı kullanmak
- Gebe olmak
- Preoperatif radyolojik görüntülemelerde sulkus düzleşmesi, orta hat şifti gibi kafa içi basınç artışı bulguları olan hastalar

3.1.1. Monitörizasyon ve Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Tüm gönüllülerde standart ASA monitorizasyonu uygulandı (EKG, noninvaziv ve ardından radial arter yoluyla invaziv kan basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen satürasyonu, ısı). Hastalara anestezi uygulaması öncesinde 5 ml/kg NaCl veya Laktatlı Ringer sıvı tedavisi infüzyon yoluyla uygulandı. Anestezi indüksiyonu IV (intravenöz) 2 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg rokuronyum ve 0,25-0,5 µg/kg remifentanil ile sağlandı. İndüksiyonun ardından endotrakeal entübasyon yapıldı.

Subklaviyan ven yoluyla santral venöz kateterizasyon uygulandı ve sürekli kan basıncı ölçümü için invaziv sağ radiyal arter kateterizasyonu sağlandı.

Tüm hastalarda, soluk sonu karbondioksit basıncı (etco₂) 30-35 mm Hg aralığında tutulacak şekilde akciğerler %40 O₂, %60 hava ile basınç kontrollü-volüm garantili mod ile ventile edildi. Hastalar ventile edilirken Pik hava yolu basıncının 35-40 cm-H₂O ve altında, Plato basınçlarının 30 cm-H₂O altında olması hedeflendi. Anestezi idamesi remifentanil 0,125-0,25 µg/kg/dk ve %1-2 sevofluran ile sağlandı. Tüm gönüllülerde Ortalama arter basıncı (OAB) değerinin 65-95 mm-Hg arasında olması hedeflendi.

Preoperatif dönemde, anestezi indüksiyonu sonrasında, entübasyon sonunda, hiperosmolar ajan infüzyonu başlangıcı, infüzyonun bitiminden 30.dk, 60.dk, 2.Saatte, 3.saatte hemodinamik değişkenler (sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncı, ortalama arter basınç, kalp atım hızı) ve pleth variability index (PVI) kaydedildi. Arteriyel kanül girildikten sonra da monitorizasyon yapılarak hiperosmolar infüzyon başlangıcında, infüzyonun bitiminden 30.dk, 60.dk, 2.saatte, 3.saatte pulse pressure variation (nabız basıncı değişiklikleri, PPV) kaydedildi.

Tüm olgularda PVI değerlerinin $< \% 13$ olması hedeflendi, PVI $\%13$ ve üzerinde olan hastalara idrar miktarı ile hemodinamik değişiklikler(OAB ta başlangıç değerlerine göre $\% 20$ lik düşme) de gözönünde bulundurularak 250 ml Serum Fizyolojik veya Ringer Laktat verilecek şekilde sıvı tedavisinin yapılması planlandı.

Kan transfüzyonunda hedef Hb konsantrasyonu 9-10 gr olarak planlandı.

Hastalar baş 30 derece eleve olacak şekilde nihai pozisyon verildikten sonra, cerrahi ekibe bilgi verilmeksizin kapalı zarf usulüyle grup ismi seçilerek ve körleme için solüsyonların üzeri alüminyum folyo ile sarılarak olgular iki gruba ayrıldı;

I. Grup $\%20$ Mannitol çözeltisi (2,5ml/kg)

II. Grup $\%3$ Hipertonik Salin çözeltisi (2,5ml/kg) 15 dakikada infüzyon olacak şekilde verildi.

Osmotik ajan infüzyonunun başlangıcında, 30.,60. dakikada, 2. saatte ve 3. saatte arter kan gazı örneği alınarak PaO₂, PaCO₂, pH, baz açığı ve bikarbonat, sodyum ve potasyum değerleri kaydedildi. Preoperatif ve postoperatif BUN, kreatinin değerleri ve hesaplanan ozmolarite değerleri ölçülüp parametreler kaydedildi.

Dura materin açılması sırasında, cerrahi ekip tarafından, beyin relaksasyonu 5 puanlı skala ile değerlendirildi. Bu skalada, beyin dokusunun gerginliği ve retraksiyon sınırı, beyin dokusunun kraniyotomi insizyon sınırından taşıp taşmadığı, sulkusların düzleşmesi, kan damarlarının dilatasyonu ve sonuçta operasyonun rahatlığı değerlendirildi. Beyin relaksasyon skoru 3 ve üzeri olan hastalara sırasıyla hiperventilasyon (PaCO₂ 30 mmHg olacak şekilde), iv bolus propofol (30-40 mg), ek Mannitol (0.5 ml/kg) , furosemid (10 mg),steroid(deksametazon 8 mg)ve BOS drenajı yapılması planlandı.

Operasyon süresince ortalama arter basıncının 65-95 mm Hg arasında tutulması hedeflendi. Perioperatif hipotansiyonda(OAB nın 65 mm Hg altında olması) öncelikle 250-500 ml sıvı tedavisi ve sıvı tedavisi yanıt alınmaz ise 4 mcg noradrenalin iv bolus yapılması, hipertansiyon durumunda ise urapidil bolus (12.5 mg) yapılması planlandı.

Anestezi derinliği için bir entropi modülü (CARESCAPE Monitör B850;GE Healthcare, Helsinki, Finlandiya) kullanılarak state entropileri (SE) izlendi. Anestezi

idamesi SE değeri 40-60 arasında olacak şekilde sevofluran ve 0.125-0.25 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu ile sağlandı.

Operasyon bitiminin tahmini 40-45 dk öncesinde analjezik olarak tramadol 2 mg/kg ve parasetamol 10 mg/kg uygulandı.

Kemik greft yerleştirilip cilt altı sütürasyonu başladıktan sonra (son 15 dk) SE değerleri 70-90 arası olacak şekilde sevofluran konsantrasyonu %0,6-0,8'e ,remifentanil infüzyonu 0,05 µg/kg/dk hıza düşürüldü. Tüm olgularda cilt kapanması tamamlandığında sevofluran ve remifentanil sonlandırıldı ve 6 L/dk oksijen verildi. Deküarizasyon için 0,015 mg/kg dozunda atropin ve 0,05 mg/kg neostigmin kullanıldı. Yeterli solunum sağlandıktan sonra trakea ekstübe edilerek, gözlerin açılması ve/veya komutlara verilen yanıt gözlemlenerek kaydedildi.

Hastaların demografik verilerinin yanısıra cerrahi süreleri, verilen sıvı miktarı, ek ilaç uygulaması,intraoperatif vazopressör gereksinimi ve perioperatif komplikasyonlar kaydedildi.

Tüm hastalar ekstübasyondan sonra postoperatif derlenme ünitesinde gözlendi ve ardından nöroşirürji yoğun bakım ünitesine gönderildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Hipertonik Salinin beyin relaksasyonu için en az Mannitol kadar etkili olduğunu göstermek için,G*Power Versiyon 3.1.9.4 paket programı ile tek yönlü ANOVA (sabit etkili) için örneklem hesabı yapıldı. Tip1 hata 0,05 ve Güç 0,80, etki büyüklüğü katsayısı Cohen f büyük düzeyde (0,75) ve grup sayısı 2 olarak alındığında toplam örneklem sayısının 60 olduğu belirlendi.

Çalışmamızda yer alan değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde; sürekli değişkenlerde ise ortalama, standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca olarak rapor edildi. Normallik varsayımları Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre incelendi. Normal dağılım göstermeyen gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi kullanıldı. Ki kare testinde düzeltmeler Fisher exact ve Monte Carlo yöntemleri kullanılarak yapıldı. Bu değişkenlerin gösteriminde ortanca standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri gösterildi. Çalışmamızda yer alan tüm testlerde anlamlılık düzeyi için $p < 0,05$ şartı arandı.

4. BULGULAR

4.1. Grupların demografik ve klinik verileri

Çalışmamıza dahil edilen ASA 1-2 grubu 60 hastanın %55'i erkek cinsiyette olup ortalama yaş $48,7 \pm 14,2$ yıl idi. Ek hastalığı olanların oranı %43,3 olarak saptandı. En sık saptanan ek hastalıklar; %21,7 hipertansiyon, %15 diyabetes mellitus ve %15 ek malignite idi. Hastalardaki tümör lokalizasyonları incelendiğinde; sırasıyla temporal kitle (%35), frontal kitle (%31,7), parietal kitle (%28,3), frontotemporal kitle (%3,3) ve retroorbital kitle (%1,7) olduğu belirlendi. Takip sonucunda hastaların %96,7'sinin taburcu edildiği ve diğer %4,4(2 olgu) hastanın hayatını kaybettiği tespit edildi.(Tablo 4).

Çalışma sırasında Mannitol grubunda ortalama arter basıncı ≤ 65 mmHg olan 1 hastaya steroid infüzyonu başlandığı saptandı. Beyin ödemi nedeniyle yapılan hiperventilasyon, IV bolus propofol uygulanmasına rağmen beyin relaksasyon skoru 3 ve üzerinde olan hastalarda ek steroid tedavi uygulanan hasta sayısı 5 hasta olarak belirlendi. Bu hastaların 2'si Mannitol, 3'ü Hipertonik Salin grubuna ait hastalardı. Hipertonik Salin grubundan 1 hastaya da steroid yanısıra ek Mannitol infüzyonu uygulandığı tespit edildi.(Tablo 5)

Ortalama yoğun bakım yatış süreleri $3,7 \pm 2,8$ gün ve ortalama hastane yatış süreleri $7,5 \pm 5,3$ olarak tespit edildi (Tablo 5).

Hastaların klinik ve demografik verileri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Demografik ve klinik veriler

Parametreler	Tüm hastalar
Yaş (yıl)	
Ortalama $\pm$ Standart sapma	48,7 $\pm$ 14,2
Ortanca	52
Minimum - Maksimum	18-65
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	33 (55)
Kadın	27 (45)
Ek hastalık varlığı, n (%)	
Var	26 (43,3)
Yok	34 (56,7)
Ek hastalıklar, n (%)	
Diabetes mellitus	9 (15)
Hipertansiyon	13 (21,7)
Koroner arter hastalığı	3 (5)
Astım	1 (1,7)
Hipotiroidi	1 (1,7)
Malignite	9 (15)
Epilepsi	1 (1,7)
Glasgow koma skoru	
Ortalama $\pm$ Standart sapma	14,9 $\pm$ 0,4
Ortanca	15
Minimum - Maksimum	13-15
Uygulanan cerrahi, n (%)	
Temporal kitle	21 (35)
Parietal kitle	17 (28,3)
Frontal kitle	19 (31,7)
Frontotemporal kitle	2 (3,3)
Retroorbital kitle	1 (1,7)
Ek ilaç kullanımı, n (%)	
Yok	54 (90)
Noradrenalin	1 (1,7)
Steroid	4 (6,7)
Steroid + Mannitol	1 (1,7)
Hayatta kalma durumu, n (%)	
Hayatta	58 (96,7)
Exitus	2 (3,3)
Yoğun bakım yatış süresi (gün)	
Ortalama $\pm$ Standart sapma	3,7 $\pm$ 2,8
Ortanca	3
Minimum - Maksimum	1-13
Hastane yatış süresi (gün)	
Ortalama $\pm$ Standart sapma	7,5 $\pm$ 5,3
Ortanca	6
Minimum - Maksimum	2-30

Tablo 5. Demografik ve klinik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması

Parametreler	Gruplar		p
	Mannitol	Hipertonik	
Yas (yıl)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	50 $\pm$ 14,3	47,3 $\pm$ 14,2	0,420
Ortanca	54	48	
Minimum - Maksimum	18-64	18-65	
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	16 (53,3)	17 (56,7)	1,000
Kadın	14 (46,7)	13 (43,3)	
Ek hastalık varlığı, n (%)			
Var	12 (40)	14 (46,7)	0,795
Yok	18 (60)	16 (53,3)	
Ek hastalıklar, n (%)			
Diabetes mellitus	3 (10)	6 (20)	0,472
Hipertansiyon	7 (23,3)	6 (20)	1,000
Koroner arter hastalığı	1 (3,3)	2 (6,7)	1,000
Astım	1 (3,3)	0 (0)	1,000
Hipotiroidi	0 (0)	1 (3,3)	1,000
Malignite	4 (13,3)	5 (16,7)	1,000
Epilepsi	1 (3,3)	0 (0)	1,000
Glasgow koma skoru			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	15 $\pm$ 0	14,9 $\pm$ 0,5	0,154
Ortanca	15	15	
Minimum - Maksimum	15-15	13-15	
Uygulanan tümör cerrahisi, n			
Temporal kitle	10 (33,3)	11 (36,7)	0,545
Parietal kitle	9 (30)	8 (26,7)	
Frontal kitle	11 (36,7)	8 (26,7)	
Frontotemporal kitle	0 (0)	2 (6,7)	
Retroorbital kitle	0 (0)	1 (3,3)	
Ek ilaç kullanımı, n (%)			
Yok	27 (90)	27 (90)	0,080
Noradrenalin	1 (3,3)	0 (0)	
Steroid	2 (6,6)	2 (6,6)	
Steroid + Mannitol	0 (0)	1 (3,3)	
Hayatta kalma durumu, n (%)			
Hayatta	28 (93,3)	30 (100)	0,492
Exitus	2 (6,7)	0 (0)	
Yoğun bakım yatış süresi (gün)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	3,5 $\pm$ 3	3,9 $\pm$ 2,5	0,092
Ortanca	2,5	3	
Minimum - Maksimum	1-12	1-13	
Hastane yatış süresi (gün)			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	8,1 $\pm$ 6,5	6,9 $\pm$ 3,8	0,771
Ortanca	6	6	
Minimum - Maksimum	3-30	2-22	

4.2. Beyin relaksasyon skorları

Dura açıldığında beyin cerrahı tarafından değerlendirilen beyin rekaksasyon skorlarının dağılımları incelendiğinde; dura açıldığında Mannitol uygulanan gruptakilerin %90'ı 1 puan, %10'u 2 puan olarak değerlendirilirken Hipertonik Salin uygulanan gruptakilerin ise %66,7'i 1 puan, %26,8'i 2 puan olarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak iki grup arasındaki anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. ($p=0,068$).

İnfüzyonun bitiminden ikinci ve 3. saatinde değerlendirilen beyin relaksasyon skorları karşılaştırıldığında; 1 puan verilen hasta sayılarının birbirine daha yakın olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0,258$ ve $p=0,612$). Grupların beyin relaksasyon skorları Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Beyin relaksasyon skorlarının gruplar arasında dağılımlarının karşılaştırılması

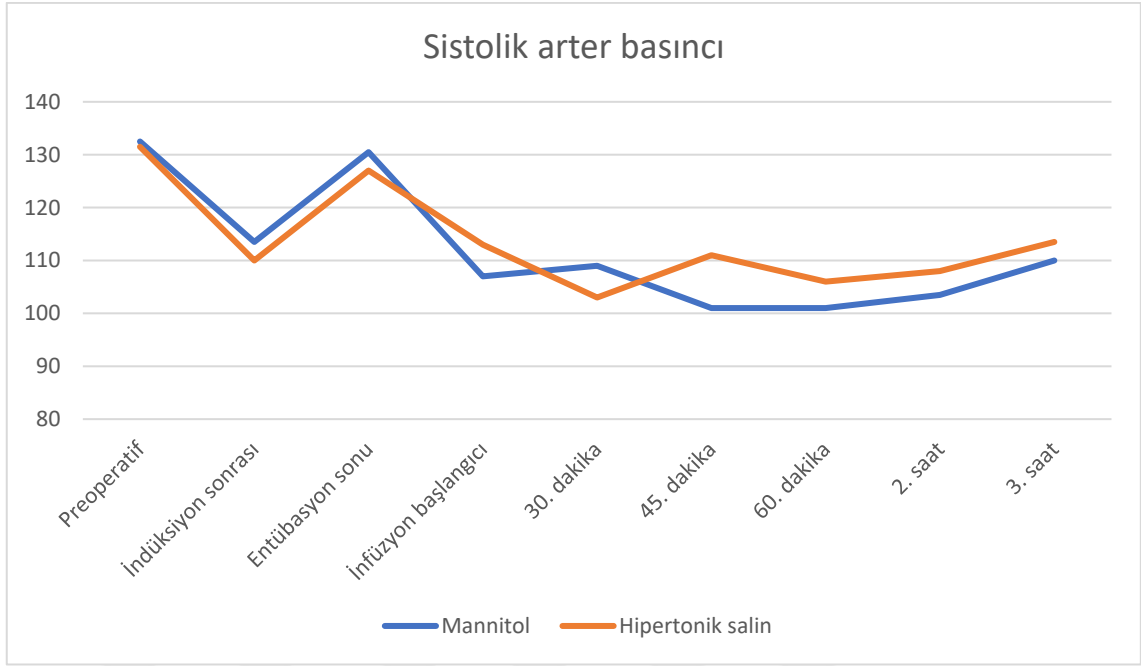
Beyin relaksasyon skoru	Gruplar		p
	Mannitol (n=30) n (%)	Hipertonik Salin (n=30) n (%)	
Dura açıldığında			
1	27 (90)	20 (66,7)	0,068
2	3 (10)	8 (26,7)	
3	0 (0)	2 (6,7)	
2. saat			
1	27 (90)	24 (80)	0,258
2	2 (6,7)	6 (20)	
3	1 (3,3)	0 (0)	
3. saat			
1	29 (96,7)	27 (90)	0,612
2	1 (3,3)	3 (10)	
3	0 (0)	0 (0)	

4.3. Grupların hemodinamik değişiklikleri

Hastaların vital bulguları değerlendirildiğinde preoperatif dönemden başlamak üzere vaka boyunca yapılan toplam 9 ardışık sistolik arter basıncı değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi. Hastaların sistolik arter basıncına ait veriler Tablo 7’de gösterildi.

Tablo 7. Sistolik arter basıncı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Sistolik arter basıncı (mmHg)	Tüm hastalar (n=30)	Gruplar		p
		Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
Preoperatif				
Ortalama ± Standart sapma	136,6±22,2	139,2±22,6	134,1±21,8	0,318
Ortanca	132,5	132,5	131,5	
Minimum - Maksimum	100-185	104-179	100-185	
İndüksiyon sonrası				
Ortalama ± Standart sapma	112,6±18,2	111,8±17,5	113,3±19,1	0,757
Ortanca	110,5	113,5	110	
Minimum - Maksimum	80-160	80-149	80-160	
Entübasyon sonu				
Ortalama ± Standart sapma	129,7±21,1	129,8±23,1	129,6±19,3	0,971
Ortanca	130	130,5	127	
Minimum - Maksimum	80-177	80-177	100-167	
İnfüzyon başlangıcı				
Ortalama ± Standart sapma	113,4±18,6	112,1±19,4	114,7±18	0,587
Ortanca	110	107	113	
Minimum - Maksimum	80-171	80-157	88-171	
30. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	109±15,1	106,9±11,8	111±17,7	0,544
Ortanca	108	109	103	
Minimum - Maksimum	83-150	83-134	89-150	
45. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	109,5±15,8	106±13,4	112,9±17,4	0,099
Ortanca	105,5	101	111	
Minimum - Maksimum	82-147	82-142	85-147	
60. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	107,7±14	104,6±11,2	110,8±16	0,166
Ortanca	102,5	101	106	
Minimum - Maksimum	85-143	93-139	85-143	
2. saat				
Ortalama ± Standart sapma	107,9±12	106,3±10,5	109,5±13,4	0,437
Ortanca	106	103,5	108	
Minimum - Maksimum	90-137	90-130	90-137	
3. saat				
Ortalama ± Standart sapma	114,1±13,3	112,8±10,7	115,4±15,6	0,473
Ortanca	111,5	110	113,5	
Minimum - Maksimum	90-160	98-140	90-160	

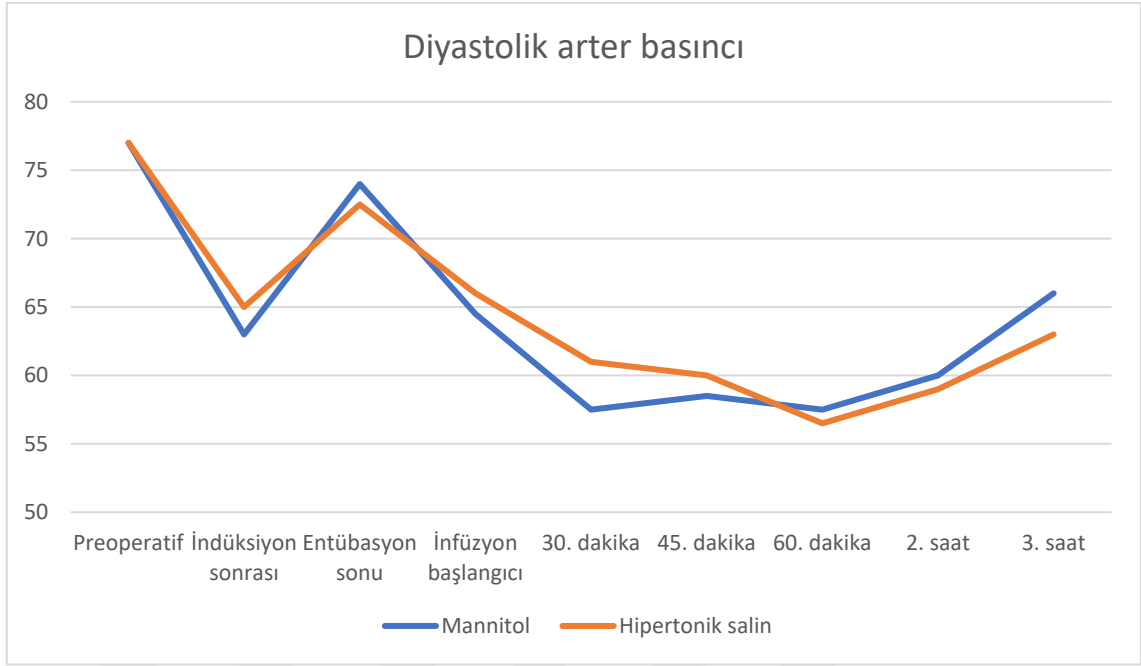


Şekil 3. Sistolik arter basıncının gruplara göre grafik gösterimi

Diyastolik arter basıncı değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ve diyastolik arter basınçları Tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. Diyastolik arter basıncı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Diyastolik arter basıncı (mmHg)	Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
		Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
Preoperatif				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	77,1 $\pm$ 12,2	76,9 $\pm$ 12,5	77,3 $\pm$ 12,1	0,755
Ortanca	77	77	77	
Minimum - Maksimum	48-114	57-114	48-101	
İndüksiyon sonrası				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	65,6 $\pm$ 12	64,4 $\pm$ 9,4	66,8 $\pm$ 14,3	0,433
Ortanca	64	63	65	
Minimum - Maksimum	42-102	50-85	42-102	
Entübasyon sonu				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	73,4 $\pm$ 14,9	72,7 $\pm$ 12,8	74 $\pm$ 16,9	0,568
Ortanca	73,5	74	72,5	
Minimum - Maksimum	9-102	48-97	9-102	
İnfüzyon başlangıcı				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	66 $\pm$ 14,2	67,2 $\pm$ 16,1	64,9 $\pm$ 12,1	0,540
Ortanca	65	64,5	66	
Minimum - Maksimum	41-133	50-133	41-100	
30. dakika				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	59,8 $\pm$ 10,5	58,9 $\pm$ 6,8	60,8 $\pm$ 13,3	0,490
Ortanca	58,5	57,5	61	
Minimum - Maksimum	40-87	46-74	40-87	
45. dakika				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	61,3 $\pm$ 13,1	58,8 $\pm$ 7,9	63,8 $\pm$ 16,5	0,505
Ortanca	59	58,5	60	
Minimum - Maksimum	45-110	47-76	45-110	
60. dakika				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	59,3 $\pm$ 9,7	58,5 $\pm$ 7	60,2 $\pm$ 11,9	0,953
Ortanca	57	57,5	56,5	
Minimum - Maksimum	42-87	47-72	42-87	
2. saat				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	60,9 $\pm$ 9,1	61,2 $\pm$ 7,6	60,5 $\pm$ 10,5	0,374
Ortanca	59,5	60	59	
Minimum - Maksimum	45-82	45-78	45-82	
3. saat				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	65,6 $\pm$ 9,3	66,4 $\pm$ 8,3	64,7 $\pm$ 10,2	0,482
Ortanca	65	66	63	
Minimum - Maksimum	44-87	50-87	44-86	



Şekil 4. Diyastolik arter basıncının gruplara göre grafik gösterimi

Ortalama arter basıncı değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ve ortalama arter basınçları Tablo 9’da gösterildi.

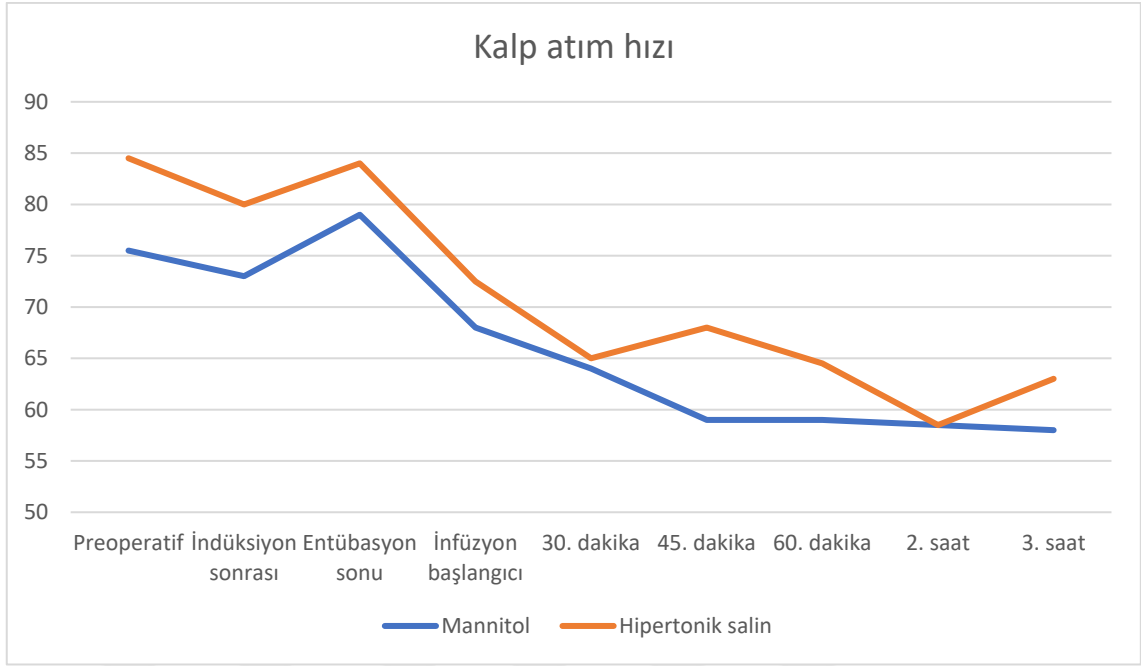
Tablo 9. Ortalama arter basıncı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Ortalama arter basıncı (mmHg)	Gruplar		p
	Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
Preoperatif			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	101,60 $\pm$ 11,60	104 $\pm$ 11,27	0,318
Ortanca	103	102	
Minimum - Maksimum	90-111	95-111	
İndüksiyon sonrası			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	76,43 $\pm$ 9,81	79,77 $\pm$ 12,18	0,435
Ortanca	75,5	78,5	
Minimum - Maksimum	69,75-81,5	70-88,5	
Entübasyon sonu			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	87,80 $\pm$ 14,25	80,13 $\pm$ 11,02	0,971
Ortanca	83,5	80	
Minimum - Maksimum	76-98	70-88	
İnfüzyon başlangıcı			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	83,03 $\pm$ 10,20	79,67 $\pm$ 9,81	0,191
Ortanca	81	77,5	
Minimum - Maksimum	75,75-89	73,5-87,25	
30. dakika			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	81,77 $\pm$ 9,83	78,17 $\pm$ 9,57	0,193
Ortanca	79	77	
Minimum - Maksimum	75,5-88	70,5-84,75	
45. dakika			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	79,63 $\pm$ 11,07	78,33 $\pm$ 11,92	0,426
Ortanca	81	78	
Minimum - Maksimum	69,75-90	70,75-84,5	
60. dakika			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	75,80 $\pm$ 11,50	79,63 $\pm$ 12,06	0,480
Ortanca	74	82	
Minimum - Maksimum	67-86	69-92	
2. saat			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	82,80 $\pm$ 11,38	81,77 $\pm$ 9,83	0,193
Ortanca	79,5	79	
Minimum - Maksimum	75-90,5	75,75-88	
3. saat			
Ortalama $\pm$ Standart sapma	78,90 $\pm$ 9,42	79,63 $\pm$ 7,33	0,372
Ortanca	79	78	
Minimum - Maksimum	70-86	74,75-84,25	

Kalp atım hızı değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi (Tablo 10).

Tablo 10. Kalp atım hızı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Kalp atım hızı /dk	Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
		Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
Preoperatif				
Ortalama ± Standart sapma	80,6±16	78,4±17,9	82,7±13,9	0,306
Ortanca	80	75,5	84,5	
Minimum - Maksimum	51-130	51-130	54-110	
İndüksiyon sonrası				
Ortalama ± Standart sapma	78,5±15,6	77,5±17,4	79,5±13,7	0,314
Ortanca	75	73	80	
Minimum - Maksimum	54-133	54-133	56-105	
Entübasyon sonu				
Ortalama ± Standart sapma	82,5±15	81±16,6	84±13,3	0,444
Ortanca	81,5	79	84	
Minimum - Maksimum	57-125	58-125	57-108	
İnfüzyon başlangıcı				
Ortalama ± Standart sapma	72,6±14,4	72,3±15	72,9±13,9	0,887
Ortanca	69	68	72,5	
Minimum - Maksimum	46-109	49-109	46-100	
30. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	67,1±13,4	66,8±14,9	67,4±11,8	0,564
Ortanca	65	64	65	
Minimum - Maksimum	46-102	47-102	46-93	
45. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	66,3±14,4	63,1±12,2	69,5±15,9	0,112
Ortanca	63	59	68	
Minimum - Maksimum	47-104	49-96	47-104	
60. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	65,4±13,6	62,6±12,4	68,2±14,4	0,105
Ortanca	62	59	64,5	
Minimum - Maksimum	45-98	46-95	45-98	
2. saat				
Ortalama ± Standart sapma	62±13,3	61,5±12,3	62,4±14,5	0,976
Ortanca	58,5	58,5	58,5	
Minimum - Maksimum	45-100	49-96	45-100	
3. saat				
Ortalama ± Standart sapma	63,1±12,2	61,7±12,3	64,5±12,2	0,233
Ortanca	60,5	58	63	
Minimum - Maksimum	48-99	48-96	48-99	



Şekil 5. Kalp atım hızının arter basıncının gruplara göre grafik gösterimi

4.4. Grupların Pleth variability index (PVI) değerleri

İntraoperatif dönemde infüzyonun 30. dakikasına kadar yapılan ölçümlerde iki grup arasında pleth variability index (PVI) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Preoperatif dönem, indüksiyon sonrası dönemde tüm hastalarda, entübasyon sonrasında da Hipertonik Salin grubunda PVI değerlerinin %13'ün üzerinde olduğu belirlendi. Her iki grupta da 4'er hasta olmak üzere PVI %13 ve üzeri olan hastalara idrar miktarı ve hemodinamik değişiklikler de dikkate alınarak 250-500 ml bolus sıvı tedavisi uygulandığı tespit edildi. Çalışma gruplarında infüzyonun başlaması sırasında her iki grupta da PVI değerleri %13'ün altına düştüğü saptandı.

İnfüzyon başladıktan sonra 45. dakika, 60. dakika, 2. saat ve 3. saatte yapılan ölçümlerde her iki grupta da sıvı yanıtının öngörülmesinde kullanılan PVI değerlerinin <%13 olduğu, buna karşın Hipertonik Salin verilen grupta PVI değerlerinin Mannitol verilen gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,009$, $p=0,005$ ve $p=0,001$) (Tablo 11).

Tablo 11. PVI (Pleth variability index) Index değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

PVI (Pleth variability index) Index	Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
		Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
Preoperatif				
Ortalama ± Standart sapma	14,8±4,5	14,9±2,4	14,7±5,9	0,619
Ortanca	14,5	14,5	14,5	
Minimum - Maksimum	4-27	8-20	4-27	
İndüksiyon sonrası				
Ortalama ± Standart sapma	13,8±4,5	14,1±3	13,6±5,7	0,692
Ortanca	13	15	13	
Minimum - Maksimum	5-26	5-18	5-26	
Entübasyon sonu				
Ortalama ± Standart sapma	13,9±8,6	12,5±2,7	15,3±11,8	0,542
Ortanca	13	13	13,5	
Minimum - Maksimum	5-25	7-16	5-25	
İnfüzyon başlangıcı				
Ortalama ± Standart sapma	12,2±4,9	11,5±3,3	12,9±6,1	0,538
Ortanca	12	12,5	12	
Minimum - Maksimum	3-28	3-16	5-28	
30. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	10,3±4,5	11,1±3,2	11,2±5,6	0,682
Ortanca	9,5	11,7	10,5	
Minimum - Maksimum	4-30	3-16	5-30	
45. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	9,8±4,6	8,1±2,7	11,5±5,4	0,004
Ortanca	9	8	10	
Minimum - Maksimum	3-28	3-15	3-28	
60. dakika				
Ortalama ± Standart sapma	9,1±4,2	7,6±2,8	10,6±4,8	0,009
Ortanca	8	7,5	10	
Minimum - Maksimum	2-22	2-14	3-22	
2. saat				
Ortalama ± Standart sapma	8,4±4,4	6,7±2,5	10±5,3	0,005
Ortanca	7	6	9,5	
Minimum - Maksimum	2-26	2-14	2-26	
3. saat				
Ortalama ± Standart sapma	8,4±4,5	6,5±2,9	10,3±5	0,001
Ortanca	7	6	9,5	
Minimum - Maksimum	2-25	3-14	2-25	

4.5. Grupların Pulse pressure variation (PPV) değışiklikleri

Hastalarda arteriyel kateterizasyon sonrası belirli zaman aralıkları ile Pulse pressure variation (PPV) değeri kaydedildi. İnfüzyon başlangıcı, 2. saat ölçümü ve 3. saat ölçümü açısından iki grup arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi, ancak Hipertonik Salin uygulanan grubun PPV değeri Mannitol uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Operasyon süresince her iki grupta da PPV'nin hedefi $<13\%$ planlanmış olmasına rağmen infüzyonun bitiminden 30. dakika, 45. dakika ve 60. dakika sonra yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak Hipertonik Salin uygulanan grubun PPV değeri Mannitol uygulanan grubun PPV değerine göre daha yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,016$, $p=0,043$ ve $p=0,037$) (Tablo 12).

Tablo 12. PPV (Pulse pressure variation) değeri gruplar arasında karşılaştırılması

PPV (Pulse pressure variation)	Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
		Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
İnfüzyon başlangıcı				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	10,1 $\pm$ 4,2	9,4 $\pm$ 3,3	10,9 $\pm$ 4,9	0,262
Ortanca	10	10	10,5	
Minimum - Maksimum	3-25	3-15	4-25	
30. dakika				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	9 $\pm$ 4,6	7,5 $\pm$ 3,4	10,6 $\pm$ 5,2	0,016
Ortanca	8	7	9,5	
Minimum - Maksimum	2-26	2-15	4-26	
45. dakika				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	8,2 $\pm$ 4,3	7 $\pm$ 3,2	9,3 $\pm$ 5	0,043
Ortanca	7	6,5	8,5	
Minimum - Maksimum	1-25	3-15	1-25	
60. dakika				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	7,8 $\pm$ 4,5	6,6 $\pm$ 3,3	9,1 $\pm$ 5,2	0,037
Ortanca	7	6	8	
Minimum - Maksimum	2-24	2-16	2-24	
2. saat				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	7,7 $\pm$ 4,1	6,8 $\pm$ 3,3	8,5 $\pm$ 4,6	0,138
Ortanca	7	6,5	8,5	
Minimum - Maksimum	2-24	2-14	2-24	
3. saat				
Ortalama $\pm$ Standart sapma	7,3 $\pm$ 3,9	6,5 $\pm$ 2,8	8,2 $\pm$ 4,6	0,147
Ortanca	6,5	6	8	
Minimum - Maksimum	2-24	3-14	2-24	

4.6. Grupların idrar debisi

Hastaların çıkardıkları idrar miktarı iki grup arasında karşılaştırıldığında; Mannitol uygulanan grubun idrar çıkışları infüzyonun başlamasından itibaren 60. dakika, 2. ve 3. saatte diğer gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek idi. (Tablo 13).

İnfüzyon sonrası 60.dk. da Mannitol ve HS salin grubunda çıkarılan idrar miktarları sırasıyla, $496,7 \pm 268,8$ ml- $354,2 \pm 191,4$ ml ($p=0,027$), 2. Saatte $848,3 \pm 439,3$ ml- $538,3 \pm 228,1$ ($p=0,003$) ve 3. Saatte $1176,7 \pm 522,2$ ml - $750 \pm 316,5$ ml ($p=0,001$) olarak belirlendi.

4.7. Grupların sıvı tedavisi

Verilen sıvı miktarları ise 30. dakikada gruplar arasında farklılık göstermez iken 60. dakika, 2. ve 3. saatte Mannitol uygulanan grupta diğer gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi (Tablo 13)

Hastalara verilen sıvı miktarları Mannitol ve Hipertonik Salin grubunda sırasıyla 60 dakikada $1270 \pm 406,3$ ml $1020 \pm 187,7$ ml ($p=0,038$), 2. Saatte $1943,3 \pm 387,9$ ml- $1710 \pm 382,2$ ml ($p=0,004$), 3. saatte $2621,7 \pm 469$ ml ve $2291,7 \pm 368,4$ ml ($p=0,010$) olarak belirlendi .

Tablo 13. İdrar ve verilen sıvı miktarlarının gruplar arasında karşılaştırılması

Parametreler		Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
			Mannitol (n=30)	Hipertonik Salin (n=30)	
İdrar miktarı (mL)	30. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	229,3±174,4	254,3±199,4	204,3±144,2	0,287
	Ortanca	200	200	175	
	Minimum - Maksimum	20-1000	50-1000	20-500	
	60. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	425,4±242,2	496,7±268,8	354,2±191,4	0,027
	Ortanca	350	400	300	
	Minimum - Maksimum	100-1100	200-1100	100-900	
	2. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	693,3±380,6	848,3±439,3	538,3±228,1	0,003
	Ortanca	600	800	525	
	Minimum - Maksimum	200-2200	300-2200	200-1200	
	3. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	963,3±479,1	1176,7±522,2	750±316,5	0,001
	Ortanca	800	1050	700	
	Minimum - Maksimum	300-2700	400-2700	300-2000	
Verilen sıvı (mL)	30. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	685±258,6	740±299	630±201,1	0,136
	Ortanca	650	750	600	
	Minimum - Maksimum	200-2000	400-2000	200-1100	
	60. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	1195±325,7	1270±406,3	1020±187,7	0,038
	Ortanca	1200	1250	1050	
	Minimum - Maksimum	700-2750	700-2750	650-1400	
	2. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	1826,7±399,5	1943,3±387,9	1710±382,2	0,004
	Ortanca	1775	2000	1700	
	Minimum - Maksimum	1000-3000	1200-2750	1000-3000	
	3. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	2456,7±450	2621,7±469	2291,7±368,4	0,010
	Ortanca	2500	2500	2300	
	Minimum - Maksimum	1500-3500	1750-3500	1500-3200	

Kan gazından elde edilen parametreler gruplar arasında karşılaştırıldığında; operasyon süresince Mannitol verilen grubun pH değerlerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi, bu yüksekliğin yalnızca 2. saatte istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilse de elde edilen pH değerleri normal sınırlar arasında idi ($p=0,046$). Parsiyel oksijen basınçlarının her iki grupta birbirine benzer olduğu saptandı, Parsiyel karbondioksit basınçları açısından gruplar karşılaştırıldığında infüzyon öncesi ve sonrası dönemlerde iki grup değerlerinin birbirine benzer olduğu tesbit edildi. (Tablo 14).

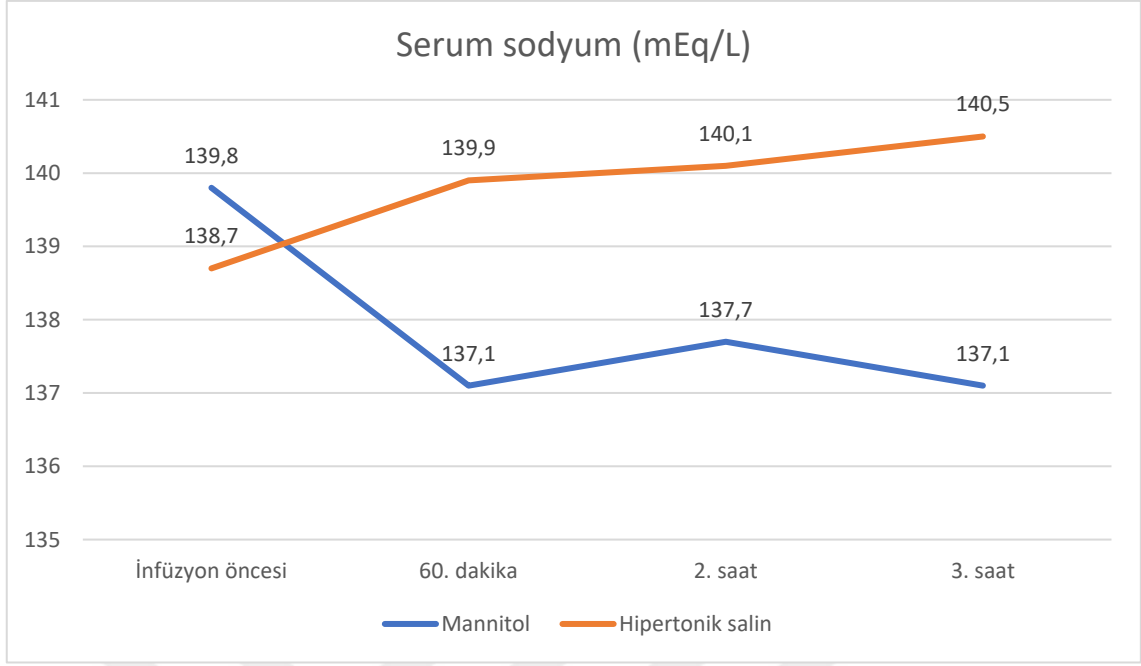
İnfüzyon öncesi dönemde ölçülen sodyum değerleri açısından her iki grubun sodyum değerlerinin benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$). İntraoperatif 60. dakika ve 3. saatte Hipertonik Salin uygulanan grubun sodyum değerlerinin mannitol uygulanan gruba göre yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,012$). Potasyum değerleri iki grup arasında infüzyon öncesi, 60. dakikada ve 3. saatte karşılaştırıldığında iki grubun istatistiksel olarak benzer olduğu saptandı ($p>0,05$). İkinci saatte Hipertonik Salin uygulanan grubun potasyum değerlerinin normal serum değerleri içerisinde olması ile birlikte diğer gruba göre istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,019$). Kalsiyum değerlerinin infüzyon öncesi, 60. dakika ve 2. saatte gruplar arasında istatistiksel açıdan benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$). Üçüncü saatte ise Mannitol uygulanan grubun kalsiyum değerleri normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen Hipertonik Salin uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha yüksek idi ($p=0,006$) (Tablo 15).

Tablo 14. Kan gazı parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Kan gazı parametreleri		Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
			Mannitol	Hipertonik salin	
pH	İnfüzyon öncesi				
	Ortalama ± Standart sapma	7,37±0,03	7,37±0,03	7,36±0,03	0,328
	Ortanca	7,36	7,36	7,36	
	Minimum - Maksimum	7,3-7,45	7,32-7,45	7,3-7,44	
	60. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	7,37±0,05	7,38±0,05	7,37±0,05	0,196
	Ortanca	7,38	7,38	7,36	
	Minimum - Maksimum	7,23-7,48	7,29-7,48	7,23-7,47	
	2. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	7,36±0,05	7,37±0,04	7,35±0,05	0,046
	Ortanca	7,36	7,37	7,36	
	Minimum - Maksimum	7,21-7,46	7,28-7,46	7,21-7,45	
	3. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	7,36±0,05	7,37±0,04	7,34±0,06	0,079
	Ortanca	7,36	7,38	7,35	
	Minimum - Maksimum	7,21-7,47	7,28-7,43	7,21-7,47	
PaO ₂ (mmHg)	İnfüzyon öncesi				
	Ortalama ± Standart sapma	116,3±23,7	116±26,7	120,6±19,8	0.06
	Ortanca	110	107,5	120,5	
	Minimum - Maksimum	68-210	68-210	90-176	
	60. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	132,6±39,5	130±41,2	135,3±38,3	0,395
	Ortanca	122	119	127,5	
	Minimum - Maksimum	68-231	68-229	83-231	
	2. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	127,9±31,4	127±39,8	128,8±20,4	0,143
	Ortanca	120	117,5	126	
	Minimum - Maksimum	81-232	81-232	90-187	
	3. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	133,2±31,5	129,6±32	136,7±31	0,267
	Ortanca	128,5	121,5	130	
	Minimum - Maksimum	89,6-248	89,6-195	90-248	
PaCO ₂ (mmHg)	İnfüzyon öncesi				
	Ortalama ± Standart sapma	38,9±4,1	38,2±4	39,6±4,2	0,093
	Ortanca	38,2	38	39,8	
	Minimum - Maksimum	30,7-52	31,3-52	30,7-47,1	
	60. dakika				
	Ortalama ± Standart sapma	38,3±6	35,8±5	40,7±6	0,002
	Ortanca	38	35,4	40	
	Minimum - Maksimum	28-50	28-50	30-50	
	2. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	38,5±4,7	37,1±3,8	39,9±5,1	0,030
	Ortanca	38	37,9	39,2	
	Minimum - Maksimum	30,4-50	30,5-50	30,4-50	
	3. saat				
	Ortalama ± Standart sapma	39,4±4,6	38,3±3,1	40,5±5,5	0,117
	Ortanca	39	38	40	
	Minimum - Maksimum	30-50	33-45,9	30-50	

Tablo 15. Serum elektrolitlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Serum elektrolitleri		Tüm hastalar (n=60)	Gruplar		p
			Mannitol (n=30)	Hipertonik salin (n=30)	
Sodyum (mEq/L)	İnfüzyon öncesi				
	Ortalama ± Standart sapma	138,3±4,6	139,8±4,4	138,7±4,4	0,605
	Ortanca	138	140	137	
	Minimum - Maksimum	131-153	132-153	133-151	
	60. dakika				0,028
	Ortalama ± Standart sapma	139±4,9	137,1±5,5	139,9±4	
	Ortanca	138,5	137	140	
	Minimum - Maksimum	127-150	124-147	134-148	
	2. saat				0,079
	Ortalama ± Standart sapma	138,9±4,8	137,7±5,2	140,1±4,2	
	Ortanca	138	138	140	
	Minimum - Maksimum	125-153	123-151	131-150	
	3. saat				0,012
	Ortalama ± Standart sapma	138,8±4	137,1±3,9	140,5±4,1	
	Ortanca	138	137,5	140	
	Minimum - Maksimum	130-149	128-147	135-150	
Potasyum (mEq/L)	İnfüzyon öncesi				
	Ortalama ± Standart sapma	3,9±0,7	3,8±0,8	3,9±0,6	0,976
	Ortanca	3,9	4	3,8	
	Minimum - Maksimum	0,5-5	0,5-4,9	3,1-5	
	60. dakika				0,352
	Ortalama ± Standart sapma	3,7±0,4	3,6±0,3	3,7±0,4	
	Ortanca	3,7	3,6	3,7	
	Minimum - Maksimum	2,5-4,5	3-4,3	2,5-4,5	
	2. saat				0,019
	Ortalama ± Standart sapma	3,7±0,5	3,6±0,4	3,9±0,5	
	Ortanca	3,5	3,5	3,8	
	Minimum - Maksimum	2,2-4,9	3,0-4,6	2,2-4,9	
	3. saat				0,648
	Ortalama ± Standart sapma	3,8±0,4	3,8±0,4	3,8±0,4	
	Ortanca	3,8	3,8	3,8	
	Minimum - Maksimum	2,9-5,2	3,1-4,4	2,9-5,2	
Kalsiyum (mg/dL)	İnfüzyon öncesi				
	Ortalama ± Standart sapma	1,2±1,3	1,1±0,2	1,4±1,8	0,789
	Ortanca	1,1	1,1	1	
	Minimum - Maksimum	0,7-10,7	0,9-1,7	0,7-10,7	
	60. dakika				0,876
	Ortalama ± Standart sapma	1±0,1	1±0,1	1,1±0,1	
	Ortanca	1	1	1,1	
	Minimum - Maksimum	0,8-1,5	0,8-1,5	0,9-1,4	
	2. saat				0,088
	Ortalama ± Standart sapma	1,1±0,1	1,1±0,1	1±0,1	
	Ortanca	1,1	1,1	1,1	
	Minimum - Maksimum	0,8-1,5	0,9-1,3	0,8-1,5	
	3. saat				0,006
	Ortalama ± Standart sapma	1,1±0,1	1,1±0,1	1±0,1	
	Ortanca	1,1	1,1	1	
	Minimum - Maksimum	0,8-1,5	0,9-1,3	0,8-1,5	



Şekil 6. Serum sodyum değerlerinin vaka süresince değişiminin grafik gösterimi

Preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen kan üre azotu değerlerinin iki grupta da anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi ($p>0,05$). Normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte hem Mannitol uygulanan grupta hem de Hipertonik Salin uygulanan grupta postoperatif kreatinin değerlerinin istatistiksel açıdan anlamlı seviyede preoperatif değerlere göre düştüğü saptandı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,012$).

Mannitol uygulanan grupta preoperatif ve postoperatif serum osmolaritesinin istatistiksel olarak değişmediği ve normal aralıklarda seyrettiği tespit edildi ($p>0,05$). Hipertonik Salin uygulanan grupta ise yine normal serum osmolaritesi sınırları içerisinde olmakla birlikte postoperatif serum osmolaritesinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı saptandı ($p=0,001$) (Tablo 16).

Tablo 16. Preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen BUN, kreatinin ve serum osmolaritesi değerlerinin karşılaştırılması

Kan gazı parametreleri		Ölçüm zamanı		p
		Preoperatif	Postoperatif	
Mannitol (n=30)	Kan üre azotu (mg/dL)			
	Ortalama±Standart sapma	17,4±9,6	16,8±9,4	0,634
	Ortanca	14	14,4	
	Minimum-Maksimum	4,9-45	5,2-40,1	
	Kreatinin (mg/dL)			0,001
	Ortalama±Standart sapma	0,7±0,2	0,6±0,2	
	Ortanca	0,7	0,6	
	Minimum-Maksimum	0,4-1,2	0,4-1,1	
	Serum osmolalitesi (mOsm/L)			0,106
	Ortalama±Standart sapma	292,7±8,7	289,8±7,1	
	Ortanca	292,2	288,5	
	Minimum-Maksimum	274,6-311,5	277,4-310,3	
Hipertonik salin (n=30)	Kan üre azotu (mg/dL)			
	Ortalama±Standart sapma	14,7±5,3	13,9±5,8	0,285
	Ortanca	13,9	13,9	
	Minimum-Maksimum	6,4-25,2	3,8-26,8	
	Kreatinin (mg/dL)			0,012
	Ortalama±Standart sapma	0,6±0,2	0,6±0,2	
	Ortanca	0,6	0,5	
	Minimum-Maksimum	0,4-1,3	0,3-1,4	
	Serum osmolalitesi (mOsm/L)			0,001
	Ortalama±Standart sapma	285,9±9,2	289,2±8,5	
	Ortanca	286,2	288,2	
	Minimum-Maksimum	271,2-313	276,4-307,1	

Preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen BUN, kreatinin ve serum osmolaritesi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucunda BUN ve kreatinin değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Serum osmolaritesi ise preoperatif dönemde Mannitol uygulanan grupta anlamlı seviyede daha yüksek idi (p=0,004) (Tablo 17).

Tablo 17. Preoperatif ve postoperatif dönemde ölçülen BUN, kreatinin ve serum osmolaritesi değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Serum elektrolitleri		Gruplar		p
		Mannitol (n=30)	Hipertonik salin (n=30)	
Kan üre azotu (mg/dL)	Preoperatif			
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	17,4 $\pm$ 9,6	14,7 $\pm$ 5,3	0,584
	Ortanca	14	13,9	
	Minimum - Maksimum	4,9-45	6,4-25,2	
	Postoperatif			0,442
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	16,8 $\pm$ 9,4	13,9 $\pm$ 5,8	
	Ortanca	14,4	13,9	
	Minimum - Maksimum	5,2-40,1	3,8-26,8	
Kreatinin (mg/dL)	Preoperatif			
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	0,7 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	0,158
	Ortanca	0,7	0,6	
	Minimum - Maksimum	0,4-1,2	0,4-1,3	
	Postoperatif			0,173
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	0,6 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,2	
	Ortanca	0,6	0,5	
	Minimum - Maksimum	0,4-1,1	0,3-1,4	
Serum osmolalitesi (mOsm/L)	Preoperatif			
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	292,7 $\pm$ 8,7	285,9 $\pm$ 9,2	0,004
	Ortanca	292,2	286,2	
	Minimum - Maksimum	274,6-311,5	271,2-313	
	Postoperatif			0,595
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	289,8 $\pm$ 7,1	289,2 $\pm$ 8,5	
	Ortanca	288,5	288,2	
	Minimum - Maksimum	277,4-310,3	276,4-307,1	

5. TARTIŞMA

Beyin tümörleri, nörolojik bozuklukların ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Bu tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması, etkilenen hastaların yaşam kalitesini artırma ve nörolojik fonksiyonları koruma açısından kritik öneme sahiptir.²⁰⁹ Supratentorial tümör cerrahisi sırasında, beyin dokusunun korunması ve işlem esnasında ortaya çıkabilecek komplikasyonların minimize edilmesi için dikkatli bir yaklaşım gerekmektedir. Cerrahi işlem sırasında, beyin doku hacminin azaltılması ve beyin cerrahi alanında daha iyi görüş sağlanması amacıyla osmotik diürezin sağlandığı çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır.¹⁰ Beyin cerrahisinde, supratentorial tümörlerin cerrahisi sırasında en yaygın kullanılan ajanlar arasında %20 Manitol ve %3 Hipertonik Salin gelmektedir. Bu iki ajanın beyin dokusundaki etkileri ve cerrahi işlemin güvenliği ve etkinliği üzerine olan etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek önemlidir. Mannitol, osmotik diürez yoluyla beyin dokusundaki ödemi azaltmak için yaygın olarak kullanılırken, %3 Hipertonik Salin de benzer bir mekanizma üzerinden etki gösterir ve beyin dokusundaki su içeriğini düzenlemeye yardımcı olur.¹⁰

Bu çalışmanın amacı, supratentorial tümör cerrahisi sırasında %3 Hipertonik Salin ile %20 Mannitol isoosmolar solüsyonlarının karşılaştırılarak beyin relaksasyonu, hemodinamik parametreler, PPV, PVI indeksi, serum osmolaritesi ve elektrolitler üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Hastalarımızın ortalama yaşı $48,7 \pm 14,2$ yıl ve %55'i erkek cinsiyette idi. Mannitol ve Hipertonik Salin uygulanan grupların yaş ve cinsiyet açısından benzer dağılım gösterdiği saptandı. Ayrıca ek hastalıklar ve ek ilaç kullanımı açısından da gruplar arasında istatistiksel bir farklılık gözlenmedi. Bu durum, demografik verilerin gruplarda benzer dağıldığının ve randomizasyonun uygunluğunun göstergesidir.

Beyin relaksasyonu, beyin cerrahisi prosedürlerinde önemli bir kavramdır ve cerrahi sırasında beyin dokusunun optimal bir şekilde erişilebilmesi ve manipüle edilebilmesi için önemlidir. Dura açıldığında beyin dokusunun gerginliği ve retraksiyon sınırı, beyin dokusunun kraniyotomi insizyon sınırından dışarı taşıp taşmadığı, sulkusların düzleşmesi, kan damarlarının dilatasyonu ve sonuçta operasyonun rahatlığı değerlendirilir. Sokhal ve arkadaşları supratentorial tümör cerrahisi sırasında beyin relaksasyonunu değerlendirmek için %20 Mannitol(5 ml/kg) ve %3 Hipertonik

Salin(5,35 ml/kg) çözeltilerinin isoosmolar solüsyonlarının kullanımını karşılaştırmışlardır.Çalışma sonucunda beyin relaksasyon skoru açısından her iki grubun benzer olduğu sonucuna varılmıştır.²¹² Benzer olarak, Ali ve arkadaşlarının çalışmasında da %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salin çözeltileri 5 ml/kg dozunda 15 dakikada verilmiş ve gruplar arasında beyin relaksasyon skorunun istatistiksel olarak benzer olduğu bulunmuştur.Bu çalışmada KİB da değerlendirilmiş ve KİB değerlerinin infüzyon sonrasında her iki grup arasında benzer olduğu gösterilmiştir.³ Aynı şekilde, Rozet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada supratentorial tümör cerrahisi uygulanan hastalarda 5 ml/kg %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salin kullanımı sonucunda beyin relaksasyonu ve serum elektrolitleri değerlendirilmiştir. Beyin relaksasyonunun her iki grupta istatistiksel olarak benzer olduğu sonucuna varılmıştır.²¹⁸ Yaptığımız çalışmada bu çalışmalardan farklı olarak osmotik ajanlar 2.5 ml/kg miktarında uygulanmış ve gruplar arasında beyin relaksasyonu dura açılmasını takiben, 2. saat ve 3. saatte karşılaştırılmıştır. Dura açılmasını takiben, 2. saat ve 3. saatlerinde Hipertonik Salin veya Mannitol uygulanan gruplarda beyin relaksasyonlarının birbirine benzer oldukları ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Elde ettiğimiz veriler ve daha önceden yapılan çalışmalar her iki solüsyonun da beyin relaksasyonu açısından benzer etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu solüsyonların temel amacı beyin relaksasyonu olduğundan bu sonuç oldukça büyük bir önem arz etmektedir. Bu verilere göre her iki solüsyonun da supratentorial tümör cerrahisinde güvenle kullanılabileceği sonucuna varabiliriz.

Cerrahi işlem sırasında hastanın vital bulguları, yani kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı, vücut sıcaklığı ve oksijen saturasyonu gibi hayati parametrelerin izlenmesi, hastanın durumunun değerlendirilmesi ve cerrahi sürecin güvenliğinin sağlanması açısından kritik bir öneme sahiptir. Vital bulguların, cerrahi süreçte kullanılan farmakolojik ajanlarla nasıl etkilendiği ve hastanın genel sağlık durumuna nasıl yansıdığı önemli bir araştırma konusudur. Ancak, literatürde %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salinin supratentorial tümör cerrahisi sırasında hastanın vital bulguları üzerindeki etkileri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle, nörocerrahi prosedürlerinde kullanılan bu iki ajanın vital bulgular üzerindeki etkilerinin daha detaylı bir şekilde incelenmesi önemlidir. Gemma ve arkadaşların yaptığı çalışma supratentorial cerrahi sırasında %7,5'lik Hipertonik Salin ve %20'lik Mannitolü karşılaştıran ilk çalışmalardan

biridir. Bu çalışmada iki solüsyonun kullanımı ile vital bulgularda önemli bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır.²¹³ Gayatri ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kraniyotomi yapılan hastalarda %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salin infüzyonuna yanıt olarak sol ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonu transözofageal ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada her iki solüsyonla da kardiyak fonksiyonların benzer şekilde etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca iki grupta vital bulgular da benzer olarak saptanmıştır. ²¹⁰ Ali ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da supratentorial tümör cerrahisi uygulanan hastalarda Mannitol ve Hipertonik Salin kullanılan hastaların vital bulgularının benzer olduğu gösterilmiştir.³ Yaptığımız çalışmada preoperatif dönemden başlayarak infüzyon sonrası 3. saate kadar hastaların vital bulguları düzenli aralıklarla ölçülerek gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, ortalama arter basıncı ve kalp atım hızı açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiş olup elde ettiğimiz sonuçlar literatür ile benzer bulunmuştur.

Uygulanan cerrahi işlemin ve anestezi yöntemlerinin hemodinamik etkileri ve hastanın dolaşım sistemi üzerindeki yanıtları da cerrahi süreçte kritik bir rol oynamaktadır. Hipertonik Salin ve Mannitol solüsyonlarının kullanımı sırasında sıvı dengesinin korunması oldukça önemlidir. Bu bağlamda ekibin, hastanın idrar çıkışı ve alınan sıvı miktarını yakından izlemesi ve hastanın sıvı dengesini düzenlemesi önemlidir.²¹⁰ Son yıllarda, invaziv olmayan ve güvenilir bir şekilde hemodinamik durumu değerlendiren tekniklerin kullanımı artmıştır. Hastadaki volüm durumunu ve dolaşım sistemini değerlendirmede kullanılan PVI (pleth variability index) ve PPV (pulse pressure variation) gibi indeksler oldukça değerli araçlar olarak dikkati çekmektedir.²¹¹ Non-invaziv bir ölçüm olan PVI, periferik perfüzyon durumunu değerlendirmek için nabız oksimetrisi sinyalinden elde edilir. PPV ise, hastanın solunum döngüsüne bağlı olarak nabız basıncındaki değişkenlikleri ölçer ve bu değişkenlikler dolaşım volümü değişiklikleriyle ilişkilendirir. Supratentorial cerrahi uygulanan hastalarda Hipertonik Salin ile Mannitol kullanımının PVI ve PPV üzerine etkilerini bir arada değerlendiren bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Huang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serebral hasarı olan hastalarda Hipertonik Salin kullanılarak PVI değerleri izlenmiştir. Çalışma sonucunda Hipertonik Salin kullanımı ile birlikte PVI'nın hızlı bir şekilde düşüş gösterdiği saptanmıştır.²¹² Ali ve arkadaşlarının çalışmasında ise supratentorial tümör

cerrahisi uygulanan hastalarda Mannitol ve Hipertonik Salin uygulamalarının PPV üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda özellikle 30. ve 45. dakikada Hipertonik Salin kullanılan grupta PPV değerlerinin Mannitol uygulanan gruba göre istatistiksel olarak düşük olduğu sonucuna varılmıştır.³ PPV değerlerinin Mannitol grubunda yüksek olması idrar miktarındaki fazlalığa bağlanmıştır. Arimanickam ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Mannitol infüzyonu sonrası PPV değerleri ile sıvı açığı değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sıvı açığı arttıkça PPV değerlerinin yükseldiği saptanmıştır.²¹³ Shalini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada PPV değerinin kraniyal cerrahi uygulanan hastalarda hemodinami takibi için güvenilir bir yöntem olduğu ve sıvı açığını takiben hızlı bir şekilde yükseldiği gösterilmiştir.²¹⁴ Lu ve arkadaşları da hem PVI'nın hem de PPV'nin hemodinami takibi için güvenli olduğunu ve yüksek PPV ve PVI değerlerinin sıvı ihtiyacını gösterdiğini belirtmişlerdir.²¹⁵ Yaptığımız çalışmada preoperatif dönemden başlayarak infüzyon bitiminden 3. saate kadar belirli aralıklarla PVI ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümlerde infüzyon öncesinde anlamlı bir fark gözlenmezken infüzyon başlangıcından itibaren Hipertonik Salin grubunda saptanan PVI değerlerinin Mannitol grubuna ait değerlere göre daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Aynı şekilde arteriyel kanül girildikten sonra kaydedilen PPV değerlerinin de Hipertonik Salin uygulanan grupta Mannitol uygulanan gruba göre yüksek olduğu, ancak sadece 30. dakika ile 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla elde ettiğimiz verilere göre hem PPV hem de PVI değerleri Hipertonik Salin uygulanan hastalarda Mannitol uygulanan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Buna rağmen her iki grupta da izlenen PPV ve PVI değerlerinin <%13 olması iyi bir sıvı yönetiminin yapıldığının bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Bu sonuç daha önceden yapılan diğer çalışmalar ile çelişmektedir. Çalışmamızda, Hipertonik Salin ile karşılaştırıldığında Mannitol uygulanan hastalarda gözlenen aşırı diürezin yani yüksek idrar debisinin volüm desteği ile kapatılmaya çalışılmış olmasının PPV ve PVI değerlerinin daha düşük saptanmasına neden olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salinin idrar miktarı ve verilen sıvı miktarı üzerine olan etkilerine yönelik kapsamlı çalışmaların eksikliği göze çarpmaktadır. De vivo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada supratentorial cerrahilerde Mannitol ve Hipertonik Salin solüsyonlarının etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Mannitol kullanılan hastalarda diürezin belirgin bir şekilde arttığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı

olmadığı gösterilmiştir.¹⁷⁴ Sokhal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada supratentorial tümör cerrahisinde kullanılan Mannitolün idrar çıkışını artırdığı gösterilmiştir. Bu artış Hipertonik Salin solüsyonuna göre daha yüksek bulunmuştur.²¹⁶ Ali ve arkadaşlarının çalışmasında da Mannitol ile idrar çıkışının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.³ Aynı sonuçlar Rozet ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir.²¹⁷ Çalışmamızda özellikle infüzyonun bitiminden 60. dakika sonra Mannitol uygulanan hastaların idrar miktarları ve verilen sıvı miktarlarının giderek arttığı tespit edilmiştir. Bu durum Mannitolün diüretik etkisinden kaynaklanmaktadır.²¹⁸ Hipertonik Salin solüsyonları ise idrar çıkışını artırmakla birlikte aynı zamanda volüm genişletici olarak da kullanılmaktadır, bu nedenle Mannitol kadar idrar çıkışını artırmamaktadır.²¹⁹ Bu veriler Mannitol kullanılan hastalarda idrar çıkışının ve sıvı replasman miktarının daha yüksek olmasını açıklamaktadır.

Supratentorial cerrahi sırasında kullanılan Hipertonik Salin ve Mannitol solüsyonlarının kullanımı, beyin dokusundaki basınç artışı ve ödem gibi komplikasyonları en aza indirmeyi amaçlamaktadır. Ancak, beyin tümör cerrahisinde kullanılan bu ajanların, elektrolit dengesi üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Özellikle sodyum, vücut için kritik bir elektrolit olup normal sinir ve kas fonksiyonları için önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, beyin cerrahisinde kullanılan %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salinin sodyum seviyeleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek önemlidir. Yaklaşık 60 yıldır beyin ödeminde osmotik bir ajan olarak kullanılan Mannitolun serum sodyumunu düşürücü etkisi iyi bilinmektedir.¹⁹³ İzotonik salin solüsyonları çok uzun süredir uygulansa da Hipertonik Salin solüsyonlarının klinikte kullanımı yaklaşık doksanlı yılların sonlarına denk gelmektedir.²²⁰ Hipertonik Salin kullanımıyla birlikte sodyum ve serum osmolalite değerlerinin arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir.²²¹ Hipertonik Salin kullanımında sodyum değerlerinin yükselme eğiliminde olması bu verileri desteklemektedir. Ali ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, Mannitol uygulaması ile serum sodyum seviyesinin düştüğü, Hipertonik Salin uygulanan hastalarda ise yükseliş eğiliminde olduğu ancak her iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı gösterilmiştir.³ Gemma ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada supratentorial cerrahi sırasında kullanılan Hipertonik Salin solüsyonu ile serum sodyum seviyesinin arttığı, Mannitol ile serum sodyum seviyesinin azaldığı gösterilmiştir.²²² De vivo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da serum sodyum değerinin Mannitol

kullanılan grupta düşüş gösterdiği ancak Hipertonik Salin ile sodyum seviyelerinin korunduğu belirtilmiştir.¹⁷⁴ Rozet ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde Hipertonik Salin kullanılan hastalarda serum sodyum düzeylerinin yükseliş eğiliminde olduğu saptanmıştır.²¹⁷ Yaptığımız çalışmada Mannitol uygulanan grupta sodyum değerlerinde azalma, Hipertonik Salin grubunda ise artma eğilimi olduğu tespit edilmiştir. İnfüzyon bitiminden 60 dk ve 3 Saat sonra Hipertonik Salin grubunda serum Na'u daha yüksek tespit edilmesine rağmen her iki grupta da serum Na değerlerinin normal sınırlar içerisinde seyrettiği gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sodyum değerinin yüksek olduğu hastalarda Hipertonik Saline kıyasla Mannitolün ilk seçenek olarak değerlendirilmesi önerilebilir.

Potasyum, sinir ve kas fonksiyonları için önemli rol oynayan bir elektrolittir. Beyin cerrahisi geçiren hastalarda, potasyum seviyelerinin düzenlenmesi ve denge içinde tutulması önemlidir, çünkü anormal potasyum seviyeleri ciddi nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Kalsiyum da sinir iletimi, kas fonksiyonu ve diğer biyolojik süreçlerde aktif rol oynamaktadır. Bu nedenle, beyin cerrahisinde kullanılan %20 Mannitol ve %3 Hipertonik Salinin kalsiyum seviyeleri üzerindeki etkileri, hastaların sağlığını ve postoperatif iyileşme sürecini etkileyebilecek önemli bir parametredir. Supratentorial cerrahi sırasında Mannitol ve Hipertonik Salin solüsyon kullanımında serum potasyum ve kalsiyum düzeylerini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Mannitol kullanımında hem hipokalemi hem de hiperkalemi bildiren çalışmalar mevcuttur.^{159,160} Mannitolün bu etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir.²²² De vivo ve arkadaşları, supratentorial cerrahi hastalarında Hipertonik Salin ve Mannitol uygulamalarının potasyum değerlerinde düşüşe eden olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁷⁴ Gemma ve arkadaşları ise her iki solüsyonun serum potasyum değerlerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadıklarının bildirmişlerdir.²²² Rozet ve arkadaşları, Mannitol ve Hipertonik Salin ile serum potasyum düzeyinde öncelikle ani bir düşme gözlendiğini (Hipertonik Salin grubunda istatistiksel olarak daha fazla) ardından potasyumda yükselme tespit ettiklerini bildirmişlerdir.²¹⁷ Ogden ve arkadaşları da kanıyotomilerde Hipertonik Salin solüsyonunun hipokalemi ve hipokalsemiye neden olduğunu belirtmişlerdir.²²³ Bu çalışmaların aksine çalışmamızda 2. saatteki ölçüm dışında (Hipertonik Salin grubunda potasyum değeri Mannitol uygulanan gruba göre daha yüksek) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Bu sonuç, her iki grupta da izotonik NaCl'e göre Laktatlı Ringer ağırlıklı sıvı tedavisi uygulamasının sonucu olabilir.

Çalışmamızda kalsiyum değerlerinin ilk 2 saatte gruplarda benzer olduğu, 3. saatte Mannitol uygulanan grupta Hipertonik Salin grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır, ancak normal serum değerleri içinde olan bu artış klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Hipertonik Salin kullanımı hipokalsemiye de neden olmaktadır. Ancak oluşan bu hipokalsemi dirençli değildir ve tedaviye yanıt verir. Hipokalsemi ve hipokalseminin metabolik asidoza yanıt olarak böbreğin bikarbonatı tutmasına sekonder potasyum ve kalsiyumun atılması sonucu olduğu kabul edilmektedir.²²³

Mannitol ve Hipertonik Salin solüsyonunun, böbrek fonksiyonları üzerindeki etkileri de dikkate alınmalıdır. Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan parametreler arasında böbrek üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri bulunmaktadır. Mannitol uzun yıllardır kullanılan bir ajan olduğundan böbrek üzerine etkileri daha iyi bilinmektedir ve akut böbrek yetmezliğine neden olabileceği bilinmektedir.²²⁴ Bu nedenle Mannitol kullanımlarında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir.²²⁵ Son yıllarda yapılan çalışmalarda Hipertonik Salin kullanımında da böbrek fonksiyonlarına dikkat edilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır.²²⁶ Literatür tarandığında Mannitol ve Hipertonik Salin uygulamasını karşılaştıran çalışmalarda özellikle böbrek fonksiyonlarının genellikle değerlendirilmediği görülmüştür. Narayan ve arkadaşları, travmatik beyin hasarı bulunan hastalarda kombine Mannitol ve Hipertonik Salin ile tek başına uygulanan Hipertonik Salinin böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada Mannitol uygulanan grupta ortalama kreatinin değeri yaklaşık 6 µmol/L daha yüksek bulunmuş olsa da (kombine grup 82± 47 µmol/L, hipertonik salin 76±23 µmol/L) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, böbrek fonksiyonlarının korunduğunu belirtmişlerdir.²²⁷ Froelich ve arkadaşları da yine travmatik beyin hasarlı hastalarda Hipertonik Salin uygulamasında anlamlı bir BUN ve kreatinin yüksekliği gözlenmemişlerdir, ancak hipernatremi durumunda BUN ve kreatinin seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirtmişler ve hipernatremi gelişen hastaların böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesini önermişlerdir.²²⁶ Yaptığımız çalışmada BUN ve kreatinin değerleri, preoperatif ve postoperatif dönemde karşılaştırılmış ve BUN değerlerinin iki grup arasında fark göstermediği saptanmıştır.

Kreatinin değerlerinin postoperatif dönemde her iki grupta da preoperatif değerlerden daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Serum osmolaritesi, kandaki  z zen parçacıkların yoğunluğunu belirleyen önemli bir biyokimyasal parametredir. Beyin cerrahisi sırasında kullanılan farmakolojik ajanların serum osmolaritesi üzerindeki etkileri, beyin dokusunda osmotik dengeyi etkileyebilir ve potansiyel olarak istenmeyen komplikasyonlara yol açabilir. Özellikle, beyin dokusundaki osmotik dengenin değişimi, beyin hücreleri ve sinir dokusu üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Serum osmolaritesi sodyum, böbrek üre azotu ve glukoz değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır.¹¹⁷ Gemma ve arkadaşları supratentorial cerrahi geçiren hastalarda Hipertonik Salin ve Mannitol ile serum osmolaritesinin her iki tedavide de arttığını, artışın Hipertonik Salin ile daha fazla olduğunu göstermişlerdir.²²² .De vivo ve arkadaşlarının çalışmalarında da postoperatif dönemde serum osmolaritesi Hipertonik Salin kullanılan hastalarda anlamlı olarak artarken, Mannitol kullanılan hastalarda değişmeden kalmıştır.¹⁷⁴ Rozet ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum osmolaritesi Hipertonik Salin uygulanan hastalarda Mannitol uygulanan hastalara göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur.²¹⁷ çalışmamızda serum osmolaritesi preoperatif ve postoperatif dönemde karşılaştırılmış, Mannitol grubunda postoperatif dönemde serum osmolaritesi değişmez iken Hipertonik Salin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı seviyede yükseldiği tespit edilmiştir. Her ne kadar Hipertonik Salin ile osmolaritede artış olsa da normal değerler olan 275-295 mOsm sınırları içerisinde olduğu dikkati çekmiştir. Bu sonuç da idame sıvısı olarak çoğunlukla Laktatlı Ringerin uygulanmasına ve diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha düşük miktarda (2.5 ml/kg) Hipertonik Salin uygulamamıza bağlı olabilir. Elde ettiğimiz bu sonuç osmolaritenin hesaplanma yöntemiyle direkt olarak ilişkilidir, çünkü sodyumu artıran durumlarda serum osmolaritesi de artmaktadır. Bu nedenle Hipertonik Salin kullanılan hastalarda serum sodyum seviyelerinin ve serum osmolaritesinin yükselmesi beklenen bir bulgudur.¹¹⁷ Serum sodyumu ve osmolaritesi yüksek olan hastalarda ilk seçenek olarak Mannitol solüsyonunun tercih edilmesi önerilmektedir.

Postoperatif hastanede yatış süresi, supratentorial tümör cerrahisi sonrası hasta bakımının önemli bir ölçütüdür. Kısa hastanede yatış süreleri, hastanın daha hızlı bir şekilde normal yaşamına dönmesini ve cerrahi maliyetlerin azaltılmasını sağlayabilir. Bu nedenle, cerrahi prosedürün sonucuna ve cerrahi yöntemde kullanılan farmakolojik

ajanların etkilerine bağı olarak hastane yatış sürelerinin kısaltılması arzu edilen bir sonuçtur. Literatürde %20 Mannitol ve % 3 Hipertonik Salinin postoperatif hastane yatış süreleri üzerine etkileri hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Sokhal ve arkadaşları supratentorial tümör cerrahilerinde Mannitol ve Hipertonik Salin solüsyonlarının kullanımını karşılaştırmışlardır ve her iki solüsyonun kullanımında benzer hastanede yatış sürelerinin olduğunu bildirmişlerdir. ²¹⁶ Ali ve arkadaşları da supratentorial tümör cerrahisi geçiren hastalarda Mannitol ve Hipertonik Salin ile hastane yatış süreleri ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından gruplar arasında bir fark gözlemlememişlerdir..³ Bizim çalışmamızda ortalama yoğun bakım yatış süresinin $3,7\pm2,8$ gün, ortalama hastane yatış süresinin ise $7,5\pm5,3$ gün olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Her iki solüsyonun da taburculuk sürelerinin birbirine yakın olması Hipertonik Salin solüsyonunun yıllardır güvenle kullanılan Mannitole güvenli bir alternatif olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları bulunmaktadır:

- 1- Dural gerginlik ve beyin ödemi cerrahi ekip tarafından beyin relaksasyon skoru ile belirlenmiştir ve peroperatif intraoperatif KİB ölçümü yapılmamıştır.
- 2- Hastalarımızın intraoperatif ve postoperatif laktat düzeyleri takibi yapılmamıştır.
- 2- Çalışmaya aldığımız hastalarda preoperatif GKS(Glaskow Koma Skoru) değeri kaydedilmiş olup, postoperatif GKS değerlendirilmesi yapılmamıştır.
- 4- Hastaların postoperatif yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri kaydedilmiş olmasına rağmen,oluşan postoperatif komplikasyonlar not edilmemiştir.
- 5- Çalışmaya alınan hastaların preoperatif dönemde hiperosmolar solusyon kullanıp kullanmadığı dikkate alınmamıştır.
- 6- Sıvı açığı ve/veya sıvı yanıtı değerlendirilmesinde CVP (santral venöz basınç) monitörizasyonu kullanılmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Supratentorial tümör cerrahisinde Mannitol ve Hipertonik salin solüsyonlarının etkin bir beyin relaksasyonu sağladığı (beyin ödeminin azaltılması ve intrakraniyal basıncın düşürülmesi), kardiyovasküler sistem ve hemodinamik değişiklikler üzerine etkisinin olmadığı, Mannitol grubunda özellikle diürezle birlikte uygulanan sıvı tedavisinin PPV ve PVI'da azalmaya neden olduğu, kan gazları, serum elektrolitleri, BUN, Cr, osmolarite düzeylerinde ciddi değişikliklere neden olmadıkları, Hipertonik Salin kullanımının normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte serum sodyum düzeylerinde ve osmolaritede bir artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır. Mannitol ve Hipertonik Salin kullanımlarının supratentorial tümör cerrahisinde güvenli ve etkin farmakolojik ajanlar olduğu, cerrahi işlem sırasında beyin relaksasyonu sağlamada ve hemodinamik stabiliteyi iyileştirmede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Verilerimiz, intrakraniyal cerrahide özellikle çoklu dozlara ihtiyaç duyulduğunda artan diürez dikkate alındığında Mannitole bir alternatif olarak Hipertonik Salin solüsyonun kullanılabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. **Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al.** The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*. **2016**;131:803-820.
2. **Gupta AK, Gupta AK, Gelb AW.** *Essentials of neuroanesthesia and neurointensive care*. Elsevier Saunders; **2008**.
3. **Ali A, Tetik A, Sabanci PA, et al.** Comparison of 3% hypertonic saline and 20% mannitol for reducing intracranial pressure in patients undergoing supratentorial brain tumor surgery: a randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. **2018**;30(2):171-178.
4. **Prabhakar H, Singh GP, Anand V, Kalaivani M.** Mannitol versus hypertonic saline for brain relaxation in patients undergoing craniotomy. *Sao Paulo Medical Journal*. **2015**;133:166-167.
5. **Cottrell JE, Young WL.** *Cottrell and Young's neuroanesthesia*. Elsevier Health Sciences; **2016**.
6. **Hinson HE, Stein D, Sheth KN.** Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *Journal of intensive care medicine*. **2013**;28(1):3-11.
7. **Kheirbek T, Pascual JL.** Hypertonic saline for the treatment of intracranial hypertension. *Current neurology and neuroscience reports*. **2014**;14:1-6.
8. **Surani S, Lockwood G, Macias MY, Guntupalli B, Varon J.** Hypertonic saline in elevated intracranial pressure: Past, present, and future. *Journal of intensive care medicine*. **2015**;30(1):8-12.
9. **White H, Cook D, Venkatesh B.** The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesthesia & Analgesia*. **2006**;102(6):1836-1846.
10. **Thongrong C, Kong N, Govindarajan B, Allen D, Mendel E, Bergese SD.** Current purpose and practice of hypertonic saline in neurosurgery: a review of the literature. *World neurosurgery*. **2014**;82(6):1307-1318.
11. **Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, DeSantis SM.** High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*. **2013**;41(5):1353-1360.
12. **Wu C-T, Chen L-C, Kuo C-P, et al.** A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesthesia & Analgesia*. **2010**;110(3):903-907.
13. **Quastel JH, Wheatley AHM.** Oxidations by the brain. *Biochemical Journal*. **1932**;26(3):725.
14. **Schoenemann PT.** Evolution of the size and functional areas of the human brain. *Annu Rev Anthropol*. **2006**;35:379-406.
15. **Seymour RS, Bosiocic V, Snelling EP.** Fossil skulls reveal that blood flow rate to the brain increased faster than brain volume during human evolution. *Royal Society Open Science*. **2016**;3(8):160305.
16. **Bélanger M, Allaman I, Magistretti PJ.** Brain energy metabolism: focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation. *Cell metabolism*. **2011**;14(6):724-738.
17. **Rostrup E, Knudsen GM, Law I, Holm S, Larsson HBW, Paulson OB.** The relationship between cerebral blood flow and volume in humans. *Neuroimage*. **2005**;24(1):1-11.
18. **Satterthwaite TD, Shinohara RT, Wolf DH, et al.** Impact of puberty on the evolution of cerebral perfusion during adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **2014**;111(23):8643-8648.
19. **Velly L, Bruder N.** Cerebral metabolism and function. *Metabolic Disorders and Critically Ill Patients: From Pathophysiology to Treatment*. **2018**:285-300.

20. **Paulson OB.** Blood–brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow. *European Neuropsychopharmacology*. **2002**;12(6):495-501.
21. **Lassen NA.** Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiological reviews*. **1959**;39(2):183-238.
22. **Numan T, Bain AR, Hoiland RL, Smirl JD, Lewis NC, Ainslie PN.** Static autoregulation in humans: a review and reanalysis. *Medical engineering & physics*. **2014**;36(11):1487-1495.
23. **Tan CO.** Defining the characteristic relationship between arterial pressure and cerebral flow. *Journal of applied physiology*. **2012**;113(8):1194-1200.
24. **Tzeng Y-C, Ainslie PN.** Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *European journal of applied physiology*. **2014**;114:545-559.
25. **Hori D, Nomura Y, Ono M, et al.** Optimal blood pressure during cardiopulmonary bypass defined by cerebral autoregulation monitoring. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. **2017**;154(5):1590-1598.
26. **Goswami D, McLeod K, Leonard S, et al.** Static cerebrovascular pressure autoregulation remains intact during deep hypothermia. *Pediatric Anesthesia*. **2017**;27(9):911-917.
27. **Edvinsson L.** Neurogenic control of cerebral circulation. 1987.
28. **Traystman RJ, Rapela CE.** Effect of sympathetic nerve stimulation on cerebral and cephalic blood flow in dogs. *Circulation Research*. **1975**;36(5):620-630.
29. **Edvinsson L, Owman C.** Pharmacological characterization of adrenergic alpha and beta receptors mediating the vasomotor responses of cerebral arteries *in vitro*. *Circulation Research*. **1974**;35(6):835-849.
30. **Ainslie PN, Brassard P.** Why is the neural control of cerebral autoregulation so controversial? *F1000prime reports*. **2014**;6.
31. **van Lieshout JJ, Secher NH.** Point: Counterpoint: Sympathetic activity does/does not influence cerebral blood flow. *Journal of Applied Physiology*. **2008**;105(4):1364-1366.
32. **Lok J, Gupta P, Guo S, et al.** Cell–cell signaling in the neurovascular unit. *Neurochemical research*. **2007**;32:2032-2045.
33. **Brayden JE, Earley S, Nelson MT, Reading S.** Transient receptor potential (TRP) channels, vascular tone and autoregulation of cerebral blood flow. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. **2008**;35(9):1116-1120.
34. **Zechariah A, Welsh DG.** Connecting TRP Channels and Cerebrovascular Diseases. In: *TRP Channels as Therapeutic Targets*. Elsevier; **2015**:263-277.
35. **Longden TA, Hill-Eubanks DC, Nelson MT.** Ion channel networks in the control of cerebral blood flow. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. **2016**;36(3):492-512.
36. **Dragovich MA, Chester D, Fu BM, et al.** Mechanotransduction of the endothelial glycocalyx mediates nitric oxide production through activation of TRP channels. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. **2016**;311(6):C846-C853.
37. **Tanaka K, Gotoh F, Gomi S, et al.** Inhibition of nitric oxide synthesis induces a significant reduction in local cerebral blood flow in the rat. *Neuroscience letters*. **1991**;127(1):129-132.
38. **Greenberg RS, Helfaer MA, Kirsch JR, MooRe LE, Traystman RJ.** Nitric oxide synthase inhibition with NG-mono-methyl-L-arginine reversibly decreases cerebral blood flow in piglets. *Critical care medicine*. **1994**;22(3):384-392.
39. **McPherson RW, Kirsch JR, Tobin JR, Ghaly RF, Traystman RJ.** Cerebral blood flow in primates is increased by isoflurane over time and is decreased by nitric oxide synthase inhibition. *Anesthesiology*. **1994**;80(6):1320-1327.

40. Joshi S, Young WL, Duong DH, et al. Intracarotid infusion of the nitric oxide synthase inhibitor, L-NMMA, modestly decreases cerebral blood flow in human subjects. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. **2000**;93(3):699-707.
41. White RP, Deane C, Vallance P, Markus HS. Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia. *Stroke*. **1998**;29(2):467-472.
42. Moncada S, Gryglewski RJ, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*. **1976**;263(5579):663-665.
43. Koehler RC, Gebremedhin D, Harder DR. Role of astrocytes in cerebrovascular regulation. *Journal of applied physiology*. **2006**;100(1):307-317.
44. Tzeng YC, Chan GSH, Willie CK, Ainslie PN. Determinants of human cerebral pressure–flow velocity relationships: new insights from vascular modelling and Ca²⁺ channel blockade. *The Journal of physiology*. **2011**;589(13):3263-3274.
45. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. **2006**;291(4):H1856-H1861.
46. Faraci FM, Breese KR. Nitric oxide mediates vasodilatation in response to activation of N-methyl-D-aspartate receptors in brain. *Circulation research*. **1993**;72(2):476-480.
47. Iliff JJ, D'Ambrosio R, Ngai AC, Winn HR. Adenosine receptors mediate glutamate-evoked arteriolar dilation in the rat cerebral cortex. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. **2003**;284(5):H1631-H1637.
48. Dirnagl U, Niwa K, Lindauer U, Villringer A. Coupling of cerebral blood flow to neuronal activation: role of adenosine and nitric oxide. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. **1994**;267(1):H296-H301.
49. Lecrux C, Toussay X, Kocharyan A, et al. Pyramidal neurons are “neurogenic hubs” in the neurovascular coupling response to whisker stimulation. *Journal of Neuroscience*. **2011**;31(27):9836-9847.
50. Niwa K, Araki E, Morham SG, Ross ME, Iadecola C. Cyclooxygenase-2 contributes to functional hyperemia in whisker-barrel cortex. *Journal of Neuroscience*. **2000**;20(2):763-770.
51. Cauli B, Tong X-K, Rancillac A, et al. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. *Journal of Neuroscience*. **2004**;24(41):8940-8949.
52. Peng X, Carhuapoma JR, Bhardwaj A, et al. Suppression of cortical functional hyperemia to vibrissal stimulation in the rat by epoxide synthase inhibitors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. **2002**;283(5):H2029-H2037.
53. Higashimori H, Blanco VM, Tuniki VR, Falck JR, Filosa JA. Role of epoxyeicosatrienoic acids as autocrine metabolites in glutamate-mediated K⁺ signaling in perivascular astrocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. **2010**;299(5):C1068-C1078.
54. Filosa JA, Bonev AD, Straub SV, et al. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nature neuroscience*. **2006**;9(11):1397-1403.
55. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EMC. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *Journal of the American Heart Association*. **2014**;3(3):e000787.
56. Berwick J, Johnston D, Jones M, et al. Fine detail of neurovascular coupling revealed by spatiotemporal analysis of the hemodynamic response to single whisker stimulation in rat barrel cortex. *Journal of neurophysiology*. **2008**;99(2):787-798.

57. **Moore LE, Kirsch JR, Helfaer MA, Greenberg RS, Traystman RJ.** Hypercapnic blood flow reactivity not increased by alpha-blockade or cordotomy in piglets. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. **1992**;262(6):H1884-H1890.
58. **McPherson RW, Kirsch JR, Ghaly RF, Traystman RJ.** Effect of nitric oxide synthase inhibition on the cerebral vascular response to hypercapnia in primates. *Stroke*. **1995**;26(4):682-687.
59. **Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Patterson Jr JL.** Local mechanism of CO₂ action of cat pial arterioles. *Stroke*. **1977**;8(2):226-229.
60. **Boedtkjer E.** Acid-base regulation and sensing: Accelerators and brakes in metabolic regulation of cerebrovascular tone. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. **2018**;38(4):588-602.
61. **Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, et al.** Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *The Journal of physiology*. **2012**;590(14):3261-3275.
62. **Tameem A, Krovvidi H.** Cerebral physiology. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. **2013**;13(4):113-118.
63. **Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Wittman JCM, Breteler MMB.** Transcranial Doppler hemodynamic parameters and risk of stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. **2007**;38(9):2453-2458.
64. **Oshima T, Karasawa F, Okazaki Y, Wada H, Satoh T.** Effects of sevoflurane on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen in human beings: a comparison with isoflurane. *European journal of anaesthesiology*. **2003**;20(7):543-547.
65. **Kadoi Y, Kawauchi CH, Ide M, Saito S, Mizutani A.** Differential increases in blood flow velocity in the middle cerebral artery after tourniquet deflation during sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. *Anaesthesia and intensive care*. **2009**;37(4):598-603.
66. **Schlünzen L, Cold GE, Rasmussen M, Vafaee MS.** Effects of dose-dependent levels of isoflurane on cerebral blood flow in healthy subjects studied using positron emission tomography. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. **2006**;50(3):306-312.
67. **Schlünzen L, Vafaee MS, Cold GE, Rasmussen M, Nielsen JF, Gjedde A.** Effects of subanaesthetic and anaesthetic doses of sevoflurane on regional cerebral blood flow in healthy volunteers. A positron emission tomographic study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. **2004**;48(10):1268-1276.
68. **Fairgrieve R, Rowney DA, Karsli C, Bissonnette B.** The effect of sevoflurane on cerebral blood flow velocity in children. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. **2003**;47(10):1226-1230.
69. **Lorenz IH, Kolbitsch C, Hörmann C, et al.** Subanesthetic concentration of sevoflurane increases regional cerebral blood flow more, but regional cerebral blood volume less, than subanesthetic concentration of isoflurane in human volunteers. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. **2001**;13(4):288-295.
70. **Matta BF, Mayberg TS, Lam AM.** Direct cerebrovasodilatory effects of halothane, isoflurane, and desflurane during propofol-induced isoelectric electroencephalogram in humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. **1995**;83(5):980-985.
71. **Iida H, Ohata H, Iida M, Watanabe Y, Dohi S.** Isoflurane and sevoflurane induce vasodilation of cerebral vessels via ATP-sensitive K⁺ channel activation. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. **1998**;89(4):954-960.
72. **McPherson RW, Kirsch JR, Moore LE, Traystman RJ.** N^ω-nitro-L-arginine methyl ester prevents cerebral hyperemia by inhaled anesthetics in dogs. *Anesthesia & Analgesia*. **1993**;77(5):891-897.
73. **McPherson RW, Traystman RJ.** Effects of isoflurane on cerebral autoregulation in dogs. *Anesthesiology*. **1988**;69(4):493-499.

74. McCulloch TJ, Visco E, Lam AM. Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. **2000**;93(5):1205-1209.
75. McCulloch TJ, Boesel TW, Lam AM. The effect of hypocapnia on the autoregulation of cerebral blood flow during administration of isoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. **2005**;100(5):1463-1467.
76. Goettel N, Patet C, Rossi A, et al. Monitoring of cerebral blood flow autoregulation in adults undergoing sevoflurane anesthesia: a prospective cohort study of two age groups. *Journal of clinical monitoring and computing*. **2016**;30:255-264.
77. McPherson RW, Derrer SA, Traystman RJ. Changes in cerebral CO₂ responsivity over time during isoflurane anesthesia in the dog. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. **1991**;3(1):12-19.
78. Yip GM, Chen ZW, Edge CJ, et al. A propofol binding site on mammalian GABA_A receptors identified by photolabeling. *Nature chemical biology*. **2013**;9(11):715-720.
79. Jurd R, Arras M, Lambert S, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. **2003**;17(2):250-252.
80. Schlünzen L, Juul N, Hansen KV, Cold GE. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism during propofol anaesthesia in healthy subjects studied with positron emission tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. **2012**;56(2):248-255.
81. Park WK, Lynch C, 3rd, Johns RA. Effects of propofol and thiopental in isolated rat aorta and pulmonary artery. *Anesthesiology*. **1992**;77(5):956-963.
82. Kadoi Y, Kawauchi C, Saito S, Takahashi K. The comparative effects of equipotent Bispectral Index dosages of propofol and sevoflurane on cerebrovascular carbon dioxide reactivity in elderly patients. *Journal of clinical anesthesia*. **2009**;21(3):173-177.
83. Ishiyama T, Kotoda M, Asano N, et al. Effects of hyperventilation on cerebral oxygen saturation estimated using near-infrared spectroscopy: A randomised comparison between propofol and sevoflurane anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. **2016**;33(12):929-935.
84. Ružman T, Šimurina T, Gulam D, Ružman N, Miškulin M. Sevoflurane preserves regional cerebral oxygen saturation better than propofol: Randomized controlled trial. *Journal of clinical anesthesia*. **2017**;36:110-117.
85. Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, et al. Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement Among Patients With Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. **2016**;316(19):1986-1996.
86. Roach GW, Newman MF, Murkin JM, et al. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *Anesthesiology*. **1999**;90(5):1255-1264.
87. Fritz BA, Kalarickal PL, Maybrier HR, et al. Intraoperative Electroencephalogram Suppression Predicts Postoperative Delirium. *Anesthesia and analgesia*. **2016**;122(1):234-242.
88. Cotev S, Shalit MN. Effects on diazepam on cerebral blood flow and oxygen uptake after head injury. *Anesthesiology*. **1975**;43(1):117-122.
89. Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: comparison to diazepam. *Anesthesiology*. **1982**;56(3):172-176.
90. Finelli LA, Landolt HP, Buck A, et al. Functional neuroanatomy of human sleep states after zolpidem and placebo: a H₂¹⁵O-PET study. *Journal of sleep research*. **2000**;9(2):161-173.
91. Roy-Byrne P, Fleishaker J, Arnett C, et al. Effects of acute and chronic alprazolam treatment on cerebral blood flow, memory, sedation, and plasma catecholamines. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. **1993**;8(2):161-169.

92. Veselis R, Reinsel R, Feshchenko V, Beattie B, Erdi Y. Dose related decreases in rCBF in R and L prefrontal cortices (PFC) during memory impairment with midazolam and propofol. *NeuroImage*. 2001;6(13):757.
93. Knudsen L, Cold GE, Holdgård HO, Johansen UT, Jensen S. Effects of flumazenil on cerebral blood flow and oxygen consumption after midazolam anaesthesia for craniotomy. *British journal of anaesthesia*. 1991;67(3):277-280.
94. Forster A, Juge O, Louis M, Nahory A. Effects of a specific benzodiazepine antagonist (RO 15-1788) on cerebral blood flow. *Anesthesia and analgesia*. 1987;66(4):309-313.
95. Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 2005;18(4):412-418.
96. Soliman RN, Hassan AR, Rashwan AM, Omar AM. Prospective, randomized controlled study to assess the role of dexmedetomidine in patients with supratentorial tumors undergoing craniotomy under general anesthesia. *Middle East journal of anaesthesiology*. 2011;21(1):23-33.
97. McPherson RW, Koehler RC, Kirsch JR, Traystman RJ. Intraventricular dexmedetomidine decreases cerebral blood flow during normoxia and hypoxia in dogs. *Anesthesia & Analgesia*. 1997;84(1):139-147.
98. Bonhomme V, Maquet P, Phillips C, et al. The effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in volunteers. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(3):899-909.
99. Drummond JC, Dao AV, Roth DM, et al. Effect of dexmedetomidine on cerebral blood flow velocity, cerebral metabolic rate, and carbon dioxide response in normal humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2008;108(2):225-232.
100. Mikkelsen MLG, Ambrus R, Rasmussen R, et al. The effect of dexmedetomidine on cerebral perfusion and oxygenation in healthy piglets with normal and lowered blood pressure anaesthetized with propofol-remifentanyl total intravenous anaesthesia. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2017;59:1-13.
101. Firestone LL, Gyulai F, Mintun M, Adler LJ, Urso K, Winter PM. Human brain activity response to fentanyl imaged by positron emission tomography. *Anesthesia & Analgesia*. 1996;82(6):1247-1251.
102. Schlaepfer TE, Strain EC, Greenberg BD, et al. Site of opioid action in the human brain: mu and kappa agonists' subjective and cerebral blood flow effects. *American Journal of Psychiatry*. 1998;155(4):470-473.
103. Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, et al. High-dose remifentanyl does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2003;99(4):834-840.
104. Gerlach K, Uhlig T, Hüppe M, et al. Remifentanyl–propofol versus sufentanyl–propofol anaesthesia for supratentorial craniotomy: a randomized trial. *European journal of anaesthesiology*. 2003;20(10):813-820.
105. Chunhua C, Chunhua X, Megumi S, Renyu L. Kappa opioid receptor agonist and brain ischemia. *Translational perioperative and pain medicine*. 2014;1(2):27.
106. Theodore WH, Leiderman D, Gaillard W, Khan I, Reeves P, Lloyd-Hontz K. The effect of naloxone on cerebral blood flow and glucose metabolism in patients with complex partial seizures. *Epilepsy research*. 1993;16(1):51-54.
107. Adams Jr HP, Olinger CP, Barsan WG, et al. A dose-escalation study of large doses of naloxone for treatment of patients with acute cerebral ischemia. *Stroke*. 1986;17(3):404-409.
108. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *Journal of neurosurgery*. 1993;79(4):500-507.

109. **Flamm ES, Young W, Demopoulos HB, DeCrescito V, Tomasula JJ.** Experimental spinal cord injury: treatment with naloxone. *Neurosurgery*. **1982**;10(2):227-231.
110. **Ropper AH.** Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *New England Journal of Medicine*. **2012**;367(8):746-752.
111. **Faul M, Wald MM, Xu L, Coronado VG.** Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths, 2002-2006. **2010**.
112. **Ziai WC, Toung TJK, Bhardwaj A.** Hypertonic saline: first-line therapy for cerebral edema? *Journal of the neurological sciences*. **2007**;261(1-2):157-166.
113. **Mokri B.** The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology*. **2001**;56(12):1746-1748.
114. **Lundberg N.** The saga of the Monro-Kellie doctrine. 1983.
115. **Monro A.** Observations on the structure and functions of the nervous system. Edinburgh: Printed for, and sold by, William Creech, and by T. Cadell, P. Elmsley, J. Murray, and T. In: Longman, London; 1783.
116. **Kellie G.** An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I. *Transactions Medico-Chirurgical Society of Edinburgh*. **1824**;1:84-122.
117. **Fink ME.** Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. **2012**;18(3):640-654.
118. **Klatzo I.** Pathophysiological aspects of brain edema. *Acta Neuropathol*. **1987**;72(3):236-239.
119. **Donkin JJ, Vink R.** Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments. *Current opinion in neurology*. **2010**;23(3):293-299.
120. **Caplan LR.** Etiology, classification, and epidemiology of stroke. *Up-to-Date [database on the Internet] Waltham (MA): UpToDate*. **2016**.
121. **Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V.** Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *The Lancet Neurology*. **2007**;6(3):258-268.
122. **Forsyth LL, Liu-DeRyke X, Parker D, Jr., Rhoney DH.** Role of hypertonic saline for the management of intracranial hypertension after stroke and traumatic brain injury. *Pharmacotherapy*. **2008**;28(4):469-484.
123. **Dj C.** DECRA Trial Investigator; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Decompressive craniectomy in diffuse traumatic brain injury. *N Engl J Med*. **2011**;364:1493-1502.
124. **Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al.** Trial of decompressive craniectomy for traumatic intracranial hypertension. *New England Journal of Medicine*. **2016**;375(12):1119-1130.
125. **Jiang J-Y, Xu W, Li W-P, et al.** Efficacy of standard trauma craniectomy for refractory intracranial hypertension with severe traumatic brain injury: a multicenter, prospective, randomized controlled study. *Journal of neurotrauma*. **2005**;22(6):623-628.
126. **Qiu W, Guo C, Shen H, et al.** Effects of unilateral decompressive craniectomy on patients with unilateral acute post-traumatic brain swelling after severe traumatic brain injury. *Critical care*. **2009**;13:1-7.
127. **Bullock RM.** Management and prognosis of severe traumatic brain injury. Part 1 Guideline for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. **2000**;17:451-553.

128. **Nwachuku EL, Puccio AM, Fetzick A, et al.** Intermittent versus continuous cerebrospinal fluid drainage management in adult severe traumatic brain injury: assessment of intracranial pressure burden. *Neurocritical care*. **2014**;20:49-53.
129. **Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al.** Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocritical care*. **2014**;21:1-26.
130. **Eisenberg HM, Frankowski RF, Contant CF, Marshall LF, Walker MD.** High-dose barbiturate control of elevated intracranial pressure in patients with severe head injury. *Journal of neurosurgery*. **1988**;69(1):15-23.
131. **Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al.** Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *The Lancet Neurology*. **2011**;10(2):131-139.
132. **Hutchison JS, Ward RE, Lacroix J, et al.** Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *New England Journal of Medicine*. **2008**;358(23):2447-2456.
133. **Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, et al.** Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury. *New England Journal of Medicine*. **2015**;373(25):2403-2412.
134. **Weed LH, McKibben PS.** Experimental alteration of brain bulk. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. **1919**;48(4):531-558.
135. **Hinson HE, Stein D, Sheth KN.** Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *J Intensive Care Med*. **2013**;28(1):3-11.
136. **Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A.** Mannitol: a review of its clinical uses. *Continuing education in anaesthesia, critical care & pain*. **2012**;12(2):82-85.
137. **Dennis LJ, Mayer SA.** Diagnosis and management of increased intracranial pressure. *Neurology India*. **2001**;49 Suppl 1:S37-50.
138. **Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF.** The effect of mannitol on cerebral blood flow. *Journal of neurosurgery*. **1986**;64(5):754-759.
139. **Kaufmann AM, Cardoso ER.** Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *Journal of neurosurgery*. **1992**;77(4):584-589.
140. **Nau R.** Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal. *Clinical pharmacokinetics*. **2000**;38:23-40.
141. **Schettini A, Stahurski B, Young HF.** Osmotic and osmotic-loop diuresis in brain surgery: effects on plasma and CSF electrolytes and ion excretion. *Journal of neurosurgery*. **1982**;56(5):679-684.
142. **Lehman LB.** Intracranial pressure monitoring and treatment: a contemporary view. *Annals of Emergency Medicine*. **1990**;19(3):295-303.
143. **Silver P, Nimkoff L, Siddiqi Z, Estrada R, Sagy M.** The effect of mannitol on intracranial pressure in relation to serum osmolality in a cat model of cerebral edema. *Intensive care medicine*. **1996**;22:434-438.
144. **Ravussin P, Abou-Madi M, Archer D, et al.** Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure. *Journal of neurosurgery*. **1988**;69(6):869-876.
145. **Nath F, Galbraith S.** The effect of mannitol on water content of white matter after head injury in man. **1986**.
146. **Artru AA.** Cerebrospinal fluid dynamics. *Clin Neuroanesth Londres: Churchill-Livingstone*. **1998**.
147. **Donato T, Shapira Y, Artru A, Powers K.** Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesthesia & Analgesia*. **1994**;78(1):58-66.

148. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *Journal of neurosurgery*. 1983;59(5):822-828.
149. Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1984;61(4):700-706.
150. Ravussin P, Archer DP, Meyer E, Abou-Madi M, Yamamoto L, Trop D. The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1985;32:506-515.
151. Cote CJ, Greenhow DE, Marshall BE. The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1979;50(1):30-35.
152. Domaingue CM, Nye DH. Hypotensive effect of mannitol administered rapidly. *Anaesthesia and intensive care*. 1985;13(2):134-136.
153. Smith HP, Kelly DL, McWhorter JM, et al. Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *Journal of neurosurgery*. 1986;65(6):820-824.
154. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, Shapiro HM. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *Journal of neurosurgery*. 1978;48(2):169-172.
155. Ünal Y, Yardım RŞ. Nöroanesteziye Mannitolün Yeri. *Van Tıp Dergisi*. 16(2):89-94.
156. McGraw CP, Howard G. Effect of mannitol on increased intracranial pressure. *Neurosurgery*. 1983;13(3):269-271.
157. Knapp JM. Hyperosmolar therapy in the treatment of severe head injury in children: mannitol and hypertonic saline. *AACN Advanced Critical Care*. 2005;16(2):199-211.
158. Arabühl PM, Ballmer PE, Krähenbühl S, Krapf R. Quantification and predictors of plasma volume expansion from mannitol treatment. *Intensive care medicine*. 1997;23:1159-1164.
159. Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, Brown SC. The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Canadian journal of anaesthesia*. 1987;34:442-446.
160. Hirota K, Hara T, Hosoi S, Sasaki Y, Hara Y, Adachi T. Two cases of hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol during craniotomy. *Journal of anaesthesia*. 2005;19:75-77.
161. Sulek C. Intracranial pressure. *Clinical neuroanesthesia, 2nd ed New York: Churchill Livingstone*. 1998:73-123.
162. Dangor AA, Lam AM. Anesthesia for cerebral aneurysm surgery. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1998;9(4):647-659.
163. Härtl R, Bardt TF, Kiening KL, Sarrafzadeh AS, Schneider GH, Unterberg AW. Mannitol decreases ICP but does not improve brain-tissue pO₂ in severely head-injured patients with intracranial hypertension. 1997.
164. Jc D. Cerebral physiology and the effects of anesthetics and techniques. *Anesthesia*. 2000.
165. Berry AJ, Peterson ML. Hyponatremia after mannitol administration in the presence of renal failure. *Anesthesia & Analgesia*. 1981;60(3):165-167.
166. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine*. 1990;69(3):153-159.
167. Kurnik BRC, Weisberg LS, Askenase AD, Kurnik PB. Mannitol stimulates atrial natriuretic peptide release in humans. *American journal of kidney diseases*. 1991;17(1):62-68.

168. Cottrell JE, Robustelli A, Post K, Turndorf H. Furosemide-and mannitol-induced changes in intracranial pressure and serum osmolality and electrolytes. 1977.
169. Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery*. 1999;44(5):1055-1063.
170. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *Journal of neurosurgery*. 2012;116(1):210-221.
171. Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med*. 1998;26(3):440-446.
172. Härtl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta neurochirurgica Supplement*. 1997;70:126-129.
173. Khanna S, Davis D, Peterson B, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2000;28(4):1144-1151.
174. De Vivo P, Del Gaudio A, Ciritella P, Puopolo M, Chiarotti F, Mastronardi E. Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery. *Minerva anesthesiologica*. 2001;67(9):603-611.
175. Freeman N, Welbourne J. Osmotherapy: science and evidence-based practice. *BJA education*. 2018;18(9):284-290.
176. Strandvik GF. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia*. 2009;64(9):990-1003.
177. de Carvalho WB. [Hypertonic solutions for pediatric patients]. *Jornal de pediatria*. 2003;79 Suppl 2:S187-194.
178. Hochwald GM, Wald A, DiMattio J, Malhan C. The effects of serum osmolality on cerebrospinal fluid volume flow. *Life sciences*. 1974;15(7):1309-1316.
179. Shackford SR, Schmoker JD, Zhuang J. The effect of hypertonic resuscitation on pial arteriolar tone after brain injury and shock. *The Journal of trauma*. 1994;37(6):899-908.
180. Finberg L. Dangers to infants caused by changes in osmolal concentration. *Pediatrics*. 1967;40(6):1031-1034.
181. Tyagi R, Donaldson K, Loftus CM, Jallo J. Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurgical review*. 2007;30(4):277-289; discussion 289-290.
182. Joseph B, Aziz H, Snell M, et al. The physiological effects of hyperosmolar resuscitation: 5% vs 3% hypertonic saline. *American journal of surgery*. 2014;208(5):697-702.
183. Gemma M, Cozzi S, Piccoli S, Magrin S, De Vitis A, Cenzato M. Hypertonic saline fluid therapy following brain stem trauma. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996;8(2):137-141.
184. Thompson R, Greaves I. Hypertonic saline--hydroxyethyl starch in trauma resuscitation. *Journal of the Royal Army Medical Corps*. 2006;152(1):6-12.
185. Oliveira RP, Velasco I, Soriano FG, Friedman G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Critical care (London, England)*. 2002;6(5):418-423.
186. Rhind SG, Crnko NT, Baker AJ, et al. Prehospital resuscitation with hypertonic saline-dextran modulates inflammatory, coagulation and endothelial activation marker profiles in severe traumatic brain injured patients. *Journal of neuroinflammation*. 2010;7:5.

187. **Huang LQ, Zhu GF, Deng YY, et al.** Hypertonic saline alleviates cerebral edema by inhibiting microglia-derived TNF- α and IL-1 β -induced Na-K-Cl Cotransporter up-regulation. *Journal of neuroinflammation*. **2014**;11:102.
188. **Choi DW.** Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends in neurosciences*. **1995**;18(2):58-60.
189. **Bereczki D, Mihálka L, Szatmári S, et al.** Mannitol use in acute stroke: case fatality at 30 days and 1 year. *Stroke*. **2003**;34(7):1730-1735.
190. **Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S.** Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke*. **2002**;33(1):136-140.
191. **Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A.** Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. **2006**;34(12):2912-2917.
192. **Tseng MY, Al-Rawi PG, Czosnyka M, et al.** Enhancement of cerebral blood flow using systemic hypertonic saline therapy improves outcome in patients with poor-grade spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*. **2007**;107(2):274-282.
193. **Misra UK, Kalita J, Ranjan P, Mandal SK.** Mannitol in intracerebral hemorrhage: a randomized controlled study. *J Neurol Sci*. **2005**;234(1-2):41-45.
194. **Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD.** Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. **2008**;70(13):1023-1029.
195. **Diringer MN, Zazulia AR.** Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocritical care*. **2004**;1:219-233.
196. **Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P.** Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine*. **1990**;69(3):153-159.
197. **Hartog CS, Kohl M, Reinhart K.** A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesthesia & Analgesia*. **2011**;112(3):635-645.
198. **Temel H, Karsli B.** Sıvı tedavisinde güncel uygulamalar: dün ve bugün. *Akdeniz Tıp Dergisi*. **2020**;6(3):334-340.
199. **Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H.** Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. **2007**;51(3):331-340.
200. **Perel A, Pizov R, Cotev S.** Respiratory variations in the arterial pressure during mechanical ventilation reflect volume status and fluid responsiveness. *Intensive care medicine*. **2014**;40:798-807.
201. **Doherty M, Buggy DJ.** Intraoperative fluids: how much is too much? *British journal of anaesthesia*. **2012**;109(1):69-79.
202. **Malbouisson LMS, Silva JM, Carmona MJC, et al.** A pragmatic multi-center trial of goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery. *BMC anesthesiology*. **2017**;17(1):1-10.
203. **Michard F, Boussat S, Chemla D, et al.** Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2000**;162(1):134-138.
204. **Yang X, Du B.** Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical care*. **2014**;18(6):1-13.
205. **Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, et al.** Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *British journal of anaesthesia*. **2008**;101(2):200-206.

206. **Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G.** Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical monitoring and computing.* **2016**;30:265-274.
207. **Fischer M-O, Lemoine S, Tavernier B, et al.** Individualized fluid management using the Pleth variability index: a randomized clinical trial. *Anesthesiology.* **2020**;133(1):31-40.
208. **Siswojo AS, Wong DM-Y, Phan TD, Kluger R.** Pleth variability index predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated adults during general anesthesia for noncardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia.* **2014**;28(6):1505-1509.
209. **Reddy AT, Janss AJ, Phillips PC, Weiss HL, Packer RJ.** Outcome for children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors treated with surgery, radiation, and chemotherapy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* **2000**;88(9):2189-2193.
210. **Gayatri P, Misra S, Menon G, Arulvelan A, Thulaseedharan JV.** Transesophageal echocardiographic evaluation of left ventricular systolic and diastolic function in response to 20% mannitol and 3% hypertonic saline infusion in neurosurgical patients undergoing craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* **2014**;26(3):187-191.
211. **Nayak P, Singha SK, Khetrapal M, Sharma A.** A Randomised Controlled Study Comparing Pulse Pressure Variation (PPV) and Pleth Variability Index (PVI) for Goal-Directed Fluid Therapy Intraoperatively in Patients Undergoing Intracranial (Supratentorial ICSOLs) Surgeries. *Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care.*30(1):18-25.
212. **Huang S-J, Chang L, Han Y-Y, Lee Y-C, Tu Y-K.** Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surgical neurology.* **2006**;65(6):539-546.
213. **Arimanickam G, Manikandan S.** Correlation of systolic pressure variation, pulse pressure variation and stroke volume variation in different preload conditions following a single dose mannitol infusion in elective neurosurgical patients. *Journal of Neuroanaesthesiology and Critical Care.* **2016**;3(03):219-226.
214. **Shalini C.** A Randomised Controlled trial to compare Pulse Pressure Variance and Central Venous Pressure as guide to intraoperative fluid management in Neurosurgical Patients. **2011**.
215. **Lu W, Dong J, Xu Z, Shen H, Zheng J.** The pleth variability index as an indicator of the central extracellular fluid volume in mechanically ventilated patients after anesthesia induction: comparison with initial distribution volume of glucose. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* **2014**;20:386.
216. **Sokhal N, Rath GP, Chaturvedi A, Singh M, Dash HH.** Comparison of 20% mannitol and 3% hypertonic saline on intracranial pressure and systemic hemodynamics. *Journal of Clinical Neuroscience.* **2017**;42:148-154.
217. **Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, et al.** Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists.* **2007**;107(5):697-704.
218. **Nissenson AR, Weston RE, Kleeman CR.** Mannitol. *Western Journal of Medicine.* **1979**;131(4):277.
219. **Nakayama S-i, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC.** Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circulatory shock.* **1984**;13(2):149-159.
220. **Constable PD.** Hypertonic saline. *The Veterinary clinics of North America Food animal practice.* **1999**;15(3):559-585.
221. **Engberink RHGO, Rorije NMG, van den Born B-JH, Vogt L.** Quantification of nonosmotic sodium storage capacity following acute hypertonic saline infusion in healthy individuals. *Kidney international.* **2017**;91(3):738-745.

222. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, et al. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *Journal of neurosurgical anesthesiology*. **1997**;9(4):329-334.
223. Ogden AT, Mayer SA, Connolly Jr ES. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: the evolving role of hypertonic saline. *Neurosurgery*. **2005**;57(2):207-215.
224. Rabetoy GM, Fredericks MR, Hostettler CF. Where the kidney is concerned, how much mannitol is too much? *Annals of Pharmacotherapy*. **1993**;27(1):25-28.
225. Waskowski J, Pfortmueller CA, Erdoes G, et al. Mannitol for the prevention of peri-operative acute kidney injury: a systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. **2019**;58(1):130-140.
226. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougorets I, Härtl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Critical care medicine*. **2009**;37(4):1433-1441.
227. Narayan SW, Castelino R, Hammond N, Patanwala AE. Effect of mannitol plus hypertonic saline combination versus hypertonic saline monotherapy on acute kidney injury after traumatic brain injury. *Journal of Critical Care*. **2020**;57:220-224.