

DERLEME

REVIEW

**İNMEDE BEYİN ÖDEMİ VE KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI:
TÜRK BEYİN DAMAR HASTALIKLARI DERNEĞİ UZMAN GÖRÜŞÜ**

Levent GÜNGÖR¹, Hadiye ŞİRİN², Tuğçe MENGİ³, Hasan Hüseyin KOZAK⁴, Mine Hayriye SORGUN⁵, Bijen NAZLIEL⁶, Burcu Acar ÇİNLETİ⁷, Şerefınur ÖZTÜRK⁸, Mehmet Yasir PEKTEZEL⁹, DILEK NECIOĞLU ÖRKEN¹⁰, Mehmet Uğur ÇEVİK¹¹, Zehra UYSAL KOCABAŞ¹², Ezgi SEZER ERYILDIZ¹³, Vesile ÖZTÜRK¹⁴, Canan TOGAY IŞIKAY⁵, Mehmet Akif TOPÇUOĞLU⁹, Bilgehan Atılgan ACAR¹⁵, Erdem YAKA¹⁴, Aysel MİLANLIOĞLU¹⁶, Derya TATLISULUOĞLU¹⁷, Nazan YAMAN¹⁸, Ayşe BİNGÖL⁵, Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN⁹, Gökçe GÜRLER⁹, Nilüfer YEŞİLOT¹⁹, Fatma Birsın İNCE²⁰, Leyla DÖŞLÜ²¹, Yasemin DİNÇ²², Mustafa BAKAR²², Ethem Murat ARSAVA⁹, Murat POLAT¹, Nilda TURGUT²³, İpek MİDİ²⁴, Özlem AYKAÇ²⁵, Ufuk CAN²⁶, Turgay DEMİR²⁷, Şebnem BIÇAKÇI²⁷, Mustafa GÖKÇE²⁸, Nazire AFŞAR²⁹, Vedat Ali YÜREKLİ³⁰, Kürşad KUTLUK¹⁴, Ali ÜNAL³¹, Ülgen YALAZ TEKAN³², Zülfikar ARLIER³³, Dilaver KAYA²⁹, Ayşe GÜLER², Hale Zeynep BATUR ÇAĞLAYAN⁶, Özlem KAYIM YILDIZ³⁴, Recep BAYDEMİR³⁵, Hamza GÜLTEKİN³⁶, Babür DORA³¹, Anıl TANBUROĞLU³⁷, Ayça ÖZKUL³⁸, Yasemin GÜRSOY ÖZDEMİR³⁹, Arda YILMAZ⁴⁰, Belgin KOÇER², Baki DOĞAN¹, Erdem GÜRKAŞ⁴¹, Atilla Özcan ÖZDEMİR²⁵, Demet Funda BAŞ⁴², Semih GİRAY⁴³,

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN, ²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR, ³Niğde Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, NİĞDE, ⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, ⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, ⁶Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, ⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, İZMİR, ⁸Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KONYA, ⁹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, ¹⁰Memorial Şişli Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL, ¹¹Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR, ¹²Bingöl Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi, BİNGÖL, ¹³Manisa Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, MANİSA, ¹⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İZMİR, ¹⁵Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SAKARYA, ¹⁶Van Yüzüncü Yıl

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Levent Güngör, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun.

Telefon: 0362 312 19 19

E-posta: ligungor@omu.edu.tr

Geliş Tarihi: 02.07.2021

Kabul Tarihi: 02.08.2021

Tüm yazarlar ORCID ID: Levent Güngör 0000-0002-3016-2137, Hadiye Şirin 0000-0003-0262-3706, Tuğçe Mengi 0000-0002-0639-0957, Hasan Hüseyin Kozak 0000-0001-6904-8545, Mine Hayriye Sorgun 0000-0003-2370-7319, Bijen Nazliel 0000-0002-6148-3814, Burcu Acar Çinleti 0000-0003-3369-6617, Şerefınur Öztürk 0000-0001-8986-155X, Mehmet Yasir Pektezel 0000-0003-1619-2759, Dilek Necioğlu Örken 0000-0002-1118-5309, Mehmet Uğur Çevik 0000-0003-0861-8588, Zehra Uysal Kocabaş 0000-0002-1838-9988, Ezgi Sezer Eryıldız 0000-0002-9653-3009, Vesile Öztürk 0000-0002-9784-6779, Canan Togay Işııkay 0000-0001-6256-9487, Mehmet Akif Topçuoğlu 0000-0002-7267-1431, Bilgehan Atılgan Acar 0000-0003-2001-914X, Erdem Yaka 0000-0002-6644-4240, Aysel Milanlioğlu 0000-0003-2298-9596, Derya Tatlısuluoğlu 0000-0002-4493-4353, Nazan Yaman 0000-0002-4257-9888, Ayşe Bingöl 0000-0001-8011-6641, Müge Yemişçi Özkan 0000-0002-1528-1998, Gökçe Gürler 0000-0003-3073-4438, Nilüfer Yeşilot 0000-0002-9655-9487, Fatma Birsın İnce 0000-0002-6446-4897, Leyla Döşlü 0000-0001-9169-9942, Yasemin Dinç 0000-0003-0342-5939, Mustafa Bakar 0000-0001-5229-0001, Ethem Murat Arsaava 0000-0002-6527-4139, Murat Polat 0000-0001-9737-8162, Nilda Turgut 0000-0001-9549-1196, İpek Midi 0000-0002-5125-3708, Özlem Aykaç 0000-0003-4987-0050, Ufuk Can 0000-0001-8689-417X, Turgay Demir 0000-0002-7076-8571, Şebnem Biçakçı 0000-0002-0700-5088, Mustafa Gökçe 0000-0003-2965-8482, Nazire Afşar 0000-0001-8123-8560, Vedat Ali Yüreklı 0000-0002-2042-4463, Kürşad Kutluk 0000-0003-4807-0289, Ali Ünal 0000-0002-6530-9071, Ülgen Yalaz Tekan 0000-0002-3448-7828, Zülfikar Arlıher 0000-0003-2645-648X, Dilaver Kaya 0000-0002-7364-171X, Ayşe Güler 0000-0003-4465-3743, Hale Zeynep Batur Çağlayan 0000-0002-3279-1842, Özlem Kayım Yıldız 0000-0002-0382-9135, Recep Baydemir 0000-0001-9753-8461, Hamza Gültekin 0000-0001-9394-4999, Babür Dora 0000-0001-5398-5905, Anıl Tanburoğlu 0000-0001-9627-3502, Ayça Özkul 0000-0001-7178-1404, Yasemin Gürsoy Özdemir 0000-0002-0860-8964, Arda Yılmaz 0000-0002-4679-1632, Belgin Koçer 0000-0003-2580-9650, Baki Doğan 0000-0003-2526-9279, Erdem Gürkaş 0000-0001-8086-2900, Atilla Özcan Özdemir 0000-0002-9864-6904, Demet Funda Baş 0000-0001-9231-0337, Semih Giray 0000-0002-0722-3181.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Güngör L, Şirin H, Mengi T, Kozak HH, Sorgun HM, Nazliel B, Acar Çinleti B, Öztürk Ş, Pektezel MY, Necioğlu Örken D, Çevik MU, Uysal Kocabaş Z, Sezer Eryıldız E, Öztürk V, Togay Işııkay C, Topçuoğlu MA, Acar BA, Yaka E, Milanlioğlu A, Tatlısuluoğlu D, Yaman N, Bingöl A, Yemişçi Özkan M, Gürler G, Yeşilot N, İnce FB, Döşlü L, Dinç Y, Bakar M, Arsaava EM, Polat M, Turgut N, Midi İ, Aykaç Ö, Can U, Demir T, Biçakçı Ş, Gökçe M, Afşar N, Yüreklı VA, Kutluk K, Ünal A, Yalaz Tekan Ü, Arlıher Z, Kaya D, Güler A, Batur Çağlayan HZ, Kayım Yıldız Ö, Baydemir R, Gültekin H, Dora B, Tanburoğlu A, Özkul A, Gürsoy Özdemir Y, Yılmaz A, Koçer B, Doğan B, Gürkaş E, Özdemir AO, Baş DF, Giray S. İnmede beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği uzman görüşü. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2021; 27(2): 65-132. doi: [10.5505/tbdhd.2021.76376](https://doi.org/10.5505/tbdhd.2021.76376)

Güngör ve ark.

Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, VAN, ¹⁷Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi, İSTANBUL, ¹⁸Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, ZONGULDAK, ¹⁹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ²⁰İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ²¹Aydın Devlet Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesi, AYDIN, ²²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, BURSA, ²³Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, TEKİRDAĞ, ²⁴Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ²⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR, ²⁶Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA, ²⁷Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA, ²⁸Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ, ²⁹Acıbadem MAA Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ³⁰Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ISPARTA, ³¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, ANTALYA, ³²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL, ³³Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ADANA, ³⁴Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, SİVAS, ³⁵Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, KAYSERİ, ³⁶Şırnak Devlet Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, ŞIRNAK, ³⁷Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nöroloji Kliniği, ADANA, ³⁸Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, AYDIN, ³⁹Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL, ⁴⁰Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, MERSİN, ⁴¹Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İSTANBUL, ⁴²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İZMİR, ⁴³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, GAZİANTEP

ÖZ

Beyin ödemi inmeden sonra sık karşılaşılan bir sorundur. İntrakranial basınç artışı serebral perfüzyonu bozarak ve serebral herniasyona yol açarak mortalite ve morbiditeyi artırır. İnme hastası takip eden nörologların, hangi inmeden sonra beyin ödemi gelişeceğini kestirebilmesi, beyin ödemi gelişmemesi için önlemler alabilmesi, gelişirse intrakranial basınç artışı ve serebral herniasyonu klinik ve radyolojik olarak tanıyabilmesi, ve önlenemezse beyin ödemi ve intrakranial basınç artışını hızlı ve etkin şekilde tedavi edebilmesi gerekir. Bu uzman görüşü Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği bünyesinde aktif olarak çalışan 60 uzmanın ortak görüşü ile hazırlanmış bir klinik rehber niteliğindedir.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, hemorajik inme, beyin ödemi, kafa içi basınç artışı sendromu, serebral herniasyon, antiödem tedavi.

BRAIN EDEMA AND INTRACRANIAL PRESSURE INCREASE IN STROKE: EXPERT OPINION FROM

TURKISH CEREBROVASCULAR DISEASES SOCIETY

ABSTRACT

Brain edema is a common problem after stroke. Elevation of intracranial pressure causes high mortality and morbidity rates by impairing cerebral perfusion and causing cerebral herniation. The neurologist who take care of acute stroke patients should guess the possibility of brain edema, take precautions for the development of brain edema, diagnose intracranial pressure elevation and cerebral herniation both clinically and radiologically, and treat brain edema rapidly. This expert opinion is a consensus declaration of 60 Neurologists who work on cerebrovascular diseases and neurocritical care under Turkish Society of Cerebrovascular Diseases.

Keywords: Ischemic stroke, hemorrhagic stroke, brain edema, intracranial pressure elevation syndrome, cerebral herniation, antiedema treatment.

1.0 Giriş

Beyin ödemi, kafa travması, beyin tümörleri, diyabetik ketoasidoz, akut karaciğer yetmezliği, yüksek rakıma çıkma, salisilat entoksikasyonu, serebral hipoksi gibi farklı tıbbi durumlarda da gelişebilir. İnmeden sonra beyinde ödem gelişmesi sağ kalımı azaltmakla birlikte hayatta kalan hastalarda komplikasyon ve özürlülük oranını artırır. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisinin bu bölümünde iskemik ve hemorajik inmeden sonra gelişen beyin ödeminin fizyopatolojisi, neden olduğu klinik sendrom ve bulgular, saptanması ve izlemi için kullanılacak laboratuvar yöntemleri ve tedavisi ayrıntılı olarak anlatılmaktadır. Bu derleme Türkiye'de inme ve Nöroloji Yoğun Bakım üzerine akademik ve günlük pratikte çalışmalarını sürdüren 59 akademisyen ve Nöroloji Uzmanı tarafından hazırlanmıştır. Her yazar görevlendirildiği bölümü en güncel uluslararası literatür bilgisi ile derlemiş, kendi klinik deneyimini ekleyerek ülkemiz koşullarında geçerli olabilecek öneriler hazırlamıştır. Yazının bütünü oluşturulduktan sonra tüm bölümlerin yeniden gözden geçirilmesi için tüm yazarların görüşüne sunulmuş ve öneriler alınmış, derlemenin tüm yazarlar tarafından onaylanmış bir fikir birliği metni olması sağlanmıştır. Türkiye'nin farklı hastanelerinde sağlık hizmeti sunarken akut inme hastası izleyen tüm Nöroloji Uzmanları ve eğitimlerini sürdüren Nöroloji Uzmanlık Öğrencileri için faydalı olacağını umuyoruz.

1.1 İnmede Beyin Ödemi, KİBAS ve Herniasyon: Tanımlar ve Epidemiyoloji

İntrakranial hacmin %80 kadarını beyin parankimi, %10 kadarını beyin omurilik sıvısı (BOS) ve %10 kadarını da serebral dolaşımdaki kan (2/3'ü venöz, 1/3'ü arteryel) oluşturur (1). Monro-Kellie hipotezine göre; bu kompartmanlardan birinde hacim artışı olduğunda, diğer kompartmanlardaki küçülme ile bu durum belli bir oranda kompanse edilebilir (Şekil 1-a). İntrakranial hacmin 50-100 mL arttığı ve intrakranial basıncın 15 mmHg'nin üzerine çıktığı durumlarda *kafa içi basınç artışı sendromu* (KİBAS) ortaya çıkar (2).

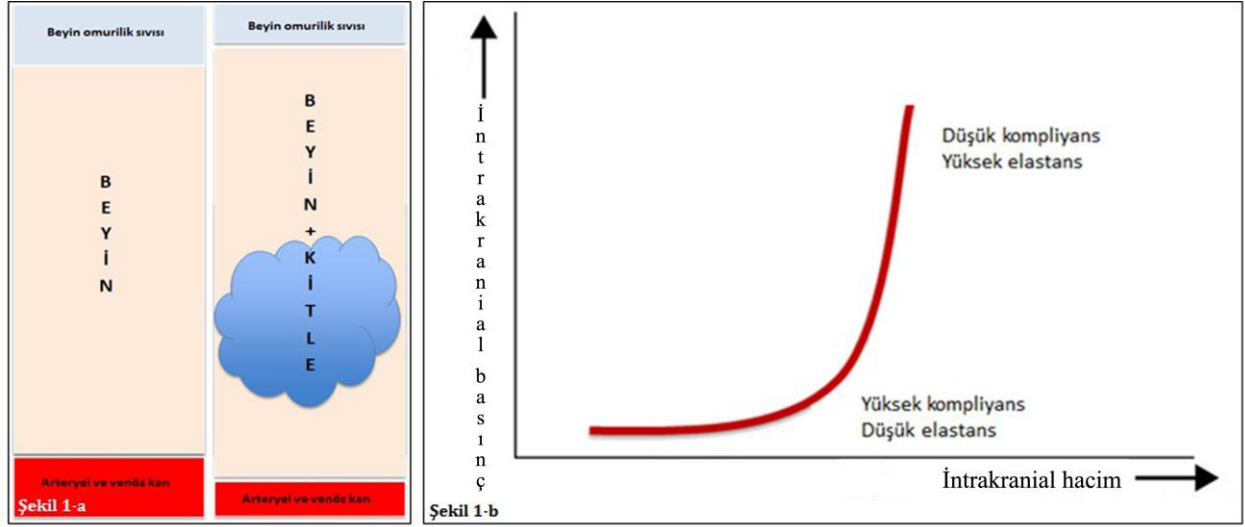
Erişkinlerde elastisite çok az olmakla birlikte intrakranial hacim ilişkileri değişebilir. Beyin parankiminde hacim artışı olduğunda BOS'un araknoid viluslardan emilimi artar, BOS sentezi

azalır ve BOS subaraknoid ve ventriküler alandan kranium dışına spinal kompartmana itilir; bu şekilde hacmi azalır. Beyin parankiminin hacmi ödem nedeniyle arttığında intrakranial kan hacmi de venöz drenajın artması, dural sinüslerin ve venlerin kollabe olması ve serebral arteriollerdeki daralma sonucu azalır. Serebral arteriollerin genişleme ve daralmasında, başta CO₂ basıncı olmak üzere arteryel kan gazlarının önemli etkisi vardır. Beynin artmakta olan hacmi belli bir seviyeye kadar tolere edebilir; bu kapasite *kompliyans* olarak tanımlanır (1). Kafa içi basınç arttıkça kompliyans giderek azalır ve belli bir sınırın üzerine çıktığında *herniasyon sendromları* gelişir (Şekil 1-b). Başta serebral atrofi olmak üzere birçok faktör bu süreci etkileyebilir.

Normalde kafa içindeki boşluklar arasında basınç farkı bulunmaz. Supratentorial basınç artışına yol açan lezyonlarda sıklıkla subfalsin ve transtentorial herniasyon gelişirken, infratentorial lezyonlarda tonsiller herniasyon gelişir. İskemi sonrası gelişen beyin ödemi ve intrakranial kanamalar intrakranial basınç artışının en sık nedenlerindedir. Serebral venöz trombozda venöz kan hacminin artışına bağlı KİBAS gelişebilir ve bazı hastalarda bu klinik tablo serebral venöz trombozun tek veya başlıca bulgusu olabilir.

Beyin ödemi serebral parankimde anormal sıvı artışı ve buna bağlı gelişen beyin hacmi artışı olarak tanımlanabilir (3). İnmeye bağlı beyin ödemi klasik olarak; sitotoksik, iyonik ve vazojenik olmak üzere üç gruba ayrılabilir (Tablo 1). Ancak bunlar dışında inme hastalarında, daha çok izlem süresince ortaya çıkan komplikasyonlara bağlı interstisyel ve ozmotik ödem de gelişebilir.

Serebral enfarkta bağlı beyin ödemi hem beyaz hem de gri cevherde görülür, ilk 24 saat içinde başlayarak 3-5 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır ve sonrasındaki 2 hafta içinde giderek azalır. Beyin ödemi, küçük arter oklüzyonu dışındaki etyolojilere bağlı tüm iskemik inme tiplerinde gelişebilir. İskemik inmelerin %5-10 kadarında malign beyin ödemi gelişebilmektedir. Büyük damar oklüzyonu sonucu gelişen orta serebral arter (OSA) sulama alanındaki enfarktlarda bu oran ikiye katlanarak %30'lara ulaşır (4). Orta serebral arter sulama alanının %50'sinden fazlasının etkilendiği durumlarda, beyin ödemi, KİBAS ve transtentorial herniasyon gelişme riski artar. Total OSA enfarktları sonrası sadece medikal tedavi ile transtentorial herniasyon ve



Şekil 1: Monro Kellie prensibi (a) ve intrakranial basınç-hacim ilişkisi (b)

Tablo 1. Sık görülen serebral ödem tipleri; mekanizmaları, lokalizasyonlar ve ilişkili durumlar.

	Sitotoksik ödem	İyonik ödem	Vazojenik ödem	İnterstitiyel ödem
Mekanizma	Hücre içine Na ve Ca girişi	Damardan ekstraselüler alana Na geçişi	Kan beyin bariyerinin bozulması	Transepandimal BOS geçişi
Lokalizasyon	Nöroglial hücreler	Beyaz cevher	Beyaz cevher	Periventriküler beyaz cevher
İlişkili durumlar	Serebral iskemi -Hiperakut dönem	Serebral iskemi	Serebral iskemi Serebral kanama Serebral tümör	İntraventriküler basınç artışı-Hidrocefali

ölüm oranı %78 olarak bildirilmiştir (5).

Serebellar enfarktüsü olan olguların %20 kadarında kitle etkisine bağlı nörolojik kötüleşme görülebilir (6, 7). Geniş serebellar enfarktüsü olan hastalarda iskemik ödeme bağlı beyin sapı basısı gelişebilir ve 4. ventrikülün kapanması sonucu akut obstrüktif hidrocefali meydana gelebilir. Kitle etkisi gösteren serebellar enfarktüsü ve hematomlarda tonsiller herniasyon riski ve ani ölüm riski vardır.

Hemorajik inme hastalarında, akut dönemde hematomun oluşturduğu intrakranial hacim artışına bağlı KİBAS gelişebilir. Eritrosit parçalanma ürünleri ve hemoglobinin toksik etkileri ile KBB bozulması, beyin ödemi ve gecikmiş KİBAS oluşumundan sorumludur (8, 9).

1.2 Akut İskemik İnmede Beyin Ödeminin Prognosa Etkisi

Beyin ödemi inmenin hayatı tehdit eden bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. İlk hafta içindeki iskemik inmeye bağlı ölümlerin önemli bir sebebidir. İnfarkt hacmi ödem ve herniasyon oluşmasında en önemli faktördür.

İnme hastalarının çoğunda belli oranda ödem oluşmaktadır. İnme hastasında ortaya çıkan bulantı, kusma, progresif nörolojik defisit (hemiparezi, dizartri, afazi) ve bilinçte kötüleşme artan ödemin işareti olabilir. İskemik inmeye bağlı ödem kısa sürede oluşmaya başlar ve etkisi günlerden haftalara kadar uzayabilir. Kitle etkisi en çok 3-5. günlerde olur ki ikincil beyin hasarı ve ölüm de en sık bu günlerde görülür. Bir haftadan sonra ödeme bağlı yeni kötüleşme çok fazla beklenmemektedir (10).

Beyin ödemi gelişen iskemik inme hastalarında internal karotid arter veya orta serebral arterin tıkanıklığı söz konusudur. Anterior serebral arter veya posterior serebral arter tıkanıklığı da eşlik ediyorsa şiddetli ödem gelişme potansiyeli yüksektir. Tek başına orta serebral arterin dal oklüzyonlarında klinik olarak anlamlı ödem etkisi beklenmemektedir. İlk yapılan nörogörüntülemelerde hangi hastaların ödem oluşturacağı tahmin edilmekte ve bu hastalarda sıklıkla hemipleji, baş ve gözün lezyon tarafına dönmesi, global afazi, ihmal, ağır dizartri, görme alan defekti ve bilinç bulanıklığı görülmektedir.

Beyin ödeminin talamus ve beyin sapına baskı yaptığını gösteren en özgül bulgusu bilinçte bozulmadır. Başlangıçta olmayan pupil değişiklikleri tipik olarak 3-5. günde gelişir ki, bu şiddetli ödem ve herniasyonun işaretidir. Yaşın genç olması, hipertansiyon öyküsü, sistolik kan basıncının 180 mmHg üzerinde olması, başvuru anındaki yüksek NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) skoru, BT'de OSA sulama alanının %50'den fazlasının tutulmuş olması, MRG'de (Manyetik Rezonans Görüntüleme) büyük enfarkt hacmi ölçülmesi beyin ödemi gelişimi açısından risk faktörleridir (11-13).

Nörolojik kötüleşme çoğu hastada 72-96 saatlerde olur. Risk altındaki penumbra dokusunun enfarkta dönüşmesi ile bazı hastalarda kötüleşme 4-10 günlere uzayabilir. Orta serebral arter enfarktı ile birlikte ciddi ödem insidansı, bütün inme nedeniyle yatan hastalar arasında %2-8 ve OSA enfarktı olan hastalar arasında ise %10-15 bulunmuştur. Bir çalışmada total OSA oklüzyonu bulunan hastaların %78'inde herniasyon geliştiği görülmüştür. Klinik olarak semptomatik hale gelen beyin ödemi olan hastalarda kötüleşme ve ölüm riski %40-80'e çıkmaktadır. Beyin ödemi nedeniyle mekanik ventilatöre bağlanan hastalarda bazen tedavi yetersiz kalabilir ve beyin ölümü gelişebilir (5, 11, 14).

Posterior fossa enfarkt ve kanamalarında da beyin ödemi gelişebilir ve geliştiğinde hızla klinik kötüleşme, herniasyon ve ölüme yol açabilir. Serebellar enfarkt belirtileri sadece dizziness, vertigo ve kusmadan oluşuyorsa tanı koymak zordur. Acil servis şartlarında, genel durumu bozuk hastalarda gövde ataksisi sıklıkla atlanan bir bulgudur. Ödem gelişmiş serebellar enfarkt veya hematomların iki tehlikesi vardır; dördüncü ventriküle bası yaparak obstrüktif hidrosefaliye yol açması ve doğrudan beyin sapı kompresyonu. Hemisferik enfarktlara benzer olarak serebellar ödemin en iyi klinik belirtisi bilinçte depresyon ve uyanıklıkta bozulmadır (11, 15). Serebellar ödem artışı engellenemezse superior vermis tentorial açıklıktan yukarı doğru transtentorial herniasyonu ya da serebellar tonsillerin foramen magnumdan aşağı doğru herniasyonu ile sonuçlanabilir ve bu durum, akut fazda mortalitenin başlıca sebebidir (15).

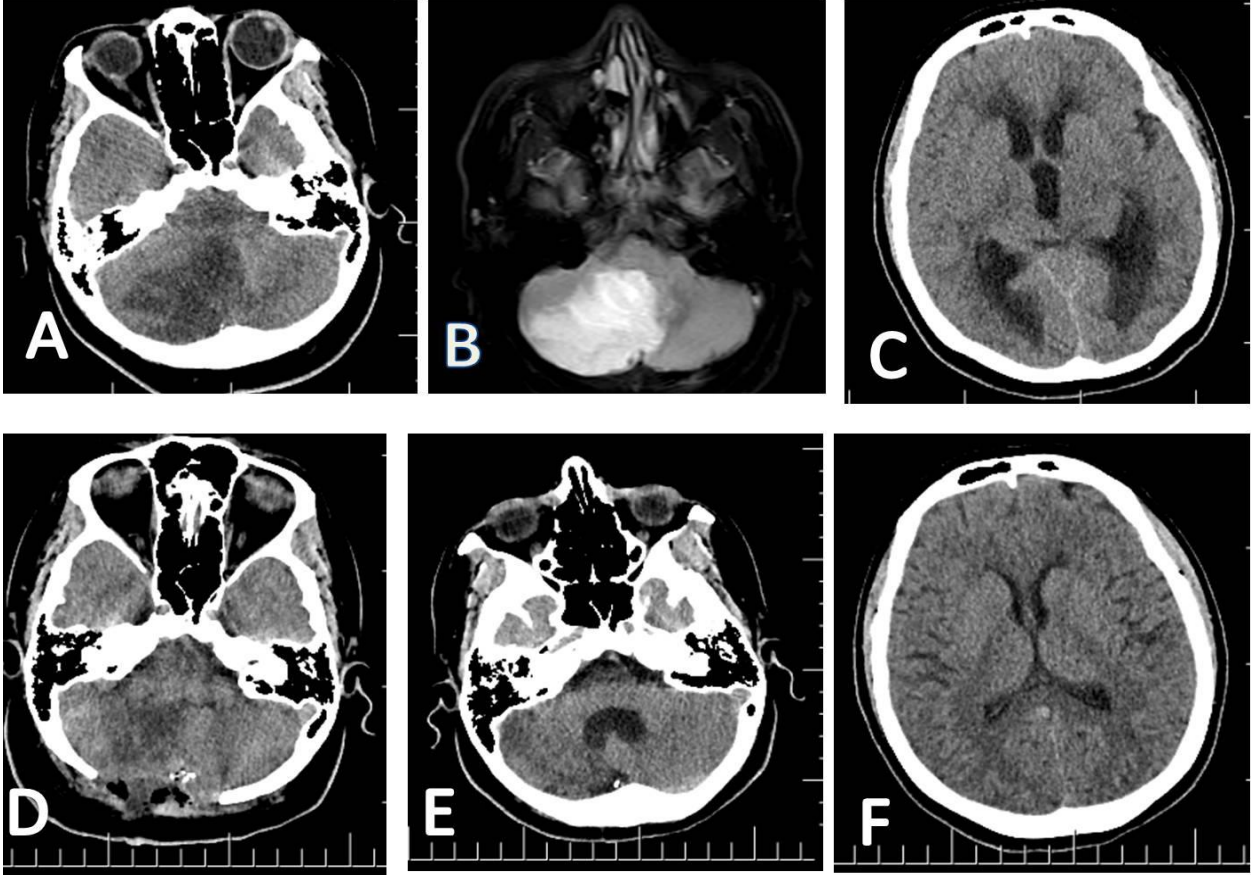
Serebellar enfarktlı hastaların %10-20'sinde beyin sapı basısı ve obstrüktif hidrosefali gelişir (16). Sadece medikal tedavi ile bası etkisi gösteren

serebellar ödemli hastalarda mortalitenin % 45, koma ile gelen hastalarda ise mortalitenin % 85'e kadar çıktığı bildirilmiştir (15). Bu nedenle serebellar enfarktlı hastalar inme üniteleri ve nöroyoğun bakımlarda çok yakından izlenmelidir. Serebellar enfarktın genel tedavisi diğer alan enfarktlarından farklı değildir. Supratentorial enfarktların tersine serebellar lezyonu olan hastalar, başlangıçta bilinç durumu kötü olsa bile posterior dekompresyon cerrahisinden yarar görebilir (15) (Resim 1). Anterior sirkülasyon enfarktlarında nörogörüntüleme ve klinik takip ile hastaların gidişatını tahmin etmek mümkündür. Serebellar enfarktlarda bazı hastalarda enfarkt hacmi büyük iken kliniğin silik olması, posterior fossa görüntülemesinde BT'nin göreceli zayıf olması, bazı hastalarda çok kısa zaman diliminde iyi durumdan kötü duruma progresyonun gerçekleşebilmesi nedeniyle serebellar enfarktların daha yakın takibi ve sınırdaki olgularda beklemek yerine cerrahi tedaviye yönlendirilmesi gerekmektedir.

1.3. İntraserebral Kanamalarda Beyin Ödeminin Prognosa Etkisi

İntraserebral kanamalar (İSK) yüksek mortalite ve engelliliğe neden olan inme alt tiplerindedir. 30 gün sonrası mortalite %32-50 arasında değişmekte iken, 1 yıllık sağ kalım %46 olarak bildirilmiştir (17). Yaşamlarını devam ettiren İSK hastalarının sadece %28-35'i 3 aylık sonlanımda bağımsız olarak hayatlarını sürdürebilmektedir. Prognoz başlangıç kliniğinin şiddeti ile ilişkilidir. Tanının hızlı konması ve erken tedavi prognozu etkiler. Bu nedenlerle İSK'ya bağlı yüksek mortalite ve morbidite riskine sahip hastalar iyi belirlenmeli ve klinik yaklaşımda bu hastalar özelliklerine göre değerlendirilmelidir.

Perihematomal ödem (PHÖ), İSK etrafında ilk 24-72 saatte en hızlı şekilde büyür, 7-10. günler civarında maksimum düzeyine gelip, yaklaşık 14. güne kadar devam edebilir (18). Literatürde PHÖ'nün prognoz ile ilişkisine dair farklı verilere rastlanmaktadır (19-24). Bu durumun temel sebeplerinden birisi ödem ile ilişkili ölçüm ve değerlendirmede PHÖ hacmi, relatif PHÖ, PHÖ mutlak hacim artışı, PHÖ büyüme oranı, PHÖ mutlak alan ölçümü gibi oldukça farklı metodların kullanılmış olmasıdır (25). Bir diğer heterojenite sebebi ise bazı çalışmalarda 24 saatlik bazı çalışmalarda 72 saatlik aralıklarla ölçüm yapılmış olmasıdır. Ayrıca bu konuda yapılan en



Resim 1: Otuz dokuz yaşında kadın hasta çekilen BT ve MRG'de (A,B,C) serebellumda akut enfarkt ve ödem, dördüncü ventrikülde kapanma ve hidrosefali izlenmekte. Dekompresyon sonrası kemik defekti (D) ve 2 ay sonraki kontrol BT'de dördüncü ventrikülün açığı olduğu ve hidrosefalinin düzeldiği görülmekte (E, F).

geniş serili Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial 1 ve 2 (INTERACT 1 ve 2) çalışmalarında klinik ve radyolojik olarak mortal seyretmesi muhtemel şiddetli İSK hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir (24). Bu nedenle PHÖ gelişimi ile klinik sonlanım arasındaki ilişki olduğundan daha az bildirilmiş olabilir.

270 İSK hastasının dahil edildiği INTERACT 1 çalışmasında PHÖ'nin ilk temel büyümesi veya 24 saat sonrası büyüme hacmi, 90.gün klinik sonlanımla ilişkili bulunmamış olsa da bu sonuç çalışmaya alınan hasta sayısının düşük olması ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle INTERACT 1 ve 2 çalışma verileri değerlendirilerek tekrar analiz edilmiş Bu analizde, 1138 hastanın 24 saat ara ile çekilen beyin tomografileri incelenerek, her 5 ml mutlak PHÖ hacim artışının ölüm ve 90. gün bağımsızlık ile istatistiksel anlamlılığa ulaşan ilişkisi ortaya konmuştur. Bu ilişki demografik

özellikler, komorbid kardiyovasküler risk faktörleri, tanı zamanı, klinik şiddet, hematoma büyümesi ve randomize tedavi gibi çeşitli prognostik faktörlerin dahil edildiği çok değişkenli analizlerde de devam etmektedir. Ayrıca başvurudaki hematoma hacmi ve hematoma ekspansiyonu ile PHÖ ve ilk 24 saatte artışının belirgin ilişkisi ortaya konmuştur. NIHSS skoru, tomografi çekilmesine kadar geçen süre, hematoma lokasyonu ve mannitol kullanımı da PHÖ büyümesinde bağımsız göstergeler olarak belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada PHÖ büyümesinin, agresif hipertansiyon kontrolünün (<140/90mmHg) sağlandığı grupta daha az bulunmuştur (24).

596 hasta ile yapılan retrospektif bir analizde, başvuru ile 72. saat arası ölçülen PHÖ hacim artışının kötü sonlanım ile ilişkisi belirgin şekilde ortaya konmuştur (26). 72 saatlik

periyotta hızlı PHÖ gelişen hastalarda orta hat şifinin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (27). 133 hasta ile yapılan başka bir prospektif araştırmada ise 30 ml ve altındaki hematomlarda, PHÖ'in kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (20).

İntraserebral kanama hacmi prognozu belirleyen başlıca faktördür. Bunun yanında PHÖ gelişimi ile birlikte kafa içi basıncı artması da prognozu olumsuz etkiler ve tedavi tercihlerini belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır. PHÖ'nün artışı akut İSK hastalarında bağımsız prognostik değere sahiptir (28).

2.1 Kafa İçi Basıncı Artışı Sendromuna Genel Bakış ve Fizyopatoloji

Monro-Kellie doktrini kafatası içinde bulunan üç unsurun (beyin, kan, BOS) toplam volümlerinin sabit kaldığını ve birinde oluşan artışın diğerinin azalması ile dengelendiğini ifade eder. Bu kompanzasyon sisteminin sınırları aşıldığında ise KİBAS gözlenir. İnme sırasında gelişen beyin ödemi ve KİBAS hem iskemik inme hem de intraserebral kanama sırasında görülür ve basıncı artışının ciddi olduğu durumlarda kötü sonlanım ve ölüm oranlarında artışa neden olmaktadır (29, 30).

Bundan 186 yıl önce, babası ve oğlu gibi Edinburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bölümünde profesör olan Dr. İkinci Alexander Monroe, 11 yıl önce İskoç Cerrah Prof. George Kellie'nin yaptığı gözlemlerle birlikte bugün intrakranial basıncı yükselen insanlara nasıl yardım edeceğimizi açıklamışlardı. Monro-Kellie doktrini genişleyemeyen kapalı bir kutu içine yerleşik farklı hacimlerin birisinde artış olduğunda diğerlerinin hacminin azalacağını söyler (31, 32). Kafatası sert ve erişkinde hacmi genişleyemeyecek bir yapıdır. İntrakranial hacim erişkinde yaklaşık 1400-1500 ml'dir. Beynin hacmi 1150-1250 ml'dir. İntrakranial boşluğun hacminin %80'ini beyin parankimi, %10'unu BOS, %10'unu kan oluşturur. Ventriküllerin içindeki ve subaraknoid mesafede dolaşan beyin omurilik sıvısı miktarı ise 125-150 ml'dir. Beyindeki anlık kan miktarı 100-150 ml'dir, bunun yaklaşık %15'i arterlerde, %40'ı venlerde, %45'i de mikrosirkülasyonda bulunur (33, 34).

Supin pozisyonda istirahat halinde bir insanda intrakranial basıncı 5-20 cmH₂O (3-15 mmHg) ölçülür. İntrakranial basıncı 20-25 cmH₂O (20 mmHg) üzerinde çıktığında klinik semptomlar,

linik ve radyolojik bulgular ortaya çıkar, kafa içi basıncı artışından bahsedilir. Herhangi bir nedenle beyin ödemi geliştiğinde ve kafa içi basıncı yükseldiğinde bunu kompanze etmek için ortaya çıkan ilk olay ventriküllerin ve venöz sinüsleri basıya uğraması, kranium içindeki BOS'un kranium dışına, yani spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluğa, lomber sistemlere itilmesidir. Bu yolla kafa içi basıncının daha fazla yükselmesi engellenmeye çalışılır. Beyin şişmeye devam ederse kafa içi basıncı yükseltmemek için ikinci devreye girecek mekanizma serebral kan akımının azaltılmasıdır (1, 35). Willis poligonunu oluşturan beyin ana arterlerindeki arteriyel basıncı 50-60 mmHg'dır. İntrakranial basıncı bu değerlere ulaştığında artık serebral kan akımı durma noktasına gelmiş demektir. Distal arteriyel yatakta daha düşük intrakranial basıncı değerlerinde serebral kan akımı bozulabilir. Bu nedenle akut inmede intrakranial basıncı düşürülmesi herniasyonu önlediği gibi aynı zamanda intrakranial kan akımının daha da azalmasını engelleyecektir (36). Genç hastalarda beyin dokusunun hacmi daha fazla olduğu için malign orta serebral arter tıkanıklarında ölümcül beyin ödemi gelişmesi daha sıktır, yaşlı hastalarda gözlenen serebral atrofinin ölümcül kafa içi basıncı artışından koruyucu olduğu düşünülmektedir.

2.2 Akut İskemik İnmede Beyin Ödemi Tipleri ve Fizyopatolojisi

Beyin ödemi, iskemik inmelerin %10-20'sinde hayatı tehdit eden bir komplikasyon olarak gelişebilir. Beyin ödeminin nedeni enerji azlığına bağlı gelişen iyonik dengesizliktir (5). İskemik inme sonrasında gelişen beyin ödemi temel olarak sitotoksik ve vazojenik ödem olarak ikiye ayrılır. Sitotoksik ödem hasara bağlı olarak sıvının hücre içinde birikmesiyle, vazojenik ödem ise kan damarlarından dışarı çıkan sıvının hücrelerin etrafında birikmesiyle ortaya çıkmaktadır. Sitotoksik ödem ATP bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarının çalışmaması nedeniyle ortaya çıkar, nöronlar, glia ve endotel hücreleri içinde sıvı birikmesi nedeniyle şişerler. Bu dönemde kan beyin bariyeri sağlamdır. Vazojenik ödem, kan beyin bariyerinin bozulması sonrası artan geçirgenliği nedeniyle proteinlerin ve diğer makro moleküllerin ekstrasellüler mesafeye geçmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (37).

İskemiyeye bağlı hasarın ilk dakikalarında sitotoksik ödem gözlenir, astrositler başta olmak

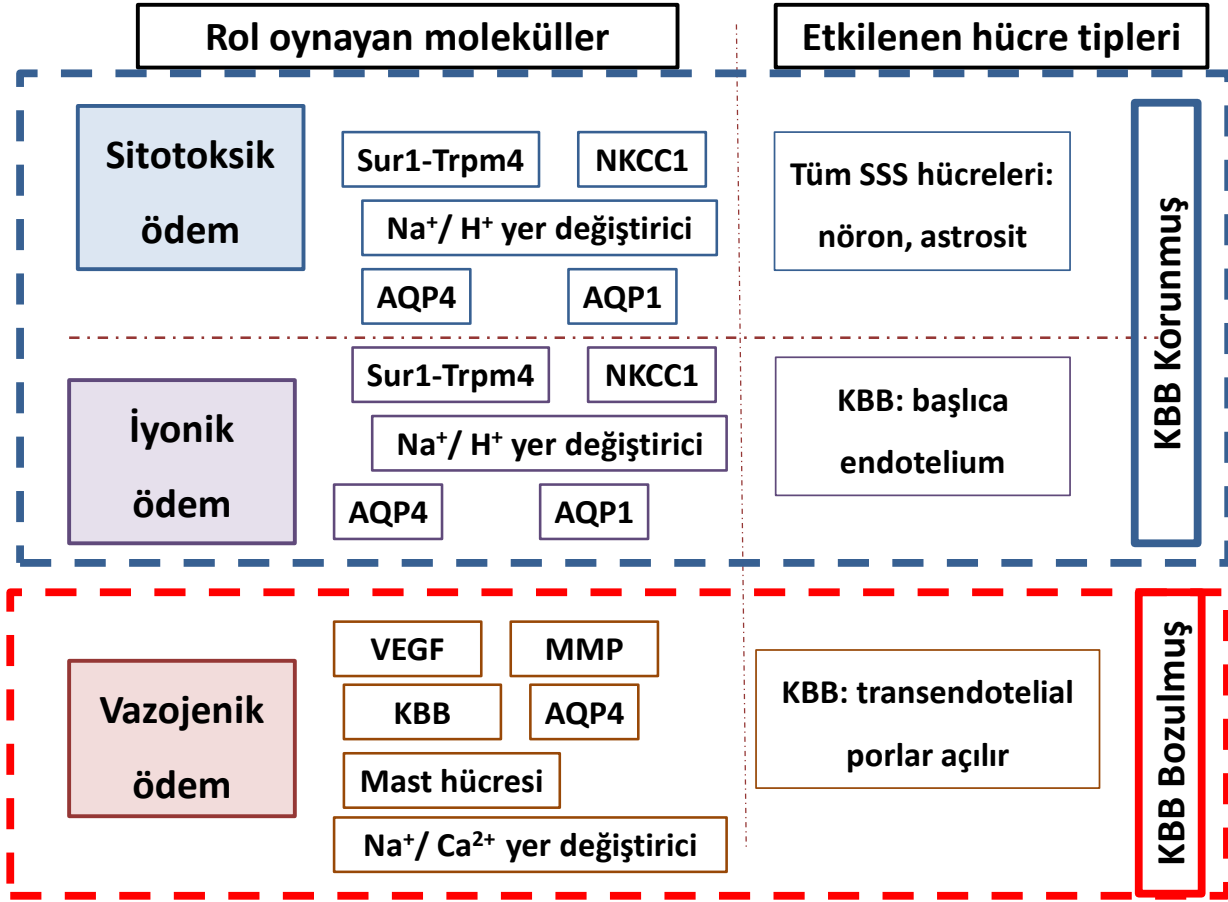
üzere nöroglial hücrelerde gelişir. Serebral kan akımı $12 \text{ ml} \cdot 100 \text{ gr}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$ 'nin altına düştüğünde Na-K ATPaz enziminin fonksiyonu bozulur, hücre içinde biriken Na, hücre dışına atılamaz ve hücrede birikir (3). Sıvı interstisiyel alandan hücre içine girer, bu sırada beyin dokusuna ek sıvı girişi olmadığı için beyin şişmesi bu aşamada pek beklenmez. İnterstisiyel alanda potasyum birikir, sonra eksitator nörotransmitterlerin etkisiyle hücre içine daha da fazla sodyum ve kalsiyum akışı olur. Bozulmuş iyonik denge nedeniyle ve bozulan ozmotik dengeyi sağlamak için hücre içine su girişi gerçekleşir ve hücreler daha da şişer. Bu süreçte rol oynayan reseptör ve iyon değiştiriciler (exchanger) arasında Sur1-Trpm4 (sulfonylurea receptor 1-immediate binding potential melatonin 4), NKCC1 ($\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot 2\text{Cl}^-$ cotransporter protein), AQP4 (aquaporin-4), $\text{Na}^+ \cdot \text{H}^+$ değiştirici (exchanger) ve $\text{Na}^+ \cdot \text{Ca}^{2+}$ değiştirici yer alır (30). Kalsiyumun hücre içinde bulunan inaktif fosfolipazları aktive etmesiyle serbest radikaller ile lipid peroksidleri oluşur. Araşidonik asit salınımıyla membran yıkımı başlar ve geri dönüşümsüz hücre hasarı gelişir. Bu olaylar ağır iskemi (tıkanıklık öncesine göre %80'den fazla perfüzyon bozukluğu gözlenen beyin bölgeleri) varlığında dakikalar içinde gerçekleşir (38). Sitotoksik ödem serebral kan akımı $30 \text{ ml} \cdot 100 \text{ gr}^{-1} \cdot \text{dk}^{-1}$ altına düşer düşmez başlar ve MR'da difüzyon kısıtlılığı olarak sinyal değişikliğine yol açar (39).

İskeminin akut döneminde gelişen *iyonik ödem*, sitotoksik ödemle birlikte görülür (3). Sodyum hücre içine girdiği zaman interstisiyel alandaki sodyum miktarı azalır, bu durumda vasküler bölgeden interstisiyel alana sodyum geçişi gözlenir. Sodyum ile birlikte sıvı geçişi de olması nedeniyle interstisiyel alanda iyonik ödem gelişir. Bu aşamada ödem sitotoksik ödemden farklı olarak ekstraselüler özelliktedir ve albümin içermez. Süreç Sur1-Trpm 4 kanalı, NKCC1, $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+$ -cotransporter (KCC), $\text{Na}^+ \cdot \text{H}^+$ değiştirici, ve AQP4 gibi çeşitli iyon kanalları ve taşıyıcılar (transporter) aracılığı ile sürdürülür (30). İyonik ödem döneminde kan beyin bariyeri daha bozulmamıştır ve proteinlerin geçişine izin verilmemektedir (40). Bu aşamada, kan beyin bariyeri (KBB) henüz sağlamdır. İyonik ödem en sık iskemik inmeden sonra görülür, beyin parankim hacminde ve intrakranial basınçta artışa neden olur.

Beyindeki kapiller endotel hücreleri arasında sıkı bağlantılar vardır ve bazal laminadaki tipik kapiler fenestrasyonlar beyin kapillerlerinde bulunmaz (41). Perisitler ve astrosit ayakları endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları destekler. Kan-beyin bariyerinin serebral iskemi veya hemoraji sonrası bozulması sonucunda *vazojenik ödem* gelişir (42). Vazojenik ödem, serebral iskeminin akut döneminde sitotoksik ödemi takiben gelişir, bu erken vazojenik ödem iskemiden 4 ila 6 saat sonra başlar. Geç dönemde (birkaç gün sonra) ayrı bir vazojenik ödem periyodu vardır. İkinci periyod KİBAS gelişimi açısından daha belirleyicidir. İntrovasküler basıncı arttıran veya vazodilatasyona yol açan süreçler vazojenik ödemi artırabilir. Beyaz cevher, gevşek yapısı nedeniyle vazojenik ödemden daha çok etkilenir ve ödem aksonlar arasında ilerler. Nöron gövdelerinde oluşan serebral kortekste hücre yoğunluğu ve hücreler arası bağlantılar daha fazladır ve bu nedenle ödem yayılacak yol bulamaz. Vazojenik ödeme bağlı doku su içeriği serebral kortekste %15, beyaz cevherde ise %100 oranında artmaktadır (38).

İskeminin kan beyin bariyerini hangi mekanizma ile bozduğu net olarak bilinmemektedir. İskemi durumunda endotelial hücrelerde ilk olarak aktif pinositoz (hücre içine veziküllerle sıvı alınması) gözlenmektedir, sıkı bağlantılardaki (tight junction) bozulma ise daha ileri dönemde gerçekleşir. Bunlara ilave olarak, iskemi ile uyarılan matriks metallo proteinazlar, nitrik oksit sentetaz, vasküler endotelial büyüme faktörleri ve trombin de kan beyin bariyeri bozulması ile ilişkili olabilir (40, 43). Buna karşın bu evrede AQP4 vazojenik ödemi düzeltme işleminde rol oynamaktadır (30, 44). Vazojenik ödem sırasında çok daha fazla doku sıvı artışı gelişmesi nedeni ile KİBAS, herniasyon ve kapiller perfüzyon basınç etkilenmesine ikincil olarak ek iskemik hasar görülebilir (39) (Şekil 2).

Serebral iskemiden ziyade hidrosefalilerde görülen bir diğer beyin ödemi tipi de *İnterstisiyel (transependimal) ödemdir*. İntroventriküler basıncın artmasına bağlı gelişir ve transependimal BOS geçişine bağlıdır. BOS ventriküllere komşu beyaz cevherdeki ekstraselüler alana sızar. En sık, akut obstrüktif hidrosefalide görülür. *Hipoozmotik* veya *ozmotik ödem* ise, plazma ozmolalitesi düşüklüğüne bağlı gelişir. Uygunsuz antidiüretik hormon sendromuna bağlı dilüsyonel



Şekil 2. İskemik inmeden sonra gelişen beyin ödemi tiplerine genel bakış ve fizyopatoloji.

hipervolemik hiponatremi, serebral tuz kaybına bağlı hipovolemik hiponatremi veya iyatrojenik olarak (hipotonik sıvıların infüzyonu, hemodiyaliz gibi) gelişebilir. Ozmotik ödemde, serum ozmolalitesi azalır ve sıvı ekstraselüler mesafeye geçer. Ekstraselüler Na azalır, intraselüler Na ise rölatif olarak artar. Ozmotik ödemde, sitotoksik ödem de gelişebilir ancak KBB bozukluğu gösterilememiştir (45).

2.2.1 Kan Beyin Bariyeri ve Nörovasküler Ünite

Beyin, vücudumuzun sadece küçük bir bölümünü oluşturmasına rağmen istirahat durumunda tüm enerjimizin %20'sini kullanarak en büyük enerji tüketim kaynağımızı oluşturur (46). Beynin normal fonksiyon görebilmesi için nöronal aktivasyondan sonra ATP depolarının yenilenmesi gerekir. ATP üretimi için gereken ana enerji kaynakları oksijen ve glukozdur ve bunların

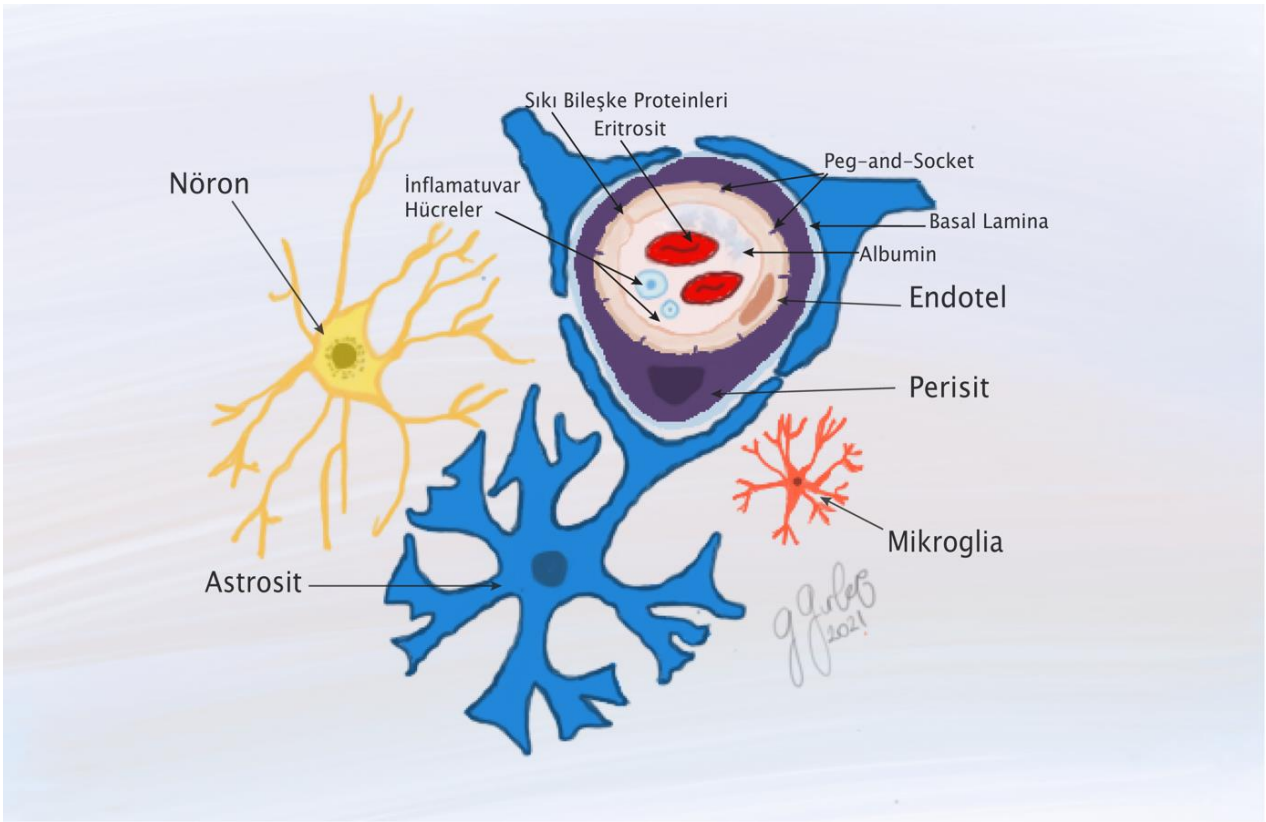
kan akımı ile devamlı olarak karşılanması ve beyne taşınması gereklidir. Bu olayın gerçekleştiği yer mikrodolaşımdır. İnsan beynindeki damar uzunluğunun %85'ini kapillerler oluşturur ve bu da toplamda 12-18 m²'lik bir yüzey alanı sağlar. Dolayısıyla kapillerlerin oluşturduğu bu geniş yüzey alanı, kan ve beyin arasındaki madde değişimi için esas ara yüzü oluşturur (47, 48). Bu ara yüzdeki en kritik yapı Kan Beyin Bariyeri (KBB) olarak adlandırılan özgün bir bölgedir. Anatomik olarak KBB, kapiller seviyede yer alan, aşırı seçici yarı geçirgen bir zar olarak düşünülebilir. Ancak bu yapısal görevi dışında nöroglial ortamın kimyasal bileşimini kontrol etmek, moleküllerin kandan merkezi sinir sistemi (MSS)'ne ve MSS'den kana taşınmasını düzenlemek, toksik plazma bileşenlerinin, kan hücrelerinin veya patojenlerin beyne girişini önlemek gibi önemli işlevleri de vardır (49).

Kan akımının beyin aktivitesindeki bölgesel

Güngör ve ark.

farklılıklar ve dinamik enerji gereksinimleri göz önüne alınarak doğru zamanda, doğru yere ve doğru miktarda ulaşması önemlidir. Serebral arter, arteriol ve kapillerler MSS devrelerine kan akımını nörovasküler eşleşme denen bir mekanizma ile sağlarlar. Bu mekanizma, kan akımını ve oksijeni uyarılan nöronal gruplara yönlendirirken, uyarılmayan alanlara giden kanın azalmasını sağlayan hassas bir akış düzenlemesini içerir (50, 51). Bu mekanizmayı sağlayan dinamik anatomik yapıya Nörovasküler Ünite (NVÜ) denir. Nörovasküler ünite mikrodolaşımda beyin ile kan

damarları arasındaki hem işlevsel hem de yapısal çok hücreli ilişkiyi temsil eder. Sinirbilimde 2001 yılında resmîyet kazanan ve kapsayıcı bir kavram olan NVÜ; nörovasküler eşleşme dışında KBB geçirgenliğinin düzenlenmesine, hücre-matriks etkileşimlerine, nörotransmitter döngüsüne, anjiyogenez ve nörojeneze katkıda bulunur (48, 52, 53). Nörovasküler ünite kapiller seviyede yer alır ve hücresel elemanlarını endotel hücreleri, mural hücreler (perisitler ve damar düz kas hücreleri), glial hücreler (astroisitler, mikroglia) ve nöronlar oluşturur (Şekil 3).



Şekil 3. Nörovasküler Ünite. NVÜ'yu oluşturan yapılar şematik olarak kapiller kesitinde gösterilmiştir. Sıkı bileşke proteinleri ile mühürlenmiş endotel hücresi, bazal lamina içinde yer alan perisit, son ayakları ile mikrodamarı saran astroisitler, mikroglia ve nöron görülmektedir. Endotel ve perisit arasında soket-yuva (*peg-and-socket*) tipi bağlantılar vardır.

Kan beyin bariyeri NVÜ'nün merkezinde yer alır (48, 49). Kan beyin bariyerinin engel fonksiyonu oluşturan özellikleri, beyin kapillerlerini vücudun diğer dokularındakilerden farklı olmasını sağlar ve protein komplekslerinin, hücresel özelliklerin ve hücreler arasındaki etkileşimlerin birleşik bir etkisiyle oluşur. Beyin endotel hücreleri, periferik damar sistemindekilerden farklıdır: bol mitokondri

içerirler, fenestrasyonları yoktur ve pinositozu kısıtlayan daha az kaveolaları (özelleşmiş lipid salları) vardır. Ayrıca paraselüler (hücreler arasında maddelerin transferi) geçişi kısıtlayacak şekilde özel sıkı bileşke proteinleri (klaudinler, okludinler ve adherinler) sayesinde birbiriyle adeta mühürlenmiş olarak devamlı bir endotelial hücre membranı şeklinde kapiller duvar yapısı oluştururlar (47, 54, 55). Kapillerleri uzantılarıyla

saran perisitlerin KBB gelişiminde ve sürdürülmesinde görevleri bulunmaktadır (48, 54, 55). Ayrıca aktin filamentlerinden oluşan özgün hücresel iskelet yapılarıyla kasılabilir özelliğe sahiptirler ve damar çaplarını değiştirebilirler ve nörovasküler eşleşmede önemli rolleri vardır (50, 56).

İskemik inme gibi kan akımının yeterli olmadığı durumlarda sadece nöronlar değil damarlar da etkilenir ve KBB fonksiyonları bozulur. Bu bozukluk kan kaynaklı proteinlerin ve suyun ekstrasvazasyonuna yol açarak iskemi sonrası gelişen ödemi şiddetlendirir (57). KBB fonksiyonu ve endotel arasındaki sıkı bileşke protein kompleksinin oluşumunda sadece vasküler endotelial hücrelerinin değil perisitler ve astrositlerle olan hücresel etkileşimler de önemlidir ve bunların tümünün işlevleri de iskemi ile bozulur (58-60). Hem klinik hem de deneysel çalışmalar KBB bozulmasının kötü prognoza neden olduğunu göstermiştir.

2.2.2 İnter-endotelial sıkı bileşkeler

Endotel hücreleri, vücudumuzda tüm damar yapılarında damarı gören iç çeperi çevreleyen hücrelerdir. Ancak sinir sisteminde bu hücreleri diğer hücrelerden ayıran bazı özelleşmiş yapılar mevcuttur. Bunlardan biri ise iki endotel hücrelerini birbirine demirleyen sıkı bağlantı yapılarıdır. Diğer organlarda, kandan organa ve organdan kana geçiş endoteller arasında yer alan sıkı bileşkelerin az olmasının etkisi ile oldukça serbest iken sinir sisteminde bu geçiş kontrollüdür. Sıkı kavşak proteinleri bu kontrollü geçiş veya kapı görevinde en önemli yapılardır ve kan beyin bariyerinin oluşumunda kilit rol oynarlar. Bu yapı ilk olarak Paul Ehrlich tarafından 1880'li yıllarda tanımlanmıştır. Ehrlich deneylerinde kana enjekte ettiği boya maddelerinin merkezi sinir sistemine geçmediğini göstererek böyle bir yapının olması gerektiğini öne sürmüştür (61). Günümüzde ise gelişen mikroskopi ve inceleme teknikleri sayesinde sıkı bileşkeleri detaylı olarak tanımlamaktayız.

Merkezi sinir sisteminde damarlarda yer alan endotel hücrelerinin bariyer görevi sağlanmasına olanak sağlayan bazı farklılıkları mevcuttur. Bunlar;

1. Sıkı kavşak ve yapışkan (adherans) bileşkeler
2. Az sayıda pinositik vezikül ve çok sayıda mitokondri bulundurmalarıdır.

Bunlardan sıkı bağlantı yapılarına daha yakından bakarsak, endotel hücrelerinin birbirine bağlandığı ve kan ile karşılaşan yüzeyde yer aldıkları görülmektedir (62, 63) (Şekil 4).

Sıkı bağlantı yapıları okludinler, klaudinler (özellikle -5,-3 ve -12) ve bunları endotel sitoplazmik yapısal proteinlerine bağlayan zonula okludens proteinleri ile yapışkan bileşke proteinlerinden oluşur. Bu yapılar suda çözünen ve hücreler arasından (parasellüler) rahatça geçebilen küçük moleküllerin sinir sistemini geçmesinde bariyer oluşturur (64-66).

Sıkı bağlantı proteinlerine ek olarak yapışkan bileşkeler (Junctional adhesion molecules-JAM) de mevcuttur ve bu yapılar iki endotel arasında bazal bölgede yer alır. Yapışkan bileşkeler daha çok yapısal destek sağlarlar ve adhezyon proteini olan JAM tarafından oluşturulur. Kaderin ve sitoplazmada bağlandığı katenin proteinleri ise diğer adhezyon molekülleri olup JAM ile beraber bu yapışkan yapıyı oluşturmaya yardım eder. Sıkı bileşkeler fosforilasyon ve mekanik etkiler gibi nedenlerle daha dinamik bir özellik gösterirken, adhezyon molekülleri daha stabildir.

Sıkı bağlantıların kan beyin bariyerinin oluşturulmasında önemli rolleri vardır ve zedelenmesinde ve/veya fonksiyon kaybında merkezi sinir sistemine sıvı geçişi yani vazojenik beyin ödemi oluşmasına neden olur. Nitekim klaudin proteinlerinin gen silinme teknolojisi ile yok edilmesinde kan beyin bariyeri bozulup sızdırmaya ve ödem oluşmaya başlar (67). İskemik inmede iskemi-reperfüzyon sırasında bu yapıların hasarlanmasını takiben beyin dokusuna kontrolsüz sıvı geçişi ve beyin ödemi oluştuğu bilinmektedir (66, 68).

İnmede sıkı bağlantı proteinleri çeşitli seviyelerde etkilenebilir. Bunlardan biri fosforilasyondur. Okludin ve klaudinler fosfoproteinler olup fosforilasyonu sıkı bileşke etkinliklerini belirlemektedir. İnmede meydana gelen inflamasyon, artmış ve/veya azalmış fosforilasyonun bu yapının hiper-geçirgen bir özelliğe sahip olmasına neden olduğu gösterilmiştir (69, 70). Aynı şekilde sitoplazma tarafında yer alan zonula okludens proteinleri de fosforilasyon ile gevşeyip geçirgenlik artışına (özellikle viral enfeksiyonlarda) neden olmaktadır. Yine sıkı bileşke proteinlerinin iskemiye takiben lokalizasyonlarından kavolin aracı bir sistem ile alınıp sitoplazmaya taşındığı da bilinmektedir (71). Tüm bunlara ek olarak iskemide

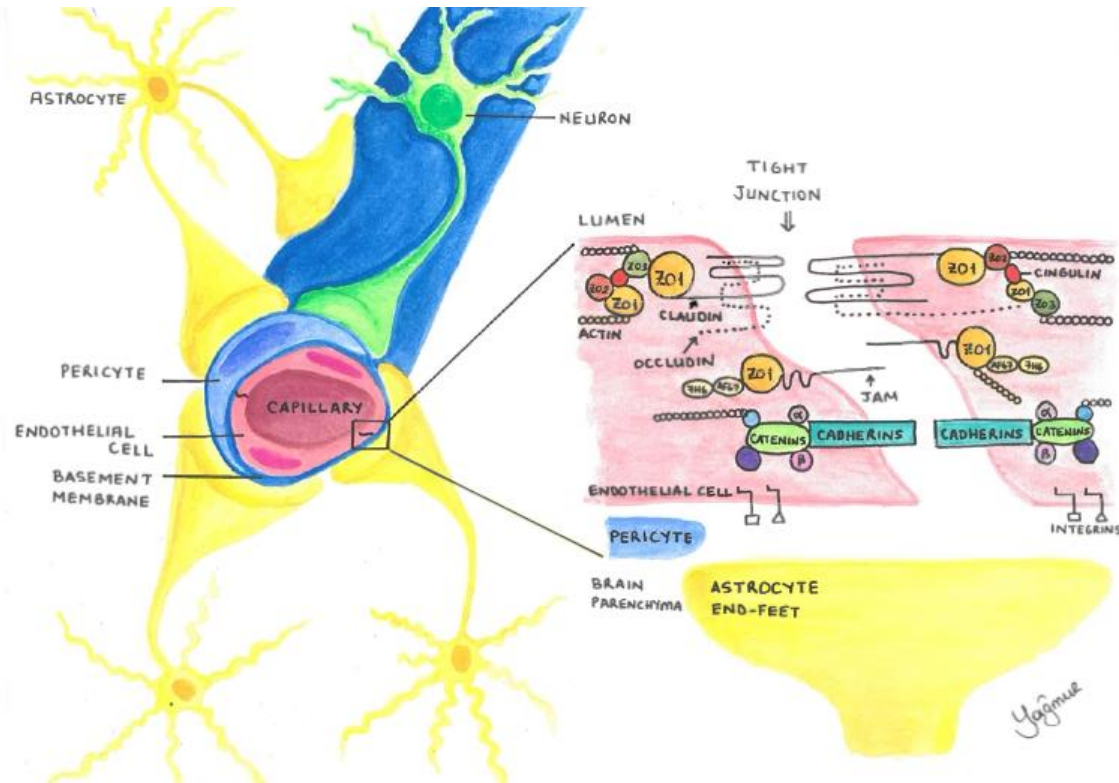
Güngör ve ark.

nörovasküler ünitenin çeşitli hücrelerinden artmış matriks metalloproteinaz (MMP) salınımı mevcuttur ve özellikle MMP-9 ve MMP-2'nin inmenin erken saatlerinden itibaren arttığı ve sıkı bileşkeleri yıkararak kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa neden olduğu, MMP inhibitörlerinin ise bu hasarı düzelttiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (66, 68, 72).

İnme sonrası erken dönemde enerji yoksunluğu nedeni ile ortaya çıkan hücrelerin şişmesine bağlı olarak sitotoksik ödem ve daha sonra bunu takip eden kan beyin bariyeri elemanlarının özellikle sıkı bağlantı proteinlerinin

etkilenmesi ile kandan kontrolsüz sıvı geçişinin neden olduğu vazojenik ödem ortaya çıkmaktadır.

Çeşitli merkezlerde sıkı bileşkelerde meydana gelen yukarıda saydığımız değişiklikleri önleyici ve/veya geri alıcı mekanizmalar üzerinde çalışmalar yapılmakta ve olası yeni tedavi seçenekleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (Rho/Rho-associated protein kinase -ROCK inhibitörleri (örneğin fasudil ve MMP inhibitörleri gibi) (73). Sıkı kavşak yapılarının işleyişine dair bilgi düzeyimiz arttıkça inmede ortaya çıkan ödem ve hasarın azaltılmasına yönelik etkin stratejilerimiz de ileriki yıllarda olacaktır.



Şekil 4. Nörovasküler ünite içinde sıkı bileşkeler. Kanla etkileşen yüzeyde apikal yerleşimli olarak sıkı bileşke elemanları görülmektedir.

2.2.3 NKCC1 ve Beyin Ödemi

NKCC (Na-K-Cl Cotransporter), hücre plazma membranı boyunca hücre içine ve dışına klor ile birlikte sodyum ve potasyum iyonlarını taşıyan membran proteinleridir (74, 75). NKCC1 ve NKCC2 olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır (74, 76). NKCC1 geniş bir doku dağılımına sahipken, NKCC2 izoformu yalnızca omurgalıların böbreğinde bulunur (74-77). İmmünohistolojik çalışmalarda, nöronlarda, astrositlerde, oligodendrositlerde, koroid pleksus ve KBB'ni oluşturan endotel

hücrelerinde NKCC1 ekspresyonunu gösterilmiştir (78-81). NKCC'in dokularda iyonların ve sıvıların sekresyonu, reabsorpsiyonu ve hücre hacminin ve sodyum içeriğinin düzenlemesi gibi farklı işlevleri vardır (82, 83).

Nöronlarda iskemi ile oluşan oksijen-glukoz eksikliğinin neden olduğu nöronal ölüme, NMDA reseptörleri tarafından tetiklenen eksitotoksitenin aracılık ettiği bilinmektedir (84). Serebral iskemide ortaya çıkan yüksek hücre dışı K⁺ ve glutamat seviyesi NMDA ve AMPA

reseptörleri aracılığıyla nöronlarda ve astrositlerde NKCC1 ekspresyonunu uyarmaktadır (76, 85-87). Artmış NKCC1 ekspresyonu hücre içine Cl⁻ ile birlikte aşırı Na⁺ girişine yol açar (83). Hücre dışı yüksek K⁺ düzeyi ise NKCC1 aktivitesini tetikleyerek astrositlerin şişmesine yol açarak beyin ödeme katkıda bulunur (85, 86). Nöron ve astrositlere aşırı Na⁺ girişi hücre içi ozmotik basıncı yükseltir ve interselüler alandaki suyun hücre içine geçmesine yol açar, sitotoksik ödem gelişir.

Hücre içinde fazla Na⁺ birikimi, bu kez Na-Ca değiştiricinin ters yönde çalışmasıyla kalsiyumun hücre içine girmesini sağlar (89). Na-Ca değiştirici normalde 3 Na⁺ akışına karşılık 1 Ca⁺ ekstrüde eder, böylece hücreye 1 pozitif yük aktarır. İskemi sırasında, membranın depolarizasyonu, Na⁺ artışına ek olarak elektrojenik özelliğinden dolayı Na-Ca değiştirici etkisinin tersine dönmesine neden olabilir (88). Diğer taraftan Na-Ca değiştirici blokerlerinin (beprihidil, benzamil, diklorobenzamil), optik siniri anoksik hasardan korunduğu gösterilmiştir (89).

Sülfamobenzoik asit grubundan bir loop diüretik olan bumetanid, ikinci bağlanma bölgesi için Cl⁻ ile rekabet ederek NKCC1 fonksiyonunu inhibe eder. Bumetanid, NKCC1 inhibisyonunda en yaygın kullanılan ilaçtır, ancak aynı gruptan bir diğer loop diüretik olan furosemid de NKCC1'i inhibe eder (84). NKCC1 aktivitesinin bumetanid ile bloke edilmesi, Cl⁻ birikimini ortadan kaldırır ve Na⁺ artışını %50 oranında azaltır. Bumetanid ayrıca hem glutamat hem de NMDA aracılı hücre ölümünü inhibe eder (83). NKCC1 aktivitesinin bloke edilmesinin iskemi sırasında oluşan nöronal şişmeyi önleyerek hücre ölümünü azaltabileceği düşünülmektedir. NKCC1'in KBB endotelial hücrelerindeki rolü önemlidir. İntravenöz bumetanid uygulaması sıçan inme modellerinde ödem oluşumunu önemli ölçüde azaltmıştır (82, 90).

Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, farelerde yeni NKCC1 inhibitörü olan STS66'ın (3-(Butylamino) - 2 - phenoxy - 5 - [(2,2,2-trifluoroethylamino)methyl]benzenesulfonamide), büyük arter ateroskleroza olan geçici iskemik inmede ve hipertansiyonun eşlik ettiği iskemik inmede iskemik enfarkt alanı, hücresel şişme ve nörolojik defisitini azaltılmasında bumetanitten daha üstün bulunmuştur (91).

Sonuç olarak, NKCC1'in serebral ödem oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. NKCC1'in

farmakolojik inhibisyonu, iskemi kaynaklı hücresel şişmeyi, KBB yıkımını, serebral ödem ve nörotoksiteyi azaltmaktadır (83, 85-87, 90, 92-94). NKCC1'i inhibe etmeyi hedefleyen farmakolojik stratejiler, iskemik serebral ödem tedavisi için faydalı olabilir.

2.2.4. Sur1-Trpm4 Kanalları ve Beyin Ödemi

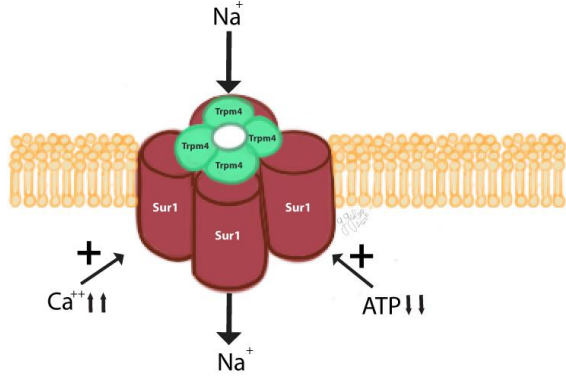
Sülfonilüre reseptörü 1 (Sur1) adenosin trifosfat bağlayıcı kaset (ABC) taşıyıcıları süper ailesinin bir üyesidir. ABC taşıyıcıları ATP hidrolizinden elde edilen enerjiyi çeşitli hücresel fonksiyonlar için kullanırlar. Sur1 ve Sur2 iyon kanalı düzenleyicileridir ve bu özellikleri ile ABC taşıyıcıları arasında benzersizlerdir (95). SUR1'in tek başına transport görevi yoktur, farklı membran proteinleri ile birleşerek iyon kanallarının çalışmasını modüle eder. Abcc8 geninin kodladığı Sur1, farklı hücre tiplerinde; örneğin Kir 6.2 proteini ile birleşerek ATP bağımlı K⁺ kanallarını ya da Trpm4 ile birleşerek Sur1-Trpm4 kanallarını oluşturur (96, 97).

Transient reseptör potansiyel (Trp) kanalları memelilerde bulunan 28 farklı katyon kanalından oluşan aileyi tanımlar. Geçici reseptör potansiyeli kanalı melastanin 4 (Trpm4) diğer Trp kanallarından farklı olarak kalsiyuma geçirgen olmayan, aşırı ve non selektif olarak sodyum gibi monovalan katyonları taşıyan bir kanaldır. Trpm4 kanalları sitosoldeki Ca⁺⁺ artışı veya ATP düşüşü ile aktive olmaktadır (98, 99).

Sur1-Trpm4 kanalının artmış ekspresyonu ilk olarak 2001'de deneysel sıçan modelinde iskeminin kor bölgesinde reaktif astrositlerde gösterilmiştir (100). Bu iyon kanalının düzenleyici alt birimini Sur1 ve por oluşturan alt birimini Trpm4 oluşturur (Şekil 5). Fizyolojik koşullarda Sur1 nöronlarda gözlenir ancak astrosit ve endotel hücrelerinde görülmez. Ancak serebral iskemi olduğunda nöronlarla birlikte, astrosit ve endotel hücre örneklerinde de Sur1 proteini ve mRNAsının arttığı gösterilmiştir. Travmatik beyin hasarı modellerinde olduğu gibi farklı nörolojik hastalıklarda Sur1 veya Trpm4 ekspresyonundaki artış serebral ödem riski ile ilişkilidir (97, 101-108). Woo SK ve arkadaşları 2020'de iskemi sonrası gelişen ödemin ATP bağımlı K⁺ kanalları üzerinden olmadığını ve Sur1-Trpm4 kanalı modülasyonu sonucuyla ortaya çıktığını spesifik antisens oligodeoksinükleotidlerin kullanıldığı çalışma ile doğrulamışlardır (107). Sur1-Trpm4

Güngör ve ark.

ekspresyonu orta serebral arter okluzyonu sonrası 3. saatinde iskemik korda ve 8. saatinde penumbra ortaya çıkar (109).



Şekil 5. Sur1-Trpm4 kanalının yapısı.

ATP tükenmesi veya Ca^{++} konsantrasyonundaki artma Sur1-Trpm4'ü hızla aktive eder (100). Akut hasarlanmada aktive olan Sur1-Trpm4 başlangıçta hücreyi aşırı Ca^{++} artışından korumak için Ca^{++} girişini yavaşlatır (96). Ciddi ATP azalmasıyla süreklilik kazanan Sur1-Trpm4 aktivasyonu hücre içine doğru Na^+ geçişine ve hücrenin depolarizasyonuna sebep olur. Hücre içinde Na^+ birikimi, suyun da hücre içine girmesiyle hücre şişmesine (sitotoksik ödem) ve ozmotik hücre ölümüne yol açan bir maladaptif sürece dönüşür (96). Nöron ve glia hücrelerinde Na^+ artışı ile iyonik ödem oluşmasının yanı sıra iskemi bölgesindeki endotel hücrelerindeki artmış Na^+ sitotoksik ödem, endotel hücre iskeletinde bozulma, endotelial sıkı bağlantı (tight junction) bütünlüğünün kaybına ve sonuç olarak tabloya vazojenik ödemin eklenmesine sebep olur (40, 110). Sur1-Trpm4'ün ekspresyonunun arttığı mikrovasküler yatakta saptanan TNF alfa, immunglobulin G ve myeloperoksidaz (MPO) ekstravazasyonu, inflamasyon ve vazojenik ödem geliştiğini de kanıtlar (99). Bununla birlikte Sur1-Trpm4'ün akuoprin4 ile heteromultimerik su/iyon kanalı kompleksi oluşturarak astrositik şişmeye neden olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (44).

2.2.5 Akuaporin Kanallarının Beyin Ödemindeki Rolü

Pek çok insan dokusunda aşırı hızlı sıvı transportu gereklidir. Dokulardaki bu hızlı su akışı

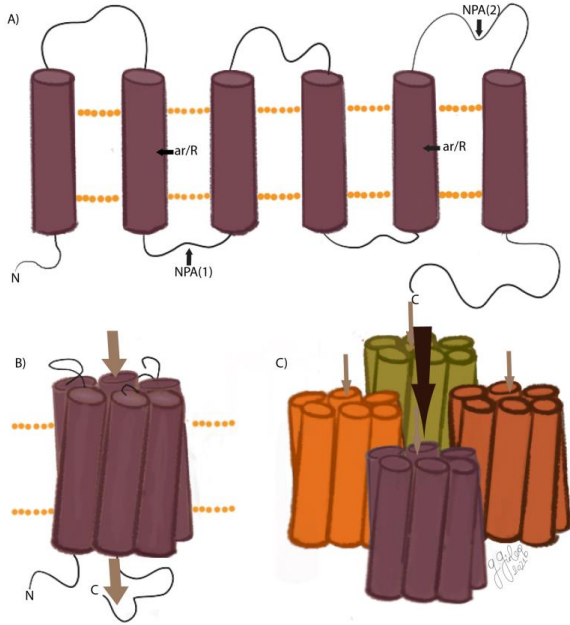
iki yolla mümkündür; ilki tuz transportu ile oluşan ozmotik stimulusa yanıt olarak gelişen bazal ve apikal membranları geçerek gerçekleşen trans-selüler su akışı, ikincisi de tuz veya solut gradientleri ile indüklenen hücreler arası bağlantılardan interselüler alana olan para-selüler su geçişi. Akuaporinler (AQP) hücre zarlarından trans-selüler su geçişini düzenleyen su kanallarıdır. Retina, olfaktör epitel, iç kulak, spinal kord, intervertebral disk, osteoklastlar, endotel, kalp, tükürük bezleri, gastrointestinal trakt, karaciğer, pankreas, akciğerler, overler, sperm hücreleri, adipositler, cilt akuaporin kanallarının bulunduğu yerlerdir. Beyinde 7 tip akuaporin gösterilmiştir, ama en belirgin olanları astrositlerdeki akuaporin tip 4, koroid pleksustaki akuaporin tip 1'dir (24,111).

Tablo 2. AQP4'ün farklı nörolojik hastalıklarda etkisini araştıran bazı deneysel çalışmalar.

Patoloji	Deney Hayvanı	Akuaporin tipi	Sonuç
Sitotoksik ödem	Fare	AQP4	Upregülasyon
Vazojenik ödem	Fare	AQP4	Upregülasyon
Travmatik beyin hasarı	Rat	AQP4	Upregülasyon
Beyin Tümörü	İnsan	AQP4	Upregülasyon
	İnsan	AQP1	Downregülasyon
Hidrocefali	Rat	AQP4	Upregülasyon
Selüler migrasyon	Fare	AQP1	Upregülasyon
Uzamış status epileptikus	Fare	AQP4	Downregülasyon

Akuaporinler birbiri ardına NPA (asparagin-prolin-alanin) dizinleri ile bağlanmış helikal yapıda altı transmembran proteininden oluşur. Protein dizinin sitoplazmik serbest karboksil ve amino uçları vardır. Hücre zarının içinden dışına uzanan bu helikal yapıdaki proteinler kendileri etrafında 360 derece dönüp birleşerek ortasında bir por bulunan akuaporin kanalını oluşturur. Monomer akuaporin kanalları bir araya gelerek tetramer yapıyı oluşturur (Şekil 6). Ortadaki aquaporin kanal çekirdeğinin şekli, filtre görevi görür ve yalnızca bir su molekülünün geçişine izin verir (112-115).

Beyin ödemi patofizyolojisi, AQP'lerden en çok AQP4 ilişkilendirilmiştir. AQP4, santral sinir sisteminde ana su transport kanaludur ve kan-beyin bariyerine katılan astrosit son ayaklarında yüksek miktarda bulunur. Suyun kan beyin bariyerinden her iki yöne de doğru; yani hem endovasküler



Şekil 6. Akuaporin kanalının yapısı; NPA dizinleri ile birbirine bağlı tekli helikal yapıdaki transmembran proteinleri (A) bir araya gelerek altılı monomerleri oluşturur (B). Dört monomer bir araya gelerek tetramer yapısındaki kanalı oluşturur (C).

alandan interselüler kompartmana doğru geçişini, hem de ekstraselüler alandan endovasküler alana geçişini düzenler (115-117). İskemiden sonraki 48.saatte enfarktın sınırındaki astrositlerin üzerinde ve 1. haftanın sonunda enfarktın kor ve kenarındaki astrositlerin son ayaklarında, yani ödemin en belirgin olduğu bölgelerde AQP4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (118). Bu artış enflamatuar sitokinlerin lokal düzeyleri ile de ilişkilidir (119-122). 28. günde AQP4 düzeyleri normale gelir. AQP4 knock-out kemirgenlerde yapılan araştırmalar, AQP4 olmadığında enfarkt hacminin daha küçük, kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve lokal nöroinflamasyonun daha az, nörolojik düzelmenin daha iyi olduğunu ve sitotoksik ödem gelişmediğini göstermiştir (58, 115, 123, 124). İnsanlarda da iskemik beyaz cevherde ödemle birlikte AQP4 izoformununun 2-6 kat arttığı, aynı artışın hücresel şişmenin çok az olduğu serebral kortekste ortaya çıkmadığı görülmüştür (125). Deneysel modellerde iske mi alanındaki astrositlerde AQP4 sentez artışında mitojenlerle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolaklarının etkili olduğu düşünülmektedir (115, 126). Diğer taraftan başka bir çalışmada geçici orta serebral arter oklüzyonu modelinde AQP4 geni eksik farelerde 3-7 günler arasında MR ile

saptanan ödemin daha fazla olduğu görülmüştür (127). Akuaporin 4'ün beyinde iki izoformu bulunur, AQP4-M1 ve AQP4-M23. AQP4-M1 izoformu yine deneysel serebral iske mi modelinde beyin ödeminin azaltıyor gözükmektedir. AQP4'ün özellikle geç aşamalarda interselüler alandaki suyun endovasküler kompartmana taşınmasını ve ödemin temizlenmesini sağladığı düşünülmektedir. AQP4'ün iskemiden sonra gelişen beyin ödeminin erken evrelerinde etkisi aslında dualdır ve komplekstir, enfarktın üzerinden geçen süreye, hasarın derecesine, belirgin olan ödem tipine, kullanılan ölçüm yöntemine göre değişir. Özellikle baskın hale gelen M1 veya M23 izoformuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (115).

AQP9 ise 24.saatte iskemik beyin dokusunda artmaktadır, ancak hücresel şişme ile ilişkili değildir. Serebral iske mi ile AQP3, AQP5 ve AQP8 arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar sunan az sayıda çalışma da mevcuttur (122).

AQP4 deneysel intrakranial hemoraji modellerinde de çalışılmıştır. Her ne kadar otolog kan enjeksiyonu, bakteriyel kollajen enjeksiyonu ya da spontan kanama gibi modeller insanlardaki spontan intraserebral kanamayı tam taklit etmese de, enjeksiyondan sonra 3.saatte AQP4 ekspresyonunun artması, 2-5 günde maksimuma ulaşması ve 14.günden sonra kaybolması ilginçtir. Dahası kanamadan bir süre sonra membrandaki AQP4 proteini internalize olur ve astrositler içinde lizozomlar tarafından parçalanmaya başlar. AQP4'ün deneysel olarak ortadan kaldırılması hemorajiden sonra gelişen beyin ödeminin a greve eder. AQP4'ün intraserebral kanamadan sonra gelişen vazojenik ödemin temizlenmesinde katkısı var gibi görünmektedir (115).

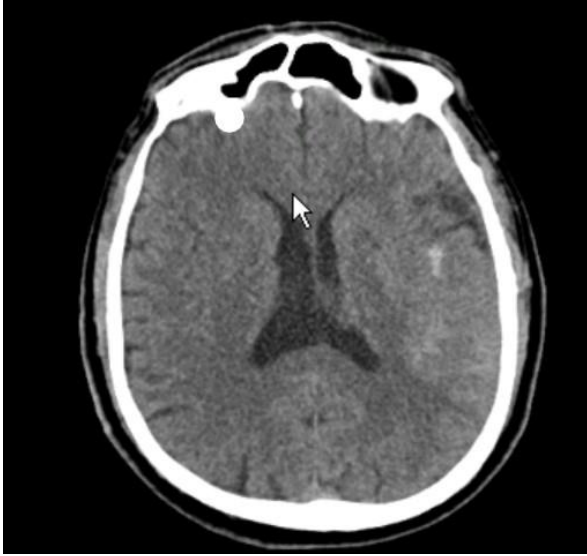
AQP4'ün farklı nörolojik hastalıklarda etkisini araştıran bazı deneysel çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

2.2.6 Reperfüzyon Ödeminin Farklı Yönleri

Akut iskemik inmede trombolitik tedavi veya mekanik trombektomi ile reperfüzyon çoğunlukla fonksiyonel iyileşme sağlar. Ancak bazı durumlarda başarılı rekanalizasyon ve reperfüzyon ile iskemik dokuda paradoks olarak iskeminin yol açtığı hasardan daha fazla hasar gelişebilir. Bu tabloya reperfüzyon hasarı denir, vazojenik ödem ve intraserebral kanama gelişimi nedeniyle erken nörolojik kötüleşmenin önemli

nedenleri arasında gösterilmektedir (128, 129). Reperfüzyon hasarında mortalite %36-63, morbidite ise %80'dir. Reperfüzyona bağlı ödem, daha çok rekanalize edilen majör damar tıkanıklıkları ile klinik olarak ilişkili gösterilse de intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü tedavisi, karotis endarterektomi, intrakranial stentleme ve hatta spontan rekanalizasyon sonrası da ortaya çıkabilir (128).

Reperfüzyon sonrası erken dönemde kollateral dolaşımdaki aşırı vazodilatasyondan dolayı otoregülasyon bozulur ve lüks perfüzyon görülebilir. Lüks perfüzyonun hiperperfüzyon ve reperfüzyon ödemi ile ilişkisi hala net değildir (Resim 2).



Resim 2. Sol hemisferde rekanalizasyondan 24 saat sonra izlenen lüks perfüzyon.

İskemik doku hasarı, reperfüzyon sağlandığında hasarlanan dokunun yeniden oksijenasyonu ile artarak devam eder. Reperfüzyondan sonra ani bir moleküler oksijen kaynağı elde eden beyin dokusu, hidroksil radikali (OH), süperoksit radikali (O_2) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen radikalleri üretir. Bu serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres, endotel hücrelerine zarar verir. Lökosit infiltrasyonu artarak inflamasyon tetiklenir. Aktif astrositlerden ve mikroglialardan büyük miktarda sitokinler, kemokinler, NO, $TNF\alpha$, IL-1b gibi inflamatuvar faktörler, IL-6, prostanooidler salınır. Ortaya çıkan inflamatuvar yanıt yüksek derecede sitotoksiktir ve penumbradaki nöronal ölümü

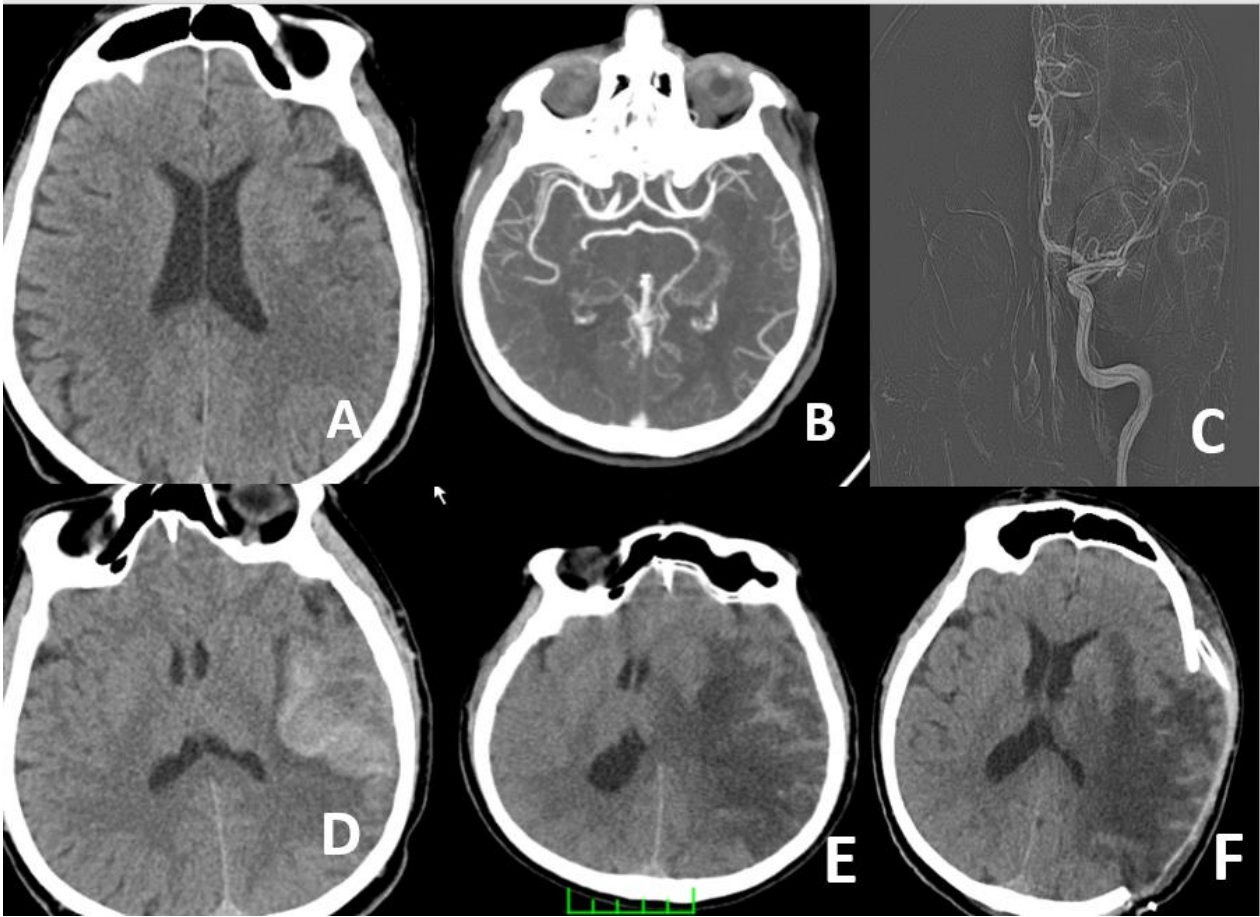
arttırır. Ayrıca perisitler sürekli kasılır bu da mikrovasküler lümeni daraltır ve trombositlerin de aktivasyonu ile mikrovasküler trombozu arttırır (130). Kan beyin bariyerinin bütünlüğü bozulur ve enfarkt hacmi büyür (131). Bazı inflamatuvar sitokinler, matriks metalloproteinaz-9 (MMP9) ve akuaporin 4 (AQP4) ekspresyonu ile yakından ilişkilidir. MMP9 aktivasyonu kan beyin bariyerini bozarak nörovasküler üniteye zarar verir. AQP4 ise suyun beyne geçişini kolaylaştırarak beyin ödemi artırır.

Endotel hücreleri, perisitler, astrositler ve nöronlardan oluşan kan beyin bariyerinin oksidatif stresin artmasıyla bozulması, serebral vasküler geçirgenliği arttırarak beyin ödemi oluşumuna yol açabilir (132, 133). Hayvan deneylerinde vazojenik ödemin reperfüzyondan sonra artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliği ile ortaya çıktığı gösterilmiştir, ancak iskemiyin şiddeti, süresi ve reperfüzyon zamanı gibi pek çok faktöre bağlı olan karmaşık bir süreçtir (134).

Reperfüzyona bağlı beyin ödemi, ipsilateral baş ağrısı, kontralateral nörolojik defisit ve epileptik nöbet ile belirti verebilir. Semptomlar rekanalizasyondan hemen sonra ortaya çıkabildiği gibi 1 aya kadar da gecikebilir. Hastalar genellikle ilk hafta içinde semptomatik olur (Resim 3).

Revaskülarizasyonun geç yapılması faydayı en aza indirir ve büyük olasılıkla reperfüzyon hasarı riskini arttırır. Akut revaskülarizasyonun amacı sadece damarı açmak olmamalı, aynı zamanda hızlı bir şekilde açmak olmalıdır (135).

Reperfüzyona bağlı ödemi azaltmak için fizyolojik parametrelere dayalı hasta seçimi önemlidir. Kurtarılabilir beyin dokusunu ve iskemik çekirdeği saptamak için perfüzyon görüntülerinin kullanılması, daha hızlı rekanalizasyon sağlanması ve yeni nesil geri çekilebilir stentlerin kullanımı tedavi başarısını arttıracaktır (136). Özellikle küçük iskemik çekirdeği ve geniş penumbrası olan hastalar tedaviden daha fazla yarar görür. Vazojenik ödemin boyutu, iskemik çekirdek volümü ile ilişkilidir (137). Proksimal serebral arter tıkanmaları, genellikle revaskülarizasyonu takiben reperfüzyon hasarına karşı savunmasız olan geniş penumbra alanları ile sonuçlanır. Uygun perfüzyon görüntülemesine sahip hastalarda terapötik tedavi penceresi 6 saatin ötesine uzadıkça bu alanlarda meydana gelen daha uzun hipoperfüzyon periyotları, kurtarılabilir dokunun ek



Resim 3. Akut sol hemiparezi ile başvuran, NIHSS skoru 16 olan 58 yaşında erkek hasta, beyin tomografisinde ASPECT skoru 7 saptanıyor (A). Beyin tomografi angiografisinde sol M1 oklüzyonu saptanıyor (B), mekanik trombektomi sonrası parsiyel rekanalizasyon sağlanıyor (C). 24 saat sonra NIHSS skoru 6 iken çekilen BT'de lüks perfüzyon izleniyor, (D). 7 gün sonra kliniği kötüleşince çekilen BT'de reperfüzyon ödemi izleniyor (E) ve dekompresif kraniektomi yapılıyor (F).

hasarlanmaya duyarlılığının artırır.

Reperfüzyona bağlı ödemin önlenmesinde en önemli faktör hipertansiyonun erken tanınması ve kontrolüdür. Bu normotansif seyreden hastalarda bile önemlidir. Transkranyal Doppler ultrasonografinin karotid revaskülarizasyonlarında preoperatif ve postoperatif kullanılması, serebral kan akımı (SKA) ve buna bağlı hiperperfüzyon riski artan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir. SKA'yı arttırmayan ve aşırı vazodilatasyona neden olmayan antihipertansiflerle kan basıncı düşürülmeye çalışılmalıdır (138).

Reperfüzyon ödeminin çoklu mekanizmalarının daha fazla araştırılması, inme tedavisini önemli ölçüde iyileştirilmesinin sadece başlangıcıdır (130).

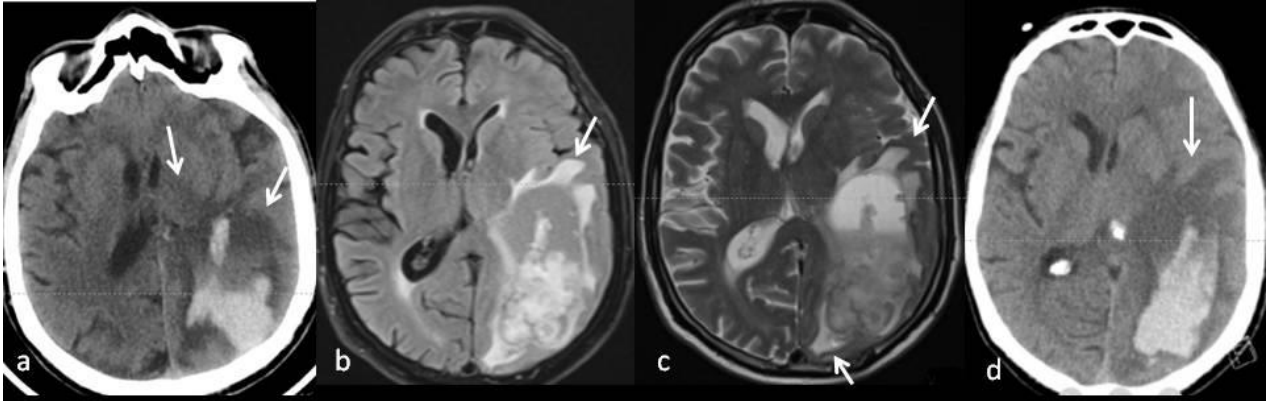
2.3 İntraserebral Kanamalarda Perihematomal Beyin Ödemi

İntraserebral kanama, tüm inmelerin %10-15'ini oluşturmakta olup, yaşlanan nüfus ve antitrombotik ajanların kullanımının yaygınlaşması gibi nedenlerle insidansı giderek artmaktadır. Yüksek mortalite ve uzun dönem dizabilite riskiyle beraber spesifik bir tedavisinin bulunmaması, İntraserebral kanamayı önemli bir toplum sağlığı sorunu haline getirmektedir (139).

Etyolojiden bağımsız olarak, akut gelişen hematoma neden olduğu mekanik etki, primer serebral hasardan sorumlu olup, olguların bir bölümünde erken dönemde gözlenen hematoma hacminde artış, prognozu kötüleştirir. İntraserebral kanamanın ilk saatlerinden itibaren

kanama alanı etrafında oluşmaya başlayan ödem, perihematomal ödem (PHÖ) olarak adlandırılmakta, sekonder serebral hasarın önemli bir nedeni olarak kabul edilmektedir. PHÖ hacmindeki artış hızı, ilk 24 saatte en yüksek olup, kanamanın 48 - 72. saatinden sonra yavaşlaşsa da, genişleme devam eder ve PHÖ maksimum boyutuna ortalama iki haftalık dönemde ulaşır. PHÖ; kitle etkisi ve herniasyona yol açarak, nörolojik kötüleşmeye neden olabilir. İntraserebral kanama tedavisinde hematoma yarattığı primer hasara yönelik medikal uygulamalar ve gelişmiş cerrahi tekniklere rağmen, klinik sonlanımda istenen iyileşme sağlanamamış, PHÖ tedavinin hedeflerinden biri haline gelmiştir. PHÖ gelişiminde birden fazla mekanizmanın birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Kanamayı takiben oluşan ozmotik gradient nedeniyle vasküler yataktan perihematomal sahaya sıvı geçişiyle başlayan

süreç, özellikle trombin tarafından indüklenen kan beyin bariyeri hasarı, kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtla devam eder. Erken dönemde, sitotoksik ödemin de PHÖ'e katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca, hematoma rezolüsyonu sırasında eritrositlerin parçalanması sonucu biriken hemoglobin yıkım ürünlerinin, serbest radikal hasarı ve nöron ölümüne yol açarak PHÖ patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir (140, 141). PHÖ sekonder beyin hasarının nöroradyolojik belirteci olarak kabul edilebilir. Bilgisayarlı tomografide kanama alanını çevreleyen hipodansite, PHÖ gelişimini düşündürürken, T2 ağırlıklı MRG sekanslarında perihematomal sinyal artışı olarak karşımıza çıkar. Tomografide kanama lokalizasyonuna bağlı olarak, komşu bölgelerdeki iskemik odaklarla karışabildiği için, PHÖ ölçümünde, MRG daha üstün bir yöntem olarak görülmektedir (142) (Resim 4).



Resim 4: Ani bilinç kaybı ve sağ hemiparezi ile başvuran hastada ilk BT'de saptanan akut İSK ve PHÖ (a); FLAIR (b) ve T2 (c) sekanslarda PHÖ kanama çevresinde hiperintens izlenmekte; bilinçte kötüleşme olması üzerine çekilen 24. saat BT'de orta hat yapılarına baskı etkisi görülmekte (d).

İntraserebral kanama olgularının çoğunda gözlenen PHÖ, birçok faktörden etkilenmektedir. Araştırmalar, hastaneye başvuru anında saptanan PHÖ ve hematoma volümleri arasında anlamlı korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (143). Bu bilgi ışığında, akut dönemde uygulanacak medikal ve cerrahi girişimlerin, PHÖ gelişimini sınırlandırma olasılığından bahsedilebilir. Yapılan bir çalışmada varfarin kullanımı altında gelişen intraserebral kanamalarda saptanan düşük PHÖ volümü, koagülasyon kaskadı aktivasyonunun ödem gelişimindeki önemi ile açıklanabilir (144). Diyabetik ve hipertansif hastalarda, PHÖ riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (145, 146) ancak

agresif kan basıncı kontrolünün PHÖ gelişimini yavaşlattığına dair kanıtlar, tekrarlayan çalışma sonuçlarıyla desteklenememiştir (147). İntraserebral kanama öncesi statin kullanımı, düşük PHÖ riski ile ilişkili bulunmuştur (148).

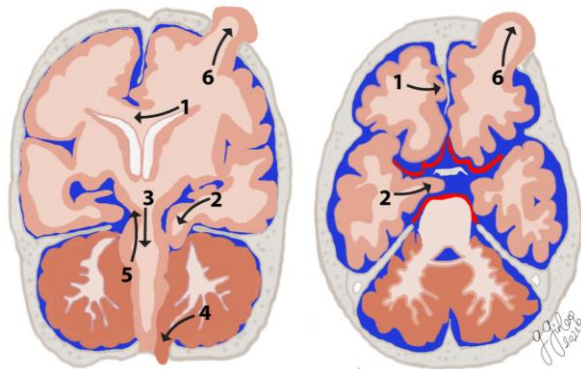
Sekonder beyin hasarının potansiyel tedavi hedefi haline gelmesiyle birlikte, PHÖ'nün prognozla ilişkisine yönelik araştırmalar yoğunluk kazanmıştır. Çalışmalarda değerlendirmeye alınan parametrelerden biri olan 'PHÖ ekspansiyon oranı', 90 günlük kötü fonksiyonel sonlanım ile anlamlı ilişki göstermesi bakımından, öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, mevcut veriler PHÖ ve prognoz arasında net ilişki kurmak için henüz

yetersiz olup, ölçüm için en uygun parametrelerin tespiti açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (149).

Hiperozmolar ajanların kullanımı ve cerrahi girişimler, PHÖ' nün yol açabileceği kitle etkisine yönelik uygulanmakta olan standart yaklaşımlardandır. Karmaşık hücrel ve moleküler mekanizmaları hedef alan tedaviler henüz araştırma aşamasındadır. Son yıllarda yapılan prelinik araştırmalarda, özellikle kompleman ve trombin inhibisyonu ve demir şelasyon tedavilerinin, deneysel İntraserebral kanama modellerinde ödem formasyonunda azalma ve nörolojik iyileşme sağladığına dair veriler elde edilmiştir (140).

3.1 İnmede Herniasyon Sendromları: Tipleri ve Klinik bulgular

Beyin herniasyonu, beyin dokusunun bir bölmeden diğerine yer değiştirmesidir. Solunum arrestine yol açarak yaşamı tehdit eden ve acil olarak teşhis edilmesi gereken bir durumdur. Beyin herniasyonu, kranial sinirleri ve damarları sıkıştırarak hemoraji, iskemi veya hidrosefaliye neden olabilir (150). İntrakranial basınçtaki artış, beyin omurilik sıvısının kompanzatuvar olarak yer değiştirmesi ve serebral kan hacmindeki değişikliklerle Monro-Kellie doktrinine göre bir dereceye kadar sınırlandırılır (151). Kompanzatuvar mekanizmalar yetersiz kalırsa, duradaki septumlar tarafından oluşturulan farklı kompartmanlardan beyin herniye olur (Şekil 7).



Şekil 7. 1. Subfalsin herniasyon, 2. Lateral Desendan Transtentoryal (Unkal), 3. Santral Desendan Transtentoryal, 4. Tonsiller, 5. Asendan transtentoryal, 6. Eksternal herniasyon (150).

Beyin herniasyonuna zemin hazırlayabilen tümör, hemoraji, malign serebral enfarktler, hidrosefali, enfeksiyonlar gibi pek çok hastalık

vardır. Malign orta serebral arter enfarktı, orta serebral arter sulama alanının üçte ikisinden fazlası etkilendiğinde ortaya çıkar, genellikle ilk 48 saatte akut beyin ödemi, kafa içi basınç artışı ve beyin herniasyonuna kadar ilerleyen kliniğe yol açar. Agresif medikal tedaviye rağmen genellikle ilk hafta içinde, kitle etkisi nedeniyle transtentorial herniasyon ve ölüme yol açabilen OSA tıkanıklıklarını tanımlamak için kullanılır (5, 152).

Beyin herniasyonu iki genel kategoriye ayrılabilir; İntrakranial ve ekstrakranial herniasyonlar. İntrakranial herniasyonların 3 alt tipi vardır; 1. Subfalsin herniasyon, 2. Transtentorial herniasyon, 3. Tonsiller herniasyon (Şekil 7). Ekstrakranial herniasyon beyin dokusunun kafatası kırığından dışarı taşmasına verilen isimdir, kraniotomi sonrasında iyatrojenik de oluşabilir (153).

1. Subfalsin Herniasyon: Orta hat şifti veya singulat herniasyon olarak da bilinir, en sık rastlanan herniasyon tipidir. İpsilateral singulat girus, anterior falksın altından herniye olarak anterior serebral arterin distal bölgesinde enfarktüse yol açar. Posterior falks anteriora göre daha rijid ve basınca daha dayanıklıdır (154). Anterior serebral arterin özellikle perikalozal ve kallozomajinal arterlerin kompresyonu iskemiye neden olur. İskemi sonucunda oluşan beyin ödemiye kitle etkisini daha da artırır. Motor homunkülüsün enfarktüsüne bağlı olarak tek veya çift taraflı alt ekstremité güçsüzlüğü, inkontinans ve koma tablosu görülebilir. Orta hat şiftinin derecesi prognozla ilişkilidir; 5 mm'den az şift iyi prognoza sahipken, 15 mm'den fazla şift kötü sonuçla ilişkilidir (155). Subfalsin herniasyon en iyi koronal kesitlerde görülür.

2. Transtentorial Herniasyon: Genişleyen kitle lezyonları (örn. intraserebral, subdural veya epidural kanama, malign enfarkt, abse, tümör, obstrüktif hidrosefali) ile ortaya çıkabilir. Bu tip herniasyonlarda bilinç bozukluğu, genellikle aşağı doğru fıtıklaşmadan ziyade orta hat yapılarının laterale doğru yer değiştirmesiyle ilgilidir. Özellikle pineal bezin 8 mm'den fazla şifti bilinç bozuklukları ile ilişkilidir; şift 11 mm'den fazlaysa koma gelişir (156). Artmış intrakranial basınca bağlı olarak papilödem ve Cushing triadının (hipertansiyon, bradikardi, düzensiz solunum) belirtileri görülebilir. Transtentorial herniasyon desendan ve asendan olmak üzere iki ana şekilde görülebilir (154).

a) Desendan Transtentorial Herniasyon:

Beyin dokusu, tentoryal çentik boyunca aşağı doğru yer değiştirdiğinde ortaya çıkar. lateral ve santral olmak üzere iki alt tipe ayrılır.

Lateral herniasyon da anterior ve posterior olmak üzere iki farklı şekilde görülür. Medial temporal lobun yer değiştirmesi sonucu oluşur.

Anterior subtipi unkal herniasyon olarak da bilinir. En iyi anlaşılmiş herniasyon tipidir ve uncus ipsilateral krural sisterne doğru herniye olur. Unkal herniasyonda en erken bulgu suprasellar sisternin silinmesidir. Klasik klinik bulguları, ışığa yanıtız büyük pupil (%85 ipsilateral), kontralateral hemipleji ve komadır. Herniye bölüm daha fazla yer değiştirdikçe, karşı taraftaki serebral pedinkulun itilme sonucunda Kernohan aralığında sıkışması kontralateral kortikospinal yola zarar verir, böylece lezyonunun ipsilateralinde parezi veya felce neden olur. Bu tablo "Kernohan fenomeni" (yanlış lokalizasyon işareti) olarak bilinir (156).

Posterior subtipinde, parahipokampal girus, tentoryal insisuranın posterolateral kısmına doğru yer değiştirir (150).

Santral hernilerde diensefalon, mezensefalon ve pons herniye olur. Diensefalonu besleyen penetran arterlerin sıkışmasına bağlı olarak asendan retikuler aktivasyon sisteminde iskemi gelişir, böylece uyanıklık bozulur. Progresif santral herniasyon, okülomotor felç, ilerleyici bilinç değişikliği, deserebre postür, solunum paterninde değişiklik (sırayla Cheyne Stokes solunumu, santral nörojenik hiperventilasyon ve apnestik solunum gibi), koma ve sonunda ölüme yol açabilir (150). Hipofiz bezi etkilenirse diabetes insipidus gelişir. Unkal herniasyona göre daha kötü prognozlu ve progresif bir tabloya neden olur (157).

b) Asendan Transtentorial Herniasyon:

Beyin sapı tentorial aralıktan yukarıya doğru herniye olursa, dorsal mezensefalon, akuaduktus serebri ve arterler baskılanır. Masif serebeller enfarktlerde, serebeller vermiş lezyonlarında olduğu gibi, yer kaplayıcı oluşum insisura yakınıdaysa bu tip herniasyon gelişir (154, 158). Diğer olası neden, supratentorial intrakranial hipertansiyonun ani düşürülmesidir (159). Tentoryal insisuranın büyüklüğüne göre herniasyon şekli değişebilir. Eğer tentoryal açıklık büyükse serebeller vermiş yukarı; küçükse serebeller doku foramen magnumdan aşağı doğru herniye (tonsiller herniasyon) olur (154, 158).

Klinikte akut hidrosefali, Parinaud sendromu ve yukarı bakış kısıtlılığı gibi bulgular görülebilir.

3. Tonsiller Herniasyon: Serebeller tonsillerin basınç nedeniyle foramen magna itilmesi ve bulbusu sıkıştırması sonucunda oluşur. Dördüncü ventrikülün obstrüksiyonuna bağlı akut kafa içi basınç artışı gelişir. Bulbusun etkilenmesi sonucu hastada akut hipotansiyon gözlenebilir ve solunum aniden durabilir (151, 154, 159). Foramen magna göre normal tonsil pozisyonu yaşa göre değişir. Mikulis ve ark. farklı yaş gruplarında tonsillerin foramen magnum altındaki normal pozisyonunu tanımlamışlardır. İlk dekatta serebeller tonsillerin, foramen magnumun 6 mm altında olması anormal kabul edilir. İkinci dekatta referans değer 5 mm'dir; 4. ila 8. dekatlar için eşik 4 mm'den büyüktür; 80 yaş ve üzerinde ise 3 mm sınırdır (160, 161).

4. Transalar Herniasyon: Daha az tanımlanmış bir herniasyon şeklidir. Transsfenoidal herniasyon olarak da bilinir. Genelde subfalsin ve transtentorial herniasyonlarla birlikte. Desenden formunda frontal lob sfenoid kanat üzerinde arkaya aşağıya doğru yer değiştirir. Frontal yer kaplayan lezyonlarda oluşur. Orta serebral arter frontal lob ile sfenoid çıkıntı arasında sıkışıp tikanabilir.

Asendan transalar herniasyon orta kranial fossadaki yer kaplayıcı bir lezyona bağlı olarak temporal lobun sfenoid çıkıntının önüne ve üstüne doğru yer değiştirmesidir. Anterior klinoid proses ile beyin arasında internal karotis arterin supraklinoid parçası sıkışabilir. Temporal lobu içeren masif enfarktlerde orta serebral arterin arkaya veya öne yer değiştirmesi ile tanınabilir (154).

Sonuç olarak herniasyon tipinin ve ilişkili komplikasyonların tanınması, tedavi şekline ve acil cerrahi müdahaleye karar vermede yardımcı olur.

Hastanın ilk gelişinde herniasyona ilerleyecek bir intrakranial ödemin gelişip gelişmeyeceğini kesin öngörmek mümkün değildir. Ancak hastanın özellikleri, görüntülemeleri, kliniği ile yüksek ihtimalle hastanın prognozu öngörülebilir. Malign OSA enfarktından sonra malign ödem gelişimi açısından risk faktörleri şunlardır (162-167):

- ✓ Semptom başlangıcından itibaren 24 saat içinde bulantı- kusma başlaması
- ✓ Sistolik kan basıncının başlangıçtan 12 saat sonra >180 mmHg olması
- ✓ Hipertansiyon, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon öyküsü

- ✓ Genç yaş (beyin dokusunda atrofi olmadığı için basınç artışından daha çabuk etkilenme olur)
- ✓ Lökosit artışı
- ✓ Geliş NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale); dominant hemisferde >20, dominant olmayan hemisferde >15 olması
- ✓ Beyin bilgisayarlı tomografide (BT) ilk 6 saat içinde OSA sulama alanında >%50 hipodansite
- ✓ BT'de septum pellucidumun orta hattın >5 mm karşı tarafa kayması
- ✓ Geliş ASPECT (Alberta Stroke Programme Early CT) skorunun <8 olması
- ✓ BT anjiyografide internal karotis arter oklüzyonu, kollateral dolaşımın kötü olması
- ✓ Beyin magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde >145 ml enfarkt hacmi
- ✓ Transkranyal Doppler incelemesinde pulsatilite indeksinde artma
- ✓ Görüntülemelerde optik sinir kılıf çapında artma

Hemisferik inme sonrasında malign serebral ödem gelişimini öngörmek için pek çok skorlama sistemi (Kasner risk indexi, EDEMA skoru, MBE skoru, DASH skoru) de geliştirilmiştir (165, 167-169).

Ancak tüm bu öngörücü parametreler sadece klinisyene yol göstermek için faydalı olmakla birlikte sadece bu parametrelere göre hastanın

değerlendirilmesi uygun değildir. Hasta ilk başvurudan itibaren beyin ödemi açısından klinik ve radyolojik olarak çok yakından takip edilmelidir. Gelişinde uyanık olan bir hastanın bilincinde kötüleşme olması, uykuya meyil, kusma, yeni gelişen nörolojik defisit klinisyeni beyin ödemi gelişimi açısından uyarıcı olmalıdır. Bu hastalar mutlaka nöroloji yoğun bakım ünitesi bulunan ve olası bir cerrahi gerekliliği için beyin cerrahinin bulunduğu merkezlerde takip edilmelidir.

3.2 İskemide Herniasyon Sendromları: Bilgisayarlı Tomografi (BT) Bulguları

Serebral iskemide herniasyon tipleri ve beyin BT örnekleri gösterilmektedir (Resim 5-11) (170).

1-) Subfalsin (Singular) Herniasyon

2-) Transtentorial Herniasyon

a) Desendan Transtentorial Herniasyon

- Temporal (Unkal) Herniasyon

- Santral Herniasyon

b) Asendan Transtentorial Herniasyon

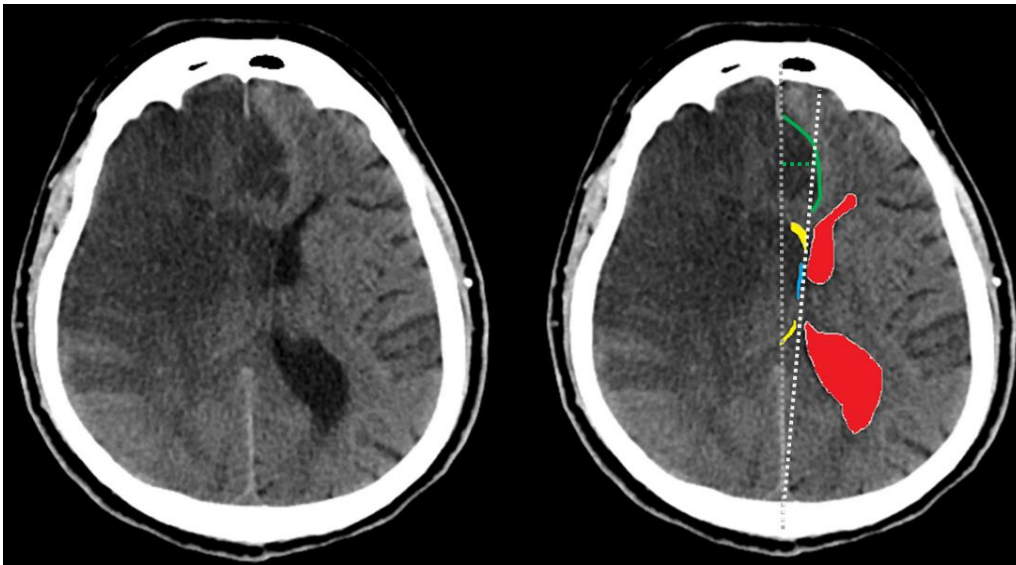
3-) Tonsiller (Aşağı serebellar - Transforaminal) Herniasyon

4-) Transalar (Transsfenoidal) Herniasyon

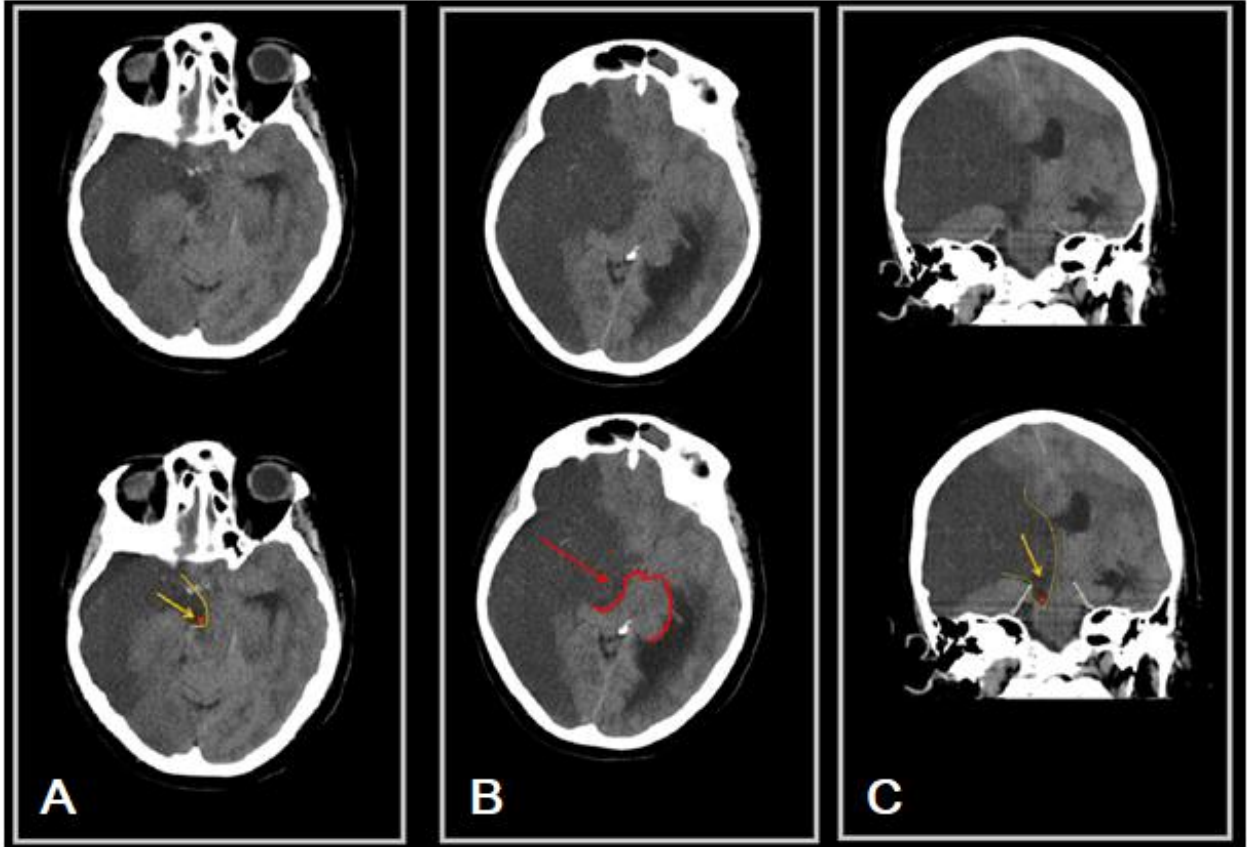
a) Desendan Transalar (Transsfenoidal) Herniasyon

b) Asendan Transalar (Transsfenoidal) Herniasyon

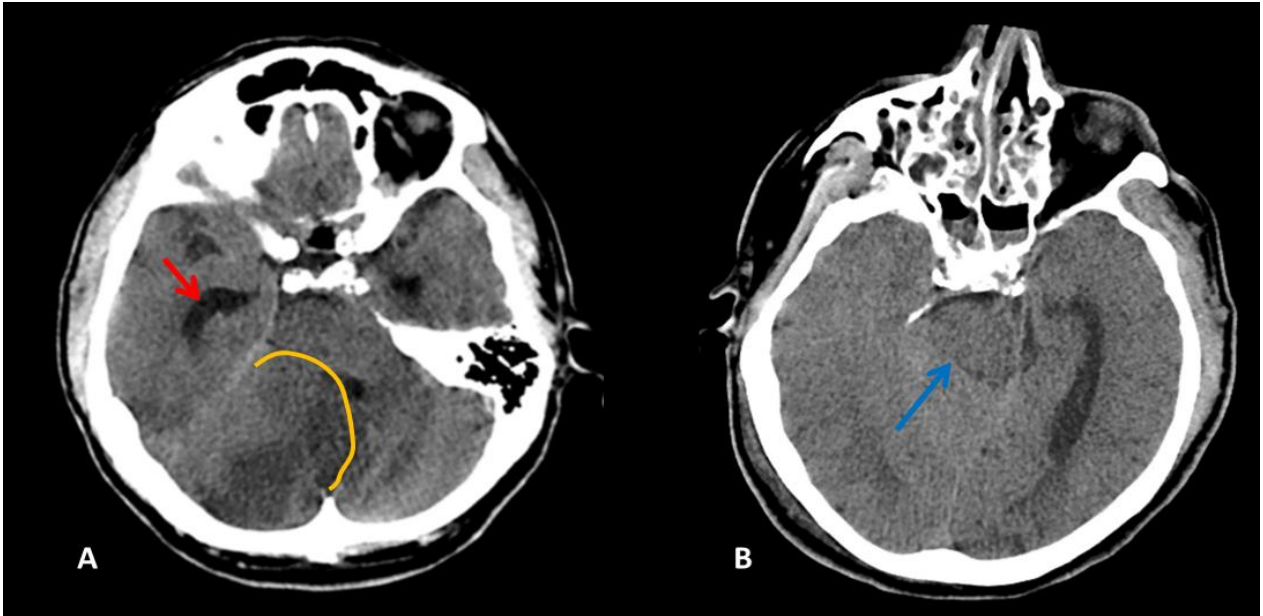
5-) Ekstrakranial (Transkalvarial) Herniasyon



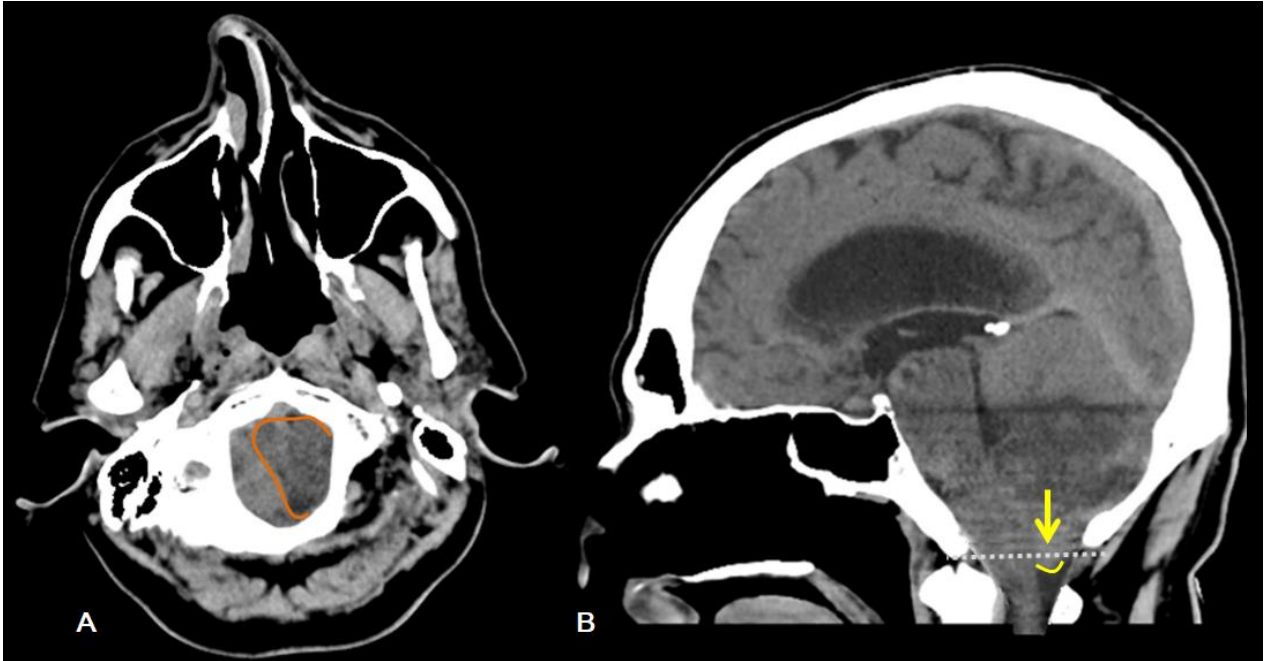
Resim 5. Subfalsin (Singular) Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel kesitlerde singüler girus şifti (yeşil çizgi), ipsilateral ventriküler bası (sarı alan) & foramen monro parsiyel kollapsına bağlı (mavi çizgi) kontralateral ventriküler dilatasyon (kırmızı alan) izlenmektedir.



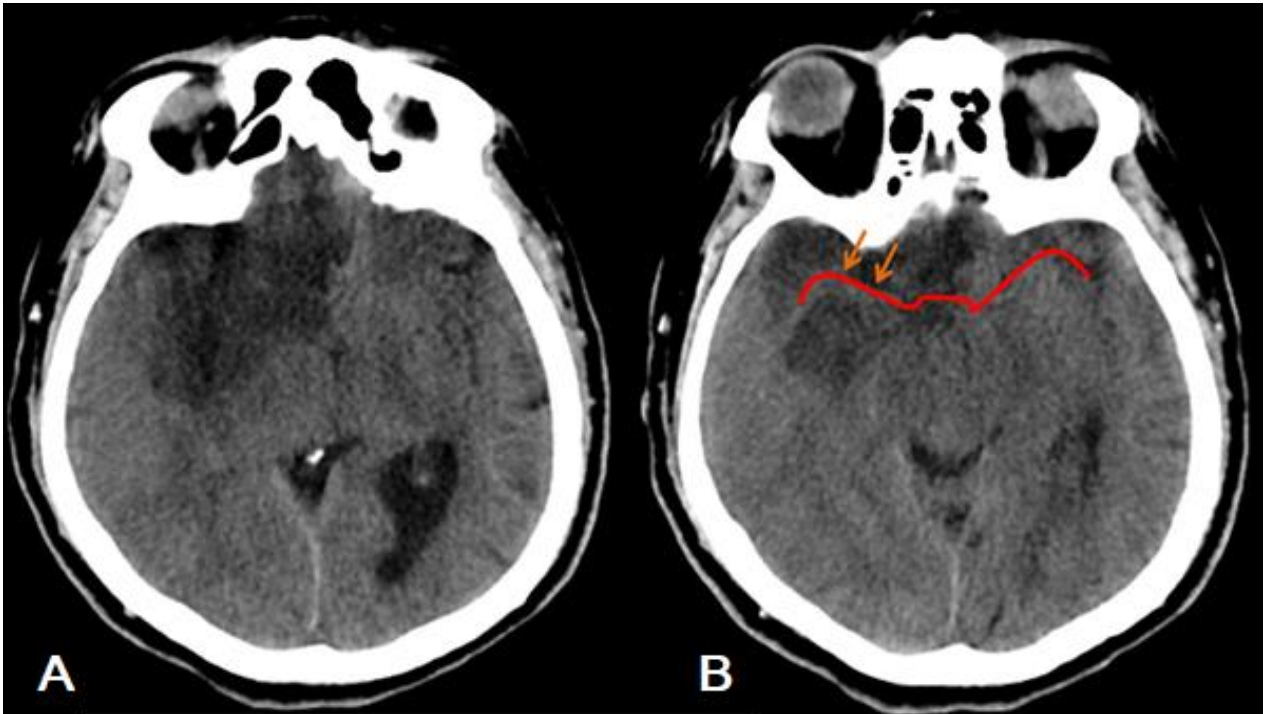
Resim 6. Temporal (Unkal) Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel (A) ve koronal (C) kesitlerde unkus (kırmızı nokta) herniasyonu (sarı ok) ve aksiyel kesitte (B) herniasyona sekonder mezensefalonda çift izlenmektedir.



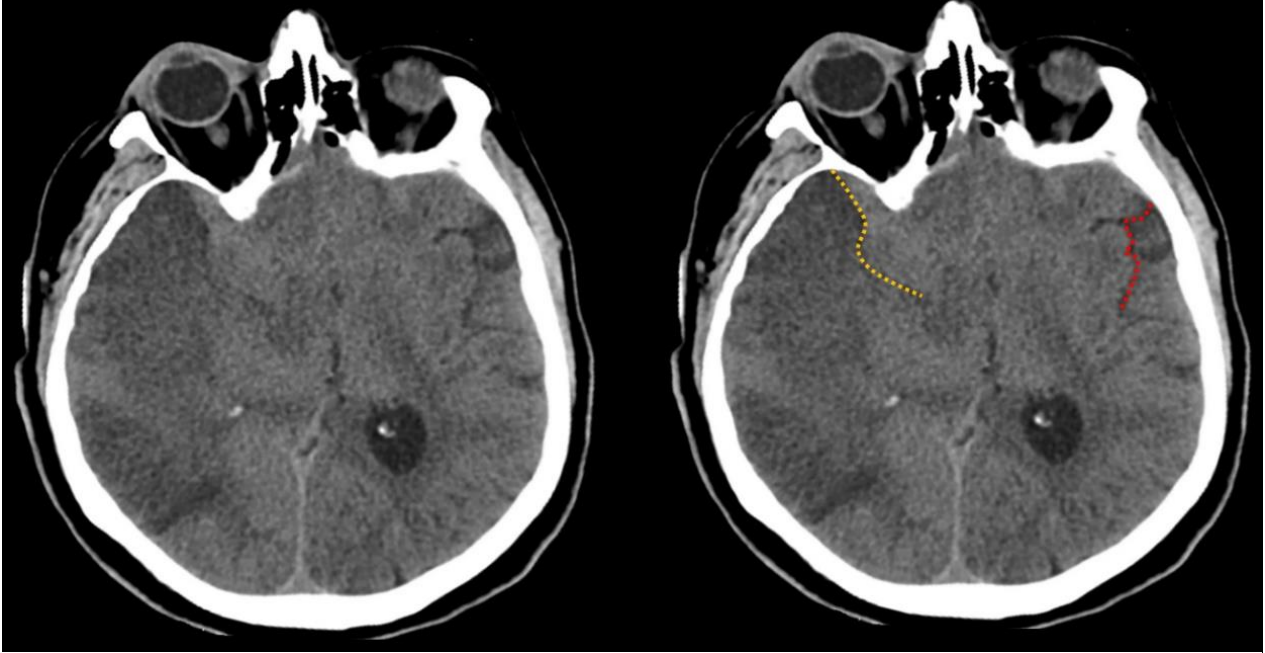
Resim 7. Asendan Transtentorial Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel kesitlerde (A) sağ lateral ventrikül temporal boynuzunda hidrosefali ile uyumlu dilatasyon (kırmızı ok), sağ serebellar iskemiyeye sekonder ödemin kitle etkisiyle dördüncü ventriküle bası (sarı çizgi) ve (B) sağ kuadrigeminal sistern obliterasyonu (mavi ok) izlenmektedir.



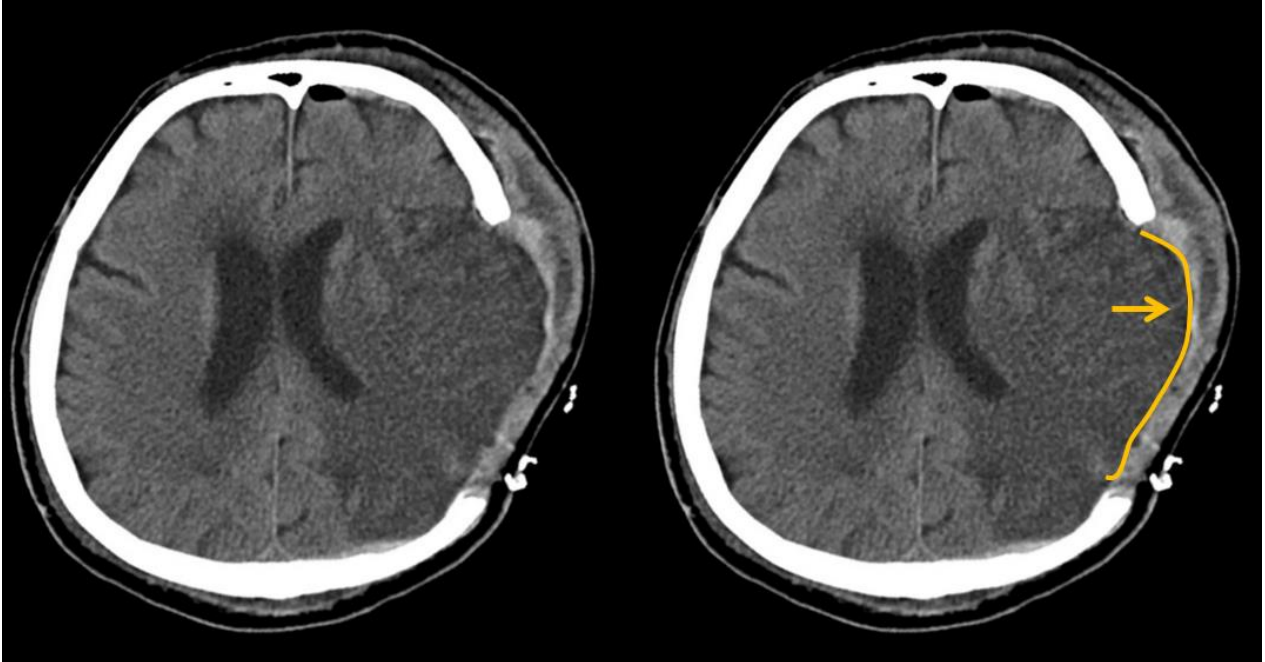
Resim 8. Tonsiller (Aşağı serebeller - Transforaminal) Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel kesitte (A) sol serebeller tonsil şifti (turuncu çizgi), sagittal kesitte (B) sol serebeller tonsil (sarı çizgi) foramen magnum seviyesinin altına (noktalı çizgi) herniasyonu (sarı ok) izlenmektedir.



Resim 9. Desandan Transalar (Transsfenoidal) Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel kesitte (A) sağ frontal lob iskemisine bağlı ödemin kitle etkisiyle (B) sağ orta serebral arter ve frontal lob yörünge yüzeyinin sfenoid kanat üzerinde posterior ve inferiora doğru yer değiştirmesi izlenmektedir (turuncu oklar).



Resim 10. Asendan Transalar (Transsfenoidal) Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel kesitte orta kranial fossada sağ temporal lob iskemisine bağlı ödemin kitle etkisiyle sağ silvian fissürün (ve buna bağlı orta serebral arterin) anteriora doğru yer değiştirdiği (sarı çizgi), solda silvian fissür normal konumunda izlenmektedir (kırmızı çizgi).



Resim 11. Ekstrakranial (Transkalvarial) Herniasyon. Kontrastsız beyin BT aksiyel kesitte kraniyektomi sonrası sol hemisferin ekstrakranial herniasyonu (sarı ok ve çizgi) izlenmektedir.

3.3 Beyin Ödemi Tiplerinin Radyolojik Tanısı

Beyin dokusunda, suyun kompartmanlar arasındaki anormal hareketi ile oluşan serebral ödem, görüntüleme yöntemleri ile erken dönemden itibaren saptanabilmektedir. Hatta inme sonrası çok erken dönemde iskemik doku hakkındaki radyolojik bilgilerimiz suyun bu hareketini takip edebilmemiz sayesinde oluşmaktadır. İnme sonrası ilk günlerde mortalite oranlarının yükselmesine neden olan aşırı beyin ödemi, daha ortaya çıkmadan önce, başvuru radyolojik görüntülemelerdeki bazı bulgulara bakarak önceden öngörebiliriz.

İskemik inmenin erken döneminde, özellikle ilk 24 saatte, ödeme bağlı bir hayati tehlikenin beklenmediği bu dönemde görülen sitotoksik ödem, hücrel ödem diye de bilinmekte ve hücre dışındaki suyun hücre içine geçmesi ile oluşmaktadır. Başlıca gri cevher etkilense de beyaz cevherde de değişiklikler görülebilir. Bu aşamada henüz kan beyin bariyeri bozulmamıştır. İnme sonrası kullandığımız en temel tanı modalitesi olan bilgisayarlı tomografide (BT) kontrast sonrası anjiyografide oklüzyonun yeri ve perfüzyon BT de dolaşımın olmadığı yerler belirlenebilse de, erken dönemde kontrastsız beyin BT'de parankim içinde sitotoksik ödeme dair değişiklikler vakaların ancak 1/3'ünde izlenebilir. Bir başka deyişle, erken dönemde kontrastsız beyin BT inceleme, sitotoksik ödeme ait parankim bulgularını göstermek için yeterli bir inceleme değildir. Vakaların çok az bir kısmında saptanabilen bulgular aslında iskemik erken bulguları diye bilinen lentiform nukleus sınırlarının silikleşmesi, insüler ribonun kaybolması, sulkal silinme ve erken hipodansitenin izlenmesidir (Resim 12). Bu dönemde, iskemik alandaki hipodansitenin büyüklüğü değerlendirilerek, ASPECT skoru hesaplanarak iskemik dokunun büyüklüğü hakkında bir veri çıkarılabilir.

Sitotoksik ödeme ait değişikliklerin en iyi izlenebildiği modalite MRG'dir. Erken dönemde sitotoksik ödeme ait bulguların en iyi izlendiği sekans ise diffüzyon ağırlıklı incelemedir (Resim 13). Beyin MRG'de erken dönemde T1, T2 ve FLAIR de parankimde belirgin bir patoloji izlenmediği halde su hareketlerine duyarlı sekans olan difüzyon incelemede sitotoksik ödem görüntülenebilmektedir. Beyin dokusunda



Resim 12. Aksiyel BT incelemede solda insular kortekste (uzun ok) gri beyaz cevher ayırımı kaybolmuş ve sol lentiform nukleus sınırları (kısa ok) iyi izlenmiyor. Aynı vakada sağ pariyetal bölgede posterior perirolandik alanda, tesadüfen izlenen eski enfarkta ait görüntü. (Dr Nafisa Shakir Batta izni ile Radiopaedia.org, rID: 26343)

vazojenik ödem gelişimi, inme semptomlarından 4-6 saat sonra başlamakta 24-48 saat sonraki dönemde pik yapmaktadır. Bozulan kan beyin bariyerine sekonder gelişen vazojenik serebral ödem, ekstraselüler alanda ortaya çıkar ve başlıca beyaz cevheri etkiler. Beyinde iskemi ve beyin kanaması dışında beyin tümörü, abse, kontüzyon gibi patolojik durumlarda da lezyon etrafında izlenebilir.

Büyük hemisferik enfarktlar, tüm iskemik inmelerin %5-10'luk kısmını ve iskemik inmenin en ciddi formlarını oluştururlar. Büyük enfarktlar, internal karotid arter ya da proksimal orta serebral arterin total oklüzyonu ile ortaya çıkmakta, malign orta serebral arter sendromu olarak da bilinmektedir (171, 172). Bu tip büyük enfarktların %40-50 den fazlası semptom başlangıcının 2 ile 3. günü, malign serebral ödeme de yol açabilmekte ilk hafta klinik durumda kötüleşme gözlenebilmektedir (173). Geniş hemisferik enfarktlar, beyin BT de hipodansitenin OSA alanının %50 sinden büyük olması, dens OSA işaretinin görülmesi, ASPECT skorun 6'dan küçük

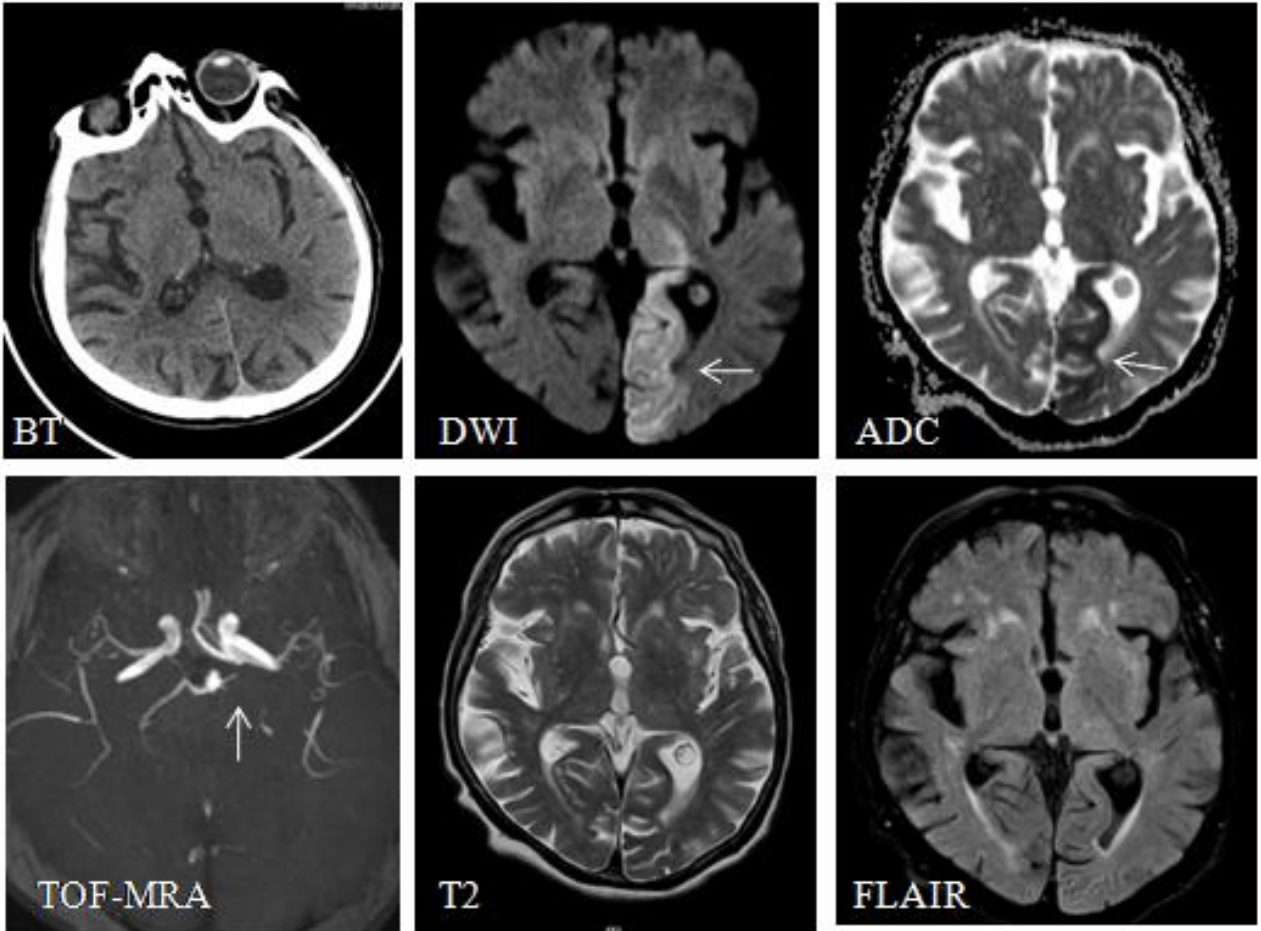
Güngör ve ark.

olması, Başvuru MRI da total iskemik volümün diffüzyon sekansında 145 mL den büyük olması ile anlaşılabilir (174).

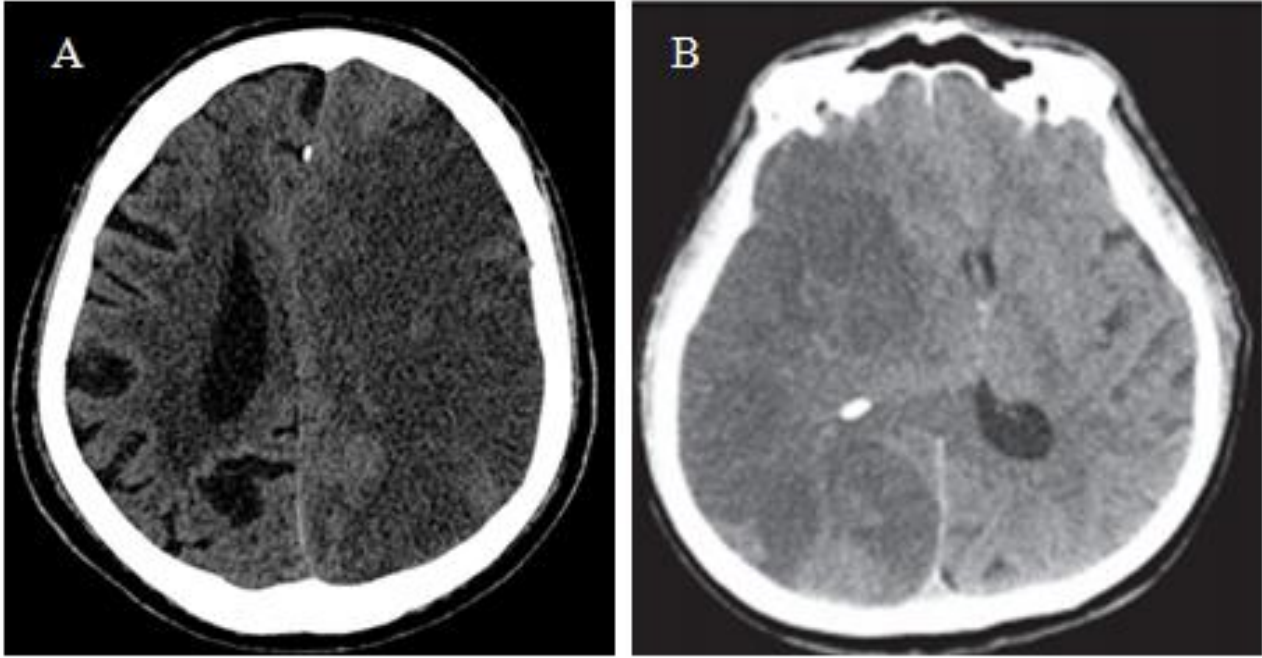
Vazojenik ödem hem beyaz hem de gri cevherde izlenebilmektedir. Sitotoksik ödemde MRG'de T1-T2 değişikliği beklenmezken, vazojenik ödem T1 de hipointens, T2'de hiperintens izlenmektedir. Vazojenik ödem tüm strüktürel lezyonlarda, kan beyin bariyeri bozulmasına sekonder geliştiğinden, intrakranial kitle, PRES, abse, menenjit vb durumlar sonrası görülen vazojenik ödem ile iskemik inmeye bağlı gelişen vazojenik ödemi radyolojik olarak ayırt etmek mümkün değildir.

İskemik hasar ile birlikte gelişen serebral ödem, belirli bir miktara ulaşırsa kitle etkisi yapabilir, zamanla intrakranial basıncın artmasına, beyin dokusunun karşı tarafa şiftine yol açabilir

(Resim 13). Bu dönemde ya da bu döneme gelmeden önce dekompresif cerrahi gerekliliğine karar verebilmek için hastanın klinik durumu ile birlikte yapılan kontrol görüntülemeler son derece önemlidir. İskemik hasarın ve ödemin büyüklüğü, herniyasyona ciddi beyin hasarına hatta ölüme yol açabilir (Resim 14). Bazen de beyin ödemi dural venöz yapıları baskıya uğratarak psödo-SAK görüntüsüne yol açabilir (175). Radyolojik görüntülemelerden maksimum faydayı sağlayabilmek için hangi dönemde hangi modaliteden, ne tür bir bilgi beklendiğine iyi karar verilmesi gerekir. İnmenin ilk saatlerinde iskemiye dair ilk radyolojik bulgular beyin ödemi nedeniyle oluşmaktadır. Başvuruda yapılan beyin görüntüleme tetkikinde prognozu öngörmeye yardım edebilecek yukarıda bahsedilen bulguların varlığına dikkat edilmelidir.



Resim 13. 95 yaşında kadın hasta sağ tarafta kuvvet kaybı, sağ homonim hemianopi ile semptom başlangıcının 90. dakikasında başvuruyor. Kranial BT inceleme normal olmasına karşın TOF MRA da oklüde görülen sol posterior serebral arter alanı, diffüzyon incelemede hiperintens ve ADC de hipointens izlenmektedir. Bu dönemde T2 ve FLAIR de patoloji izlenmemektedir.



Resim 14: Subakut dönemde aksial beyin BT incelemede, A: 85 yaşında sol orta serebral arter, B: 63 yaşında sağ orta serebral arter sulama alanında hemisferik enfarkt ve ödeme bağlı, geniş hipodansite alanı ve karşı hemisfere doğru şift.

3.4.1. Transkranyal Doppler sonografi

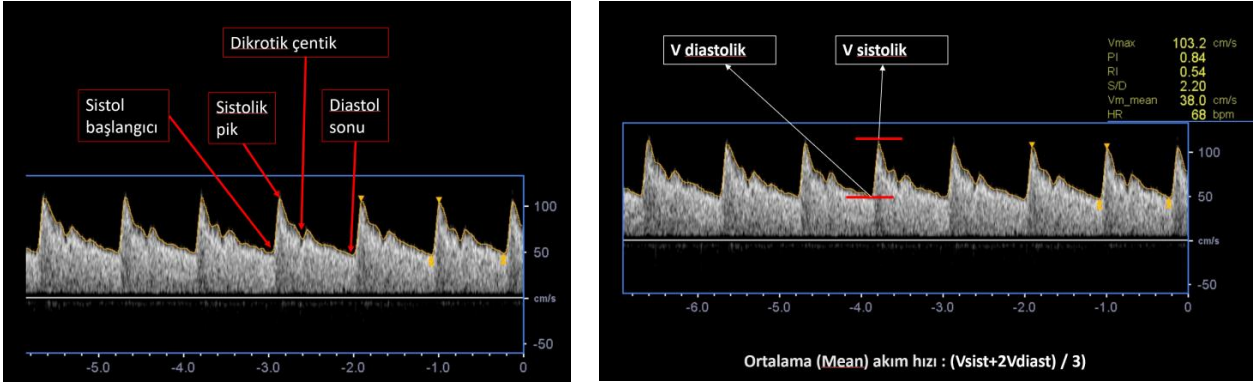
Transkranyal Doppler (TKD) 1982 yılında Rune Aaslid tarafından klinik kullanıma sunulduktan sonra beyin bazal arterlerinin sonografik incelenmesi mümkün olmuştur. Düşük frekanslı ve genellikle 2 MHz frekanslı ultrason probu kullanılarak, görece kafatası kemiklerinin ince ve internal tabularının düz olduğu ya da açıklık olan ve akustik pencere adı verilen bölgelerden beyin bazal arterlerinin değerlendirme esasına dayanır (176). TKD ultrasonografide Doppler etkisi prensibi ile elde edilen Doppler spektrumu analiz edilerek yorum yapılır. Spektrum analizinde pik sistolik hız (Vs veya Vmax), diyastol sonu hız (Vd), pulsatile indeksi (PI), ortalama akım hızı (Vmean) gibi değerlerle birlikte Doppler spektrumunun formu da değerlendirilir (Resim 15).

Nörolojik yoğun bakımlarda intrakranial basıncın (İKB) sürekli olarak takibi için invaziv epidural, subdural, intraparakranial, intraventriküler yöntemler kullanılabilir, bununla birlikte invaziv monitörizasyonda kanama, enfeksiyon, kateter kayması ve benzeri girişim kaynaklı komplikasyonlar gelişebilmektedir (177, 178).

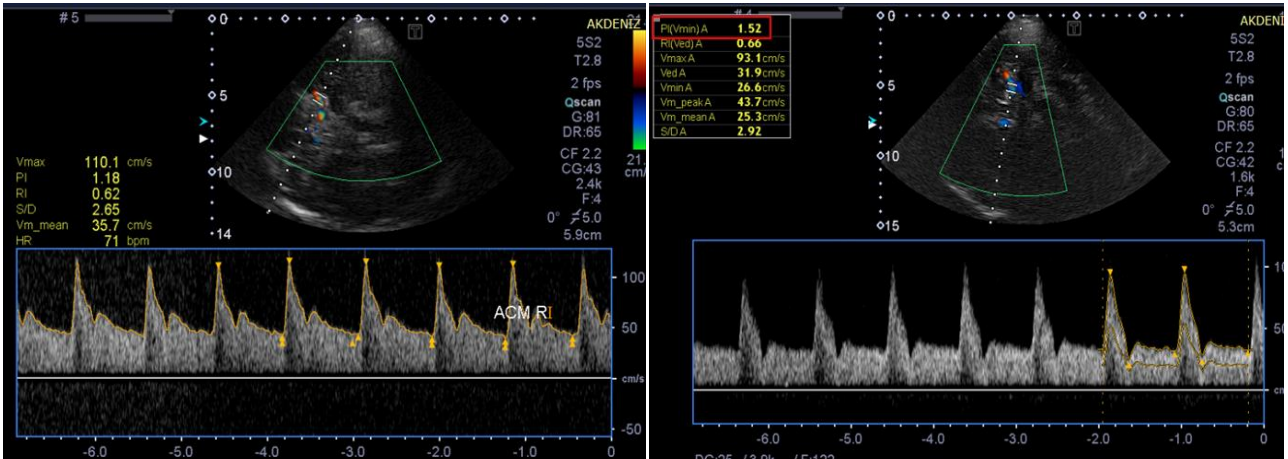
İnvaziv yöntem İKB'a göre arteriyel tansiyon ayarlamaya gibi ileri tedavi planı varsa önerilen bir takip şeklidir. TKD invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve yatak başı yapılabilen bir yöntem olarak İKB takibinde faydalı olabilir (179). Çalışmalar, İKB'in arttığı hastalarda TKD'nin spesifik paternlerini göstermiştir, ancak bu bulguların çoğu ağır kafa travması, intrakranial kanama, beyin tümörü, hidrosefali gibi vakalardan elde edilmiştir (180-182). İKB artışında TKD spektrumunda Vd düşme, sistolik pikte belirginleşme ve PI de artış gözlenir ve TKD dalga formlarından ek bilgiler edinilebilir. Laboratuvarımızda idiyopatik intrakranial hipertansiyonu (İİH) ve lomber ponksiyon açılış basıncı yüksek olan iki hastanın TKD spektral değişiklikleri Resim 16'da gösterilmiştir. Yukarıda Resim 15'deki İKB normal olan TKD spektralları ile karşılaştırıldığında sistol sonu daha keskin bir azalma ve diyastolik azalma beraberinde PI'de artış gözlenmektedir.

TKD ayrıca ileri derecede artmış İKB sonucunda gelişen serebral sirkulatuvar arresti gösterdiğinden beyin ölümü tanısında destekleyici test olarak kullanılmaktadır. Beyin ölümünde yapılan TKD incelemeleri İKB artışıyla gelişen spektral değişikliklerinin daha iyi belirlenmesine

Güngör ve ark.



Resim 15. Doppler spektrumu kardiyak döngünün yansıması ve akım hızlarının hesaplanması.



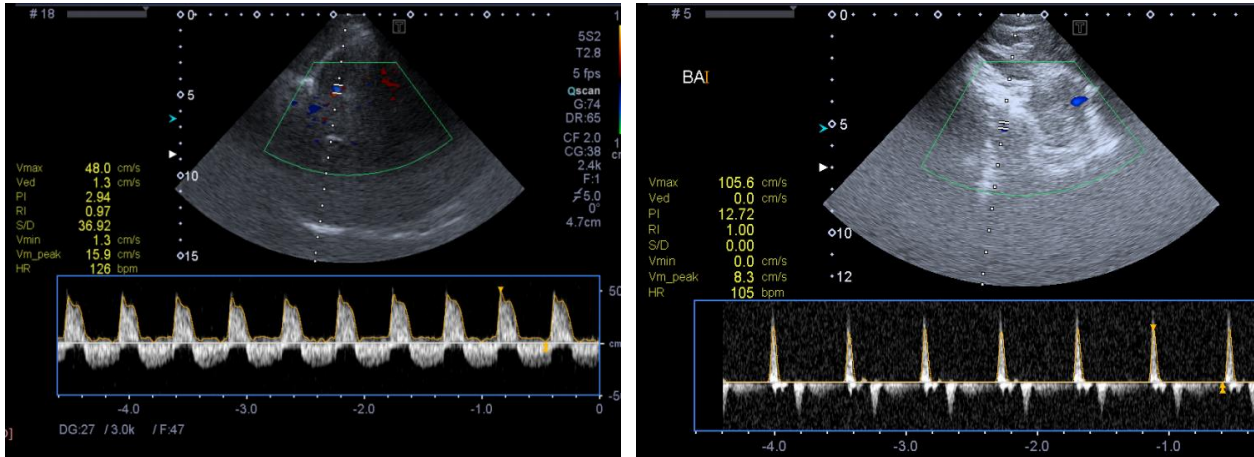
Resim 16. İdiyopatik intrakranial hipertansiyonu olan ve sırasıyla BOS basınçları 53 ve 58 cmH₂O ölçülen iki hastaya ait TKD kayıtları.

olanak vermiştir (183). İlimli İKB artışı yukarıdaki şekilde (Resim 16) gösterilen spektral değişikliklere yol açarken, serebral sirkülasyonu durduran İKB artışlarında diyastolün kaybolduğu ya da ters döndüğü görülür (Resim 17).

PI, Doppler ölçümlerinde açı bağımlılığını ortadan kaldırmayı amaçlayan matematiksel bir formül olarak ifade edilebilir. En sık kullanılan hemodinamik indeks olan Gosling pulsatilite indeksi TKD dalga formlarının pulsatilitesini ifade eder. Sistolik ve diyastolik akım hızı farkının ortalama hıza bölünmesi ile elde edilen bir oran olup $(V_s - V_{dia}) / V_{mean}$ şeklinde formüle edilir (184). PI, vasküler direnci değerlendirmede kullanılan bir parametre olup serebral vasküler direncin yanı sıra serebral perfüzyon basıncı, arteriyel basınç nabız genliği (pulse amplitude), serebral arteriyel yatağın kompliyansı ve kalp hızı ile de ilişkilidir. Subaraknoid kanama ve kafa travması etiyolojilerinin daha yüksek oranda bulunduğu, beraberinde başka etyolojileri de içeren vakaların

değerlendirildiği çalışmalarda, İKB artışının PI artışı ile birlikte olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte birden çok fizyolojik değişkenin bu ilişki üzerine etkisinden dolayı İKB artışı tayininde PI'nin tek başına kullanımı tartışmalıdır (182, 185-189).

İskemik inmede tanı, etiyoloji, tedavi dahil olmak üzere birçok alanda TKD kullanılmaktadır. İnfarkt sonrası beyin ödemi, ardından gelişen beyin şişmesi sonucu ortaya çıkan İKB artışı takibinde TKD kullanımı uygun olabilir. Özellikle enfarkt başlangıcı ve sonrası seri takiplerle TKD yapılması, beyin şişmesi ve ardından gelişebilecek herniasyonun öngörücüsü olarak kullanılabilir, fakat henüz yeterince çalışılmamıştır. Orta serebral arter enfarktı sonrası düzenli aralıklarla TKD ile PI değerlendirilen hastalarda, beyin görüntülemelerde gözlenen orta hat şifti ile üçüncü gün ölçülen PI arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PI 1,5 üzerinde olması kötü sonlanımla ilişkili bulunmuştur (190). Diğer bir



Resim 17. Beyin ölümü vakasında TKD spektrasi bulgularına örnekler.

durum ise tıkanan arterde olan TKD değişikliklerinin sadece İKB nedeniyle olmayıp bu arterdeki tıkanıklık, darlık gibi durumlar nedeniyle de ortaya çıkmasıdır. Orta serebral arter tıkanıklığı nedeniyle dekompresif cerrahi yapılan bir vaka sunumunda, cerrahi öncesi tıkanık olan tarafta PI'deki yükselme daha belirgin bulunmuştur. Özellikle karşı tarafta PI yükselmesi olduktan sonra İKB artışının daha belirginleştiği, dekompresif cerrahi sonrasında her iki tarafta bulguların düzeldiği raporlanmıştır (191).

Serebral enfarkt, ilişkili beyin ödemi ve İKB artışında TKD kullanımında bir takım sınırlayıcı faktörler olabilir. Etkilenen arterdeki tıkanıklık, darlık ya da kısmi rekanalizasyondan kaynaklanan spektral form ve hız değişiklikleri yorumlama güçlüğüne yol açacaktır. Ayrıca enfarkt etyolojilerinden olan servikal arter darlık ve tıkanıklarından kaynaklanan intrakranial arterlerdeki TKD değişiklikleri de yorumlama zorlukları ile birliktedir. Örneğin hemodinamik anlamlı bir internal karotis arter darlığı sistolik akselerasyonda azalma ve Vs'de düşmeye yol açacağından gerek spektrum formu değerlendirirken, gerekse PI hesaplanması açısından yanlış yorumlara yol açabilir. Serebral enfarkt sonrası İKB artışı değerlendirirken, diğer İKB artışı nedenlerinde de olduğu gibi sadece TKD bulguları ile değil, muayene ve diğer tetkiklerin yardımıyla karar vermek doğru olacaktır. İKB artışının TKD bulgularının kesitsel değerlendirilmesinden ziyade enfarkt başlangıcından itibaren yapılan seri takiplerde ortaya çıkan değişikliklerin değerlendirilmesi ve buna göre beyin görüntülemeye başvurulması daha uygun bir kullanım şekli olacaktır.

3.4.2. Transkraniyal B-Mod Görüntüleme

Transkraniyal B-mod sonografinin tripleks uygulaması ile hem yukarıda tartışılmış olan KİBAS nedenli pulsatilete artışı gibi sonografik konfigürasyon değişikliklerini hem de kritik kafa içi basınç artışını işaret edebilen renkli Doppler değişikliklerini dökümanete edebileceği bilinmelidir (183, 192, 193). Ancak B-mod sonografi özellikle orta hat şiftinin (subfalsin herniasyon) nümerik olarak saptanıp yatak başında takip edilmesine imkan sağlaması ile öne çıkmaktadır (192).

Orta hat şifti tespiti için her iki taraf transtemporal sonik pencereden üçüncü ventrikülün orta noktası ile kranium dış kenarına olan uzaklığı ölçülür. İki taraftan yapılan ölçümler arasındaki farkın yarısı orta hat şiftini verir (192, 194). Sonografi özellikle malign akut orta serebral arter enfarktlarında orta hat şiftinin derecesini monitörize edebilme imkanı sağlayarak ozmoterapi ve kraniektomi gibi tedavilerinin zamanlaması, titrasyonu ve etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir. Ultrasonografi ile ölçülen şiftin bilgisayarlı tomografi ile korelasyonu %90 üzerinde olup, yeterince güvenilir ve tekrarlanabilir (194).

3.4.3 Optik Sinir Kılıf Çapı Ölçümü

Optik sinir beynin, optik sinir kılıfı da dura materin devamı şeklindedir ve BOS içeren subaraknoid boşluk optik sinir ile kılıfı arasında devam eder. İntrakranial ve intraorbital subaraknoid boşluklar arasında varolan BOS dolaşımı sayesinde basınç değişiklikleri de perioptik alana yansır (195). Optik sinir kılıfının

anatomik yapısı gereği BOS basıncı artışı özellikle anterior, retrobulber kompartmanda optik sinir kılıfı çapının genişlemesine neden olur (196). Optik sinir kılıfı çapı (OSKÇ) ölçümü, kafa içi basıncının indirekt yoldan değerlendirilmesini sağlar (197). Çeşitli çalışmalarda, OSKÇ genişlemesi, BT, MRG ve ultrasonografi kullanılarak kafa içi basınç artışı ile ilişkili bulunmuştur (196). Bunların arasında ultrasonografik OSKÇ ölçümü, ulaşılabilir, tekrarlanabilir, güvenli yatak başı incelemeye izin veren bir tetkik olarak öne çıkmaktadır (198).

OSKÇ ultrasonografisi, yüksek frekanslı (7.5 MHz veya daha yüksek) lineer prob içeren çoğu renkli ultrason sistemleri ile uygulanabilir (199). Sistem ayarları (mekanik indeks ve termal indeks) lens, retina ve vitröz cisim gibi hassas yapıları koruyacak şekilde yapıldıktan sonra, en iyi görüntüyü elde etmek için derinlik, gri skala gibi tüm parametreler hastaya özel düzenlenir (199, 200). Optik sinir kılıfı sınırlarının doğru değerlendirilmesi, ölçümü yapan kişinin tekrarlayan değerlendirmeleri ve farklı kişilerin yaptığı ölçümlerin arasındaki tutarlılığı sağlamak için standardize bir teknik kullanılması gerekir (199). Hasta süpin pozisyonda, baş ve üst gövde 20-30° yükseltilmiş pozisyonda, hastanın gözleri kapalı ve ileri doğru bakarken, üst göz kapağına kalın bir tabaka jel sürerek uygulanır. Transduser gözün temporal kısmına yerleştirilir (201). Aksiyel planda, homojen anekoik yerleşen globun 3mm arkasında longitudinal yerleşimli optik sinir rahatlıkla görülür. Ultrasonografide elektronik bir kaliper kullanılarak subaraknoid boşluğun dış hiperekoik sınırları arasında OSKÇ ve hipoekik optik sinir lifleri ölçülerek, üç ayrı ölçümün ortalamaları alınır. Ultrasonografik OSKÇ ölçümü için kafa içi basınç artışını gösteren net tanısal kriterler olmasa da, beyaz ırkta yapılmış çalışmalarda OSKÇ 5 mm üstündeki değerlerin kafa içi basınç artışını gösterebileceği ortaya konmuştur. Etnik farklılıklar bu limiti etkileyebilir (195). İskemik inmede kafa içi basınç artışında OSKÇ >5mm eşik değeri için duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %98 ve % 82 saptanmıştır (202). Gökçen ve ark., total ön dolaşım enfarktalarında ortalama 6.3 mm (5.2-7.1), laküner enfarktlarda ortalama 5.2 mm (5.0-5.8) değerler bulmuştur (197).

İnmede, ultrasonografik OSKÇ ölçümü, çalışmaların çoğunda yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (197, 202-205). Farklı çalışmalarda, intraserebral kanamalarda medyan

binokuler OSKÇ ölçümlerinin retinal damarların Doppler incelemelerine göre kafa içi basınç artışını iyi yansıttığı (204), hiperakut fazda ilk 6 saatte, kanama hacmi 2,5 cm³ üzerinde olduğu durumlarda kafa içi basıncında sonografik OSKÇ genişlemesini daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (205). Trombolitik tedavi verilen akut inme hastalarında da OSKÇ ölçümünün anlamlı olduğu, malign orta serebral arter enfarktı geliştiğinde OSKÇ değerlerinin eşik değerlerin üzerine çıktığı ve 24 saatte malign serebral ödem riski olan hastaları ayırt etmek için faydalı olabileceği ortaya koyulmuştur (203).

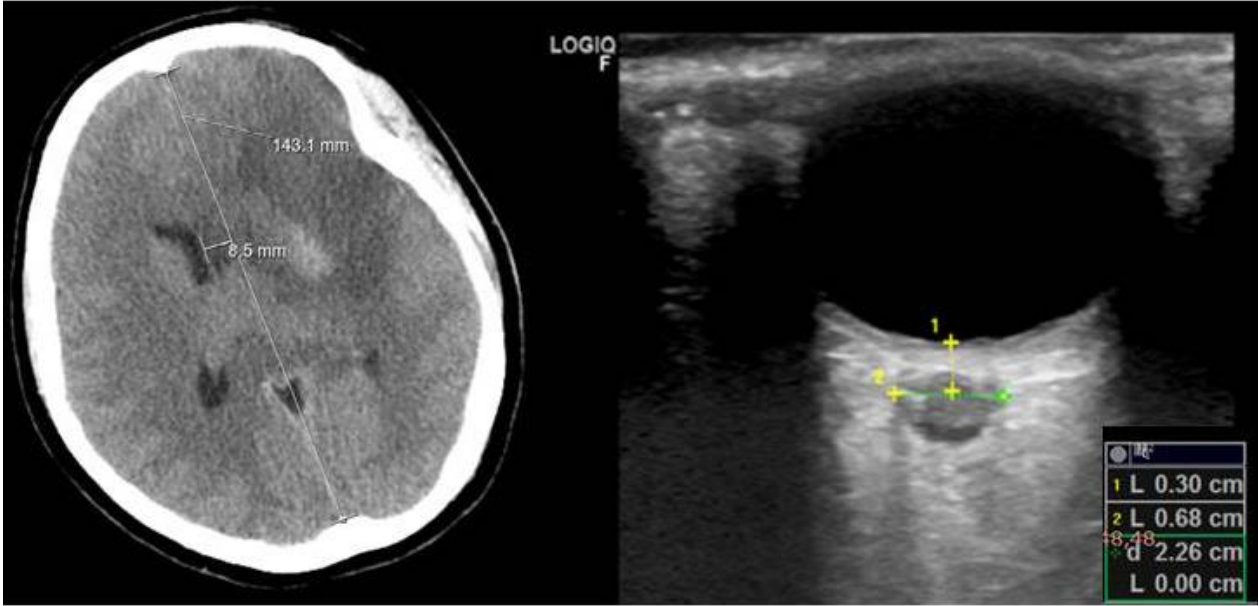
İnmede ultrasonografik OSKÇ ölçümü, kafa içi basınç artışının ve serebral ödemin monitörizasyonunda nöroloji yoğun bakım ünitelerinde uygulanması kolay, noninvaziv, tekrarlanabilir bir yöntemdir. Özellikle malign orta serebral arter oklüzyonlarında, serebral ödem ve herniasyon ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanı koyulmasında, yatak başı kolay uygulanabilir olması nedeni ile faydalı bir yöntemdir (Resim 18).

3.5 KİBAS Tanısında Pupillometri ve Diğer Non-İnvazif Yöntemler

Kafa içi basınç artışı sendromu hayatı tehdit eden nörolojik bir acildir. KİBAS varlığında basıncın kayıtlaması invaziv yollarla yapılabileceği gibi, ileri teknoloji sayesinde non-invaziv yöntemler de kullanılabilir. Bunlar arasında pupillometrik, dinamik, odituar, oftalmik ve elektrofizyolojik yöntemler bulunmaktadır (206).

3.5.1 Pupillometri

Pupillometri, pupiller ışık reaksiyonunun non-invaziv, otomatik bir cihaz vasıtasıyla nesnel olarak değerlendirilmesidir (Resim 19). Kolayca kullanılabilen bir cihazdır. Ancak oküler tutulumlar, travma ve hasta uyumsuzluğu cihazın kullanımını sınırlandırabilir (206). Görülebilen dalga boyundaki ışık ışık reaksiyonunu etkileyebileceğinden pupillometrik tayinde kızılötesi ışık kullanılmaktadır. Pupillometrik incelemede pupilin konstrüksiyon-dilatasyon işlevleri ile ilgili pek çok parametre ölçülebilir. Maksimum konstrüksiyon amplitüdü (MKA), pupiller ışık refleksi amplitüdü (PIRA), konstrüksiyon velositesi (KV), dilatasyon velositesi (DV) ve nörolojik pupiller indeks (NPI) bunlar arasındadır. MKA başlangıç ve sonlanım pupil çapları arasındaki farktır.



Resim 18. Sol orta serebral arteri oklüzyonu nedeniyle izlenen hastanın Nöroloji yoğun bakım ünitesi izleminde 24 saat beyin BT görüntülerinde sol frontotemporalde kortikal sulkuslarda silinmeye neden olan geniş enfarkt alanı ve orta hattın soluna 8.5 mm şift izlenmekte idi (a). Orbital B-mode ultrasonografi ile optik sinirin longitudinal kesitinde göz küresinin 3 mm gerisinde optik sinir kılıfı çapı 6.8 mm ölçüldü (b).



Resim 19. Normal sınırlarda kafa içi basıncı olan bir hastanın otomatize pupillometri cihazı (OPD scan Macro Nidek®) ile değerlendirilmesi.

MKA'nın konstrüksiyon ve dilatasyon sürelerine bölünmesi ile sırasıyla KV ve DV, pupil çapının bazale göre yüzdesel değişimi ile PIRA elde edilirken; toplam latans, KV ve DV değerlerinin bir algoritma eşliğinde değerlendirilmesi ile NPi

hesaplanmaktadır. NPi'de toplam skor 0 ile 5 arasındadır ve 0 non-reaktif pupili; >3 ise normal değerleri yansıtmaktadır (207). İnvaziv intrakranial basınç monitörizasyonu eşliğinde yapılan çalışmalarda, sırasıyla KV'nin 0,6 mm/sn değerinin altına düşmesinin > 20 mm-Hg İKB değeri ile ilişkili olduğu gösterilirken (208); ortalama İKB değerinin, NPi'si normal hastalarda 19,6 mm-Hg, anormal NPi'li hastalarda 30,5 mm-Hg ve non-reaktif NPi'li hastalarda ise 33,8 mm-Hg olduğu saptanmıştır (209).

3.5.2 Dinamik Yöntemler

Near-infrared Spektroskopi (NIRS): NIRS, proksimal sensörü ilgili alandaki deri ve kemikten, distaldeki sensörü ise kemik altındaki 1 cm³'lük serebral dokudan olmak üzere iki farklı frontal skalp sensörü aracılığıyla ölçüm yapan non-invaziv bir yöntemdir. Beyin oksijen saturasyonu (StbO₂), ölçüm yapılan alandaki total hemoglobin (Hb) ve oksijenijenize hemoglobinin (HbO₂) absorpsiyon spektrumları arasındaki korelasyon katsayısı (KK) üzerinden değerlendirilir (210, 211). Bu yöntem ile azami 2.5 cm derinliğe kadar ölçüm yapılabildiğinden ileri yaşta, serebral atrofi veya frontal travma varlığında yanıltıcı sonuçlar alınabileceği unutulmamalıdır (211). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada Hb/HbO₂ KK'nin,

intraventriküler Hartmann solüsyon infüzyonu ile İKB'si yükseltlen hastalarda fluktuasyon göstererek pozitif hale geçtiği; bu bağlamda İKB'de vazojenik tipte subakut artışları tespit edebileceği gösterilmiştir (212).

3.5.3 Odituar Yöntemler

Timpanik membran yer değişimi, akustik refleksi ile tetiklenen perilenfatik basınç değişimlerinin timpanik membranda ossilatuar yer değişimine yol açmasıdır. Timpanik membran yer değişimi sayesinde İKB non-invaziv olarak tayin edilebilmektedir (206). Bazı çalışmalarda timpanik membran yer değişimi ile İKB tayininin %94 sensitif, %100 spesifik olduğu belirtilse de (213); çoğu çalışmada uyum sorunları, timpanik membran ve kohlear kanalın intakt olmaması (214) gibi nedenlerden doğan ölçüm zorlukları nedeniyle İKB değerlendirilmesi açısından iyi bir yöntem olmadığı belirtilmektedir (214).

3.5.4 Oftalmik Yöntemler

Spontan venöz pulsasyon (SVP); retinal venin intraoküler basıncı ve beyin omurilik sıvısı basıncı arasındaki gradient farkı nedeniyle gelişmektedir (206). Teorik olarak İKB yükselmesi neticesinde SVP'nin kaybolacağı düşünülmekte olup, SVP saptanmasının normal İKB açısından %94 sensitif olduğu bildirilmiştir (Wong and White 2013); tersine SVP yokluğunun ise, artmış İKB'yi yorumlamada sensitif olmadığı belirtilmiştir (206).

Optik koherans tomografi ile retinal sinir lif kalınlığının (RSLK) değerlendirmesi; peripapiller retinal pigment epiteli ve Burch membranı açılarının değerlendirilmesi ile kafa içi basınç ölçümüne fayda sağlayabilecek başka bir non-invaziv yöntemdir (215). Kafa içi basıncı predikte etmekteki gücü ise net değildir (216). Ayrıca, optik disk ödemi gelişiminin, İKB artışına nazaran daha yavaş olması ve optik sinir atrofi gibi durumlarda RSLK'nin güvenilirliğinin değişebilmesi kısıtlayıcı faktörlerdir (217).

3.5.5 Elektrofizyolojik Yöntemler

Flaş – görsel uyandırılmış potansiyel (F-GUP) latansı ve elektroensefalografi (EEG) ile İKB'nin indirekt tahmin edilmesine yönelik çalışmalarda, F-GUP'de N2 latansının uzaması ile invaziv olarak ölçülen yüksek İKB arasında ilişki saptanırken (218); ağır optik refraksiyon kusurları, hipofizer kitleler ve metabolik bozukluklarda bu metodun güvenilirliğinin azalacağı bilinmelidir (206). EEG

power spektrum analizi ile elde edilen İKB indeksi ile invaziv olarak ölçülen yüksek İKB arasında ise anlamlı negatif bir korelasyon saptanmıştır ($r=-0,84$, $p<0,01$). Her iki değerlendirme için de ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

3.6. Kafa İçi Basınç İnvaziv Monitörizasyonu

Artmış kafa içi basıncı serebral perfüzyonun azalmasına neden olabilir ve kötü prognoz göstergesidir. İnme sonrası intrakranial basınç ölçümünün amacı; kafa içi basınç artışı durumunun erken tanınması, erken tedavi ile optimal serebral perfüzyon basıncının sağlanması ve dolayısıyla sekonder beyin hasarı ve olası beyin herniasyonu oluşumunun engellenerek mortalitenin azaltılmasıdır. İnvaziv intrakranial basınç monitörizasyonu, intrakranial basınç ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir (219).

İnvaziv intrakranial basınç monitörizasyonu; genel olarak Glasgow Koma Skoru (GKS) 8 veya daha az olan ve kafa içi basınç artışı riski yüksek olan hastalarda endikedir (220, 221). GKS 8'den büyük olan hastalarda uzun süreli sedasyon uygulama gerekliliği nedeniyle nörolojik muayene takibi yapılamayacaksa ve ekspirasyon sonu pozitif basınç gibi intrakranial basıncı artırabilecek bir tedaviye ihtiyaç olması halinde de invaziv intrakranial basınç monitörizasyonu düşünülebilir (220).

Koagülopati, kanama diatezi, ağır enfeksiyon ve hemodinamik instabilite gibi durumlarda uygulanması kontrendikedir ve invaziv bir işlem olması nedeniyle de enfeksiyon, kanama ve teknik komplikasyonlara neden olabilmektedir (220, 222).

İnvaziv intrakranial basınç monitörizasyonu yöntemleri tekniğe bağlı olarak kateter ve transduser konumuna göre sınıflandırılmaktadır; intraventriküler, intraparaknimal, subaraknoid, subdural ve epidural alandan ölçüm yapılabilir. İnvaventriküler kataterizasyon ve intraparaknimal monitörler en sık kullanılan yöntemlerdir (219, 220, 223, 224).

Özellikle kafa travmalı hastalardan elde edilen İBM literatüründe intrakranial basınç eşik değeri 22 mmHg olarak belirlenmiştir ve üzerinde saptanan değerlerin tedavi edilmesi önerilmiştir (221). Bu seviyenin üzerindeki değerlerin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (223).

Intrakranial basınç izlemi klinik fayda sağlamakla birlikte, literatürde intrakranial basınç monitörizasyonun yalnızca hastanın nörolojik muayenesine ve görüntüleme bulgularına dayanan yönetimle karşılaştırıldığında klinik fayda sağlayıp sağlamadığı konusunda bir fikir birliği yoktur. İnvaziv intrakranial basınç monitörizasyonu takibi yapan bazı çalışmalar intrakranial basınç monitörizasyonunun iyileşmiş sağkalımla ilişkili olduğunu gösterirken (225-228), intrakranial basınç monitörizasyonunun faydası olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (229-231).

İskemik inmede, kafa içi basınç invaziv monitörizasyonu yapılmasının klinik faydası belirsizdir. Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nin 2019'da yayımladığı kılavuzda intrakranial basınç monitörizasyonu ile ilgili öneri bulunmazken (232), Avrupa İnme Organizasyonunun önerileri 2008'de yayımlanan kılavuza aittir (233). İnvaziv intrakranial basınç monitörizasyonunun seçilmiş hasta gruplarında uygulanması ve serebral perfüzyon basıncının 70 mmHg'nin üzerinde tutulması önerilmektedir (233). Özellikle malign serebral enfarktlerde yapılan değerlendirmelerde, travmatik beyin hasarı sonrası için belirlenen 22 mmHg intrakranial basınç eşik değerinin tartışmalı bir konu olarak kaldığı, yaşlı ve genç hastalar için bu değerlerin değişkenliğinin de göz önünde bulundurulması ve ileri çalışmaların yapılması gerekliliğinden bahsedilmektedir (234).

Serebral venöz tromboz vakalarında invaziv intrakranial basınç monitörizasyonu takibi nadiren gerekmektedir ve yayınlanan vaka serilerindeki takipler 20 mmHg intrakranial basınç eşik değeri ile yapılmış olup, açık bir öneride bulunulabilecek verilerden yoksundur (235, 236).

Intrakranial basınç artışının spontan intraserebral kanama hastalarında da negatif prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir. Eldeki araştırmalar, İİBM uygulamalarını bu hasta popülasyonunda Sınıf IIb kanıt düzeyi ile önermektedir. GKS skoru ≤ 8 , transtentoryal herniasyon veya önemli intraventriküler hemoraji veya hidrosefali kanıtı bulunan hastalar invaziv intrakranial basınç monitörizasyonuna adaydır. Serebral perfüzyon basıncının 50 ila 70 mmHg' düzeyinde tutulması önerilmektedir. Bu popülasyon için de travmatik beyin hasarı sonrası için belirlenen 22 mmHg intrakranial basınç eşik değerinin tartışmalı bir konu olarak kaldığı ve ileri çalışmaların yapılması gerekliliğinden

bahsedilmektedir (237-239).

Sonuç olarak; kılavuzlar esas olarak travmatik beyin hasarında intrakranial basınç monitörizasyonunun kullanımına ilişkin esaslara göre oluşturulmuştur. İnmede intrakranial basınç monitörizasyonu kullanım endikasyonları, intrakranial basınç ve serebral perfüzyon basıncı için eşik değerler net olarak ortaya konulabilmiş değildir.

4. İnmede Beyin Ödemi Tedavisi

4.1 Genel İlkeler

Akut inmeden sonra gelişen beyin ödemi tedavi etmeye çalışırken, stres atındaki zedelenmeye yatkın beyin dokusuna ideal düzeylerde oksijen, karbondioksit ve glukoz içeren, pH ve elektrolit düzeyleri normal bir kan göndermek ve beyin ısısını normal düzeyde tutmak hedeflenmelidir (1). Bu hastalar Nöroloji Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenmelidir. Normokarbi temin edilmeli, bilinç bozukluğu olan hastalarda entübasyon ve mekanik ventilasyon değerlendirilmelidir. Baş en az 30 derece yüksek tutulmalı, boyunda venöz dönüşü bozacak sargı, kompresyon olmadığından emin olunmalıdır. İntraabdominal veya intratorasik basıncın yükselmesinin intrakranial basıncı yükselteceği ve serebral perfüzyonu azaltabileceği unutulmamalı, intraabdominal ve intratorasik basıncı yükseltecek tıbbi durumların engellenmesi veya tedavi edilmesi gerekir. Entübe ve mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan hastalarda juguler veya subklavian venden santral venöz kateter ve arteriyel yol takılması önerilir. Hasta övolemik tutulmalıdır. İzozmolar solusyonlarla sıvı resüsitasyonu yapılmalıdır, hipotonik ve hipozmolar solusyonlardan kaçınılmalıdır. Çok yüksek kan basıncı değerlerinin enfarkt alanında hemorajik transformasyona veya hematoma büyümesine yol açabileceği unutulmamalıdır. Kan basıncı regülasyonu için oral/enteral antihipertansiflerden ziyade hastanın durumuna ve yanıtına göre daha kolay manüple edilebilen intravenöz nikardipin veya intravenöz esmolol infüzyonu tercih edilir (219). Hiperglisemik hastalarda kan şekerinin 140-180 mg/dl arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Normotermi hedeflenmelidir, ateş yüksekliği varsa enfeksiyon odağını bulmaya yönelik gerekli örneklerin alınmasından sonra yüzeyel soğutma ve 6 saat arayla 500 mg intravenöz parasetamol infüzyonu ile vücut ısısı düşürülebilir (11, 240). Nöbet

yoksa antiepileptik profilaksisi, enfeksiyon ve ateş yoksa antibiyotik profilaksisi önerilmez. Düşük molekül ağırlıklı heparin ile derin ven trombozu profilaksisi erken dönemde başlanmalıdır. Serebral ve sistemik hemodinami stabil hale getirildikten sonra, erken dönemde, çok küçük dozlarda da olsa (trofik beslenme 10-20 ml/saat hızda infüzyon) enteral nütrisyon başlanmalıdır (241).

Bir sıvının içerdiği solut partiküllerinin oluşturduğu itme basıncına ozmotik basınç denir. Yarı geçirgen bir zarın ikiye ayırdığı sıvı boşluklarının içerdiği solut miktarı farklı ise, iki taraftaki ozmotik basınç da farklıdır. Suyu geçirgen ama partiküllere geçirgen olmayan bu membranın iki tarafı arasındaki ozmotik gradient, basıncın, yani partikül miktarının çok olduğu tarafa suyun geçmesi ile eşitlenmeye çalışılır. Buna ozmotik denge kuralı denir. Beyin ödemi tedavisinde kullanılan mannitol ve hipertonic salin gibi ozmotik ilaçların etkisi kan beyin bariyerinin kan tarafında birikmeleri ve ozmotik basıncı yükseltmeleri, bu sayede kan beyin bariyerinin beyin tarafındaki fazla suyun yani beyin ödeminin pasif diffüzyonla intravasküler alana geçmesini sağlamaktır. Bunun olabilmesi için kan beyin bariyerinin intakt olması gerekir (36, 242). Dekompresif hemikraniyektomi ameliyatının da mantığı Monro-Kellie prensibinin kırılmasıdır. İntrakranial basıncın hızla düşmesiyle birlikte serebral kan akımını da dolaylı olarak artacaktır (243).

Beyin ödemi tedavisinde kullanılacak konzervatif ve spesifik tedaviler bir algoritma ile aşağıda verilmiştir (Şekil 8).

4.2. Sitotoksik Beyin Ödemi Tedavisi

İskemik inme olgularında sitotoksik beyin ödemi tedavisi medikal ve cerrahi olmak üzere iki grupta incelenebilir. Medikal tedaviler hiperozmolar tedaviler, cerrahi olarak da dekompresif kranyektomi sayılmaktadır (244).

Nöroyoğun bakım klinik pratiğinde sitotoksik ödem tedavisinde kullanılan hiperozmolar ajanlar mannitol ve hipertonic salindir. Üre bir süre kullanılmış, ancak yan etkileri nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

Son on yılda hipertonic salin, mannitol ile karşılaştırıldığında beyin ödemi tedavisinde daha fazla tercih edilmektedir. Beş dakika gibi kısa sürede başlayan ve 12 saatten uzun devam eden etkisi ile intravasküler volümü sağlama ve sürdürme özelliği nedeniyle öncelikli olarak tercih

edilmektedir. Ancak hipertonic salinin mannitole üstünlüğünü gösteren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu iki seçenekten hangisinin seçileceği kararı hasta özelinde olmalıdır. Akciğer ödemi riski veya konjestif kalp yetmezliği öyküsü bilinen veya kliniği belirlenen hastada mannitol, hipotansiyon ve hipovolemi riski olan hastada ise diüretik etkisi olmadığı için hipertonic salin tercih edilmelidir. Son kılavuzlarda iskemik inme olgularında profilaktik mannitol uygulaması önerilmemekte, mannitol tedavisine yetersiz yanıtı olgularda ise hipertonic salin uygulaması düşünülebileceği önerilmektedir (245).

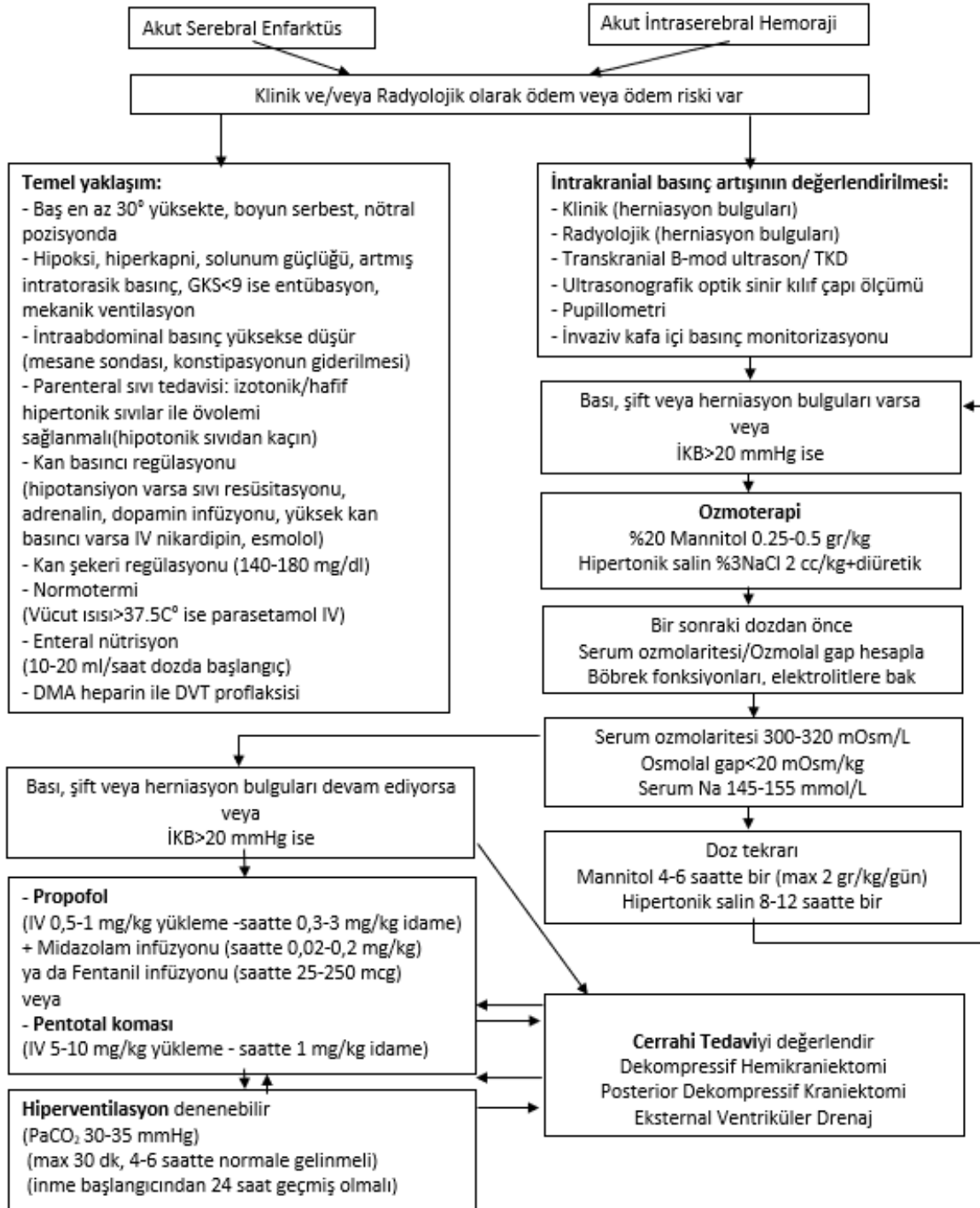
4.3 İyonik Ödem Tedavisi

İskemik inme sonrası serebral ödem, sitotoksik ödem, iyonik ödem ve vazojenik ödemden oluşur (174). Serebral iskemiden sonra gelişen iyonik ödemin sitotoksik ödemi takip ettiği düşünülür. Kan beyin bariyeri henüz intakt iken, özellikle bariyerin endotel tarafındaki iyon ve su kanallarının disfonksiyonu neticesinde, iyonik geçişle birlikte makromolekülleri içermeyen serbest suyun damar lümeninden serebral ekstraselüler alana taşınması neticesinde ortaya çıkar (40). İyonik ödem, albümin içermeyen ekstraselüler ödemin bir alt tipidir. Sitotoksik ödemden bağımsız olarak geliştiği gösterilmiştir. İyonik ödem oluşumuna spesifik tedaviler, KBB'nin özellikle endotel tarafındaki Sur1-Trpm4, Na⁺-K⁺-kotransporter-1 (NKCC1), akuaporin 1 ve akuaporin-4 kanalları, Na⁺-H⁺ kanallarını hedef alır. Bu iyon kanalları ve taşıyıcıları bloke eden farmakolojik ajanlar kullanılarak serebral iske mi varlığında iyonik ödemin gelimesinin önlenmesi veya azaltılması amaçlanır (246-249). Sur1-Trpm4 kanalı, hem sitotoksik hem de iyonik ödemde rol oynar ve ödem tedavisi için en umut verici terapötik hedeftir. Sur1-Trpm4 kanal inhibitörleri, iskemik inmede serebral ödem tedavisi için klinik deneylere giren tek ilaç grubudur.

4.4 Vazojenik Ödem Tedavisi

Vazojenik ödem kan beyin bariyerinde (KBB) serebral kapiller endotelin bozulmasıyla ortaya çıkar. Kapiller permeabilite artışı ile ozmotik ve hidrostatik kuvvetler birlikte hareket eder, plazma proteinlerini içeren plazma filtratı ekstraselüler sıvıya serbestçe geçer, kapiller endotelin bozulmasından yaklaşık 24-48 saat sonra ödem maksimum haline ulaşır. Kan beyin bariyeri

İNMEDE BEYİN ÖDEMI TEDAVİSİ



Şekil 8: İnmede beyin ödemi tedavi algoritması.

yıkıldıktan sonra beyin interstisiyel mesafesi ve damarlar arasında bağlantılar oluşur. Plazma proteinleri ve diğer makromoleküller beynin ekstrasellüler mesafesine geçerler (44). Kan beyin bariyerinin bozulması ve vazojenik ödem serebral travma, hemoraji ve iskeminin sekonder fazında sıklıkla gözlenir (3). Vazojenik ödem inmeli hastalarda hem intraserebral hemorajide (İSH) hem serebral enfarktta hastanın fonksiyonel kaybını ve mortalite riskini artırır.

Vazojenik ödem kanın ultrafiltratı olarak düşünülebilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve serbest radikal matriks metalloproteazlar (MMP) vazojenik ödem gelişiminde rol oynarlar. Mast hücreleri de bu süreçte yer alırlar. (250). Aquaporin4 (AQP4) ise vazojenik ödemi azaltmaya yardımcı olur. Vasküler endotelial büyüme faktörü, KBB, Na-Ca değiştiricisi, AQP4 ve mast hücreleri vazojenik ödem tedavisinde potansiyel hedefler olarak belirlenmiştir. Aquaporin4 sitotoksik ödemin gelişiminde ve ayrıca vazojenik ödem nedeniyle oluşan fazla parankimal sıvının temizlenmesinde önemli bir katılımcıdır. Aquaporin4 ilişkili çeşitli bileşikler geliştirilme aşamasındadır (249).

Intraserebral hemorajide oluşan ödem genellikle perihematomal ödem olarak isimlendirilmektedir (140, 251). Enflamasyon İSH sonrası gelişen ödemde önemli rol oynar. Erken dönemde polimorfonükleer hücre (PMN) infiltrasyonu ve mikrogliya aktivasyonu temel neden olarak düşünüldüğünden bunların inhibisyonuna yönelik tedaviler araştırılmaktadır. Böylece KBB permeabilitesinin düzelebileceği ve perihematomal aksonal hasarın azaltılabileceği vurgulanmaktadır. Trombin tarafından bozulduğu düşünülen KBB, trombin inhibitörleri tarafından engellenebilir, ancak hemostatik fonksiyon üzerine etki olumsuzdur. Matriks metalloproteaz inhibitörleri, TNF alfa nötralizan antikoları ve fingolimod gibi immünomodulator ilaçların beyin ödemi üzerine etkileri araştırılmaktadır (252).

Vazojenik ödem gelişmeden önceki aşamada havayolunu açık tutmak ve hipoksi gelişmesini engellemek, iyi kan basıncı kontrolü inmeli hastada temel önlemlerdir. Standart farmakolojik tedaviler ise ozmoterapi (mannitol, hipertonic sodyum) ve beyin omurilik sıvısının yapısını azaltan ajanlar (asetazolamid, furosemid) ile glukokortikoidler (deksametazon) ve barbitüratlar olarak özetlenebilir. Diğer tedavi yöntemleri hiperventilasyon ve hipotermi uygulamaları ile

dekompresif kraniyektomi gibi cerrahi tedavilerdir.

Hipotermi ve barbitüratların iskemik inmeye bağlı vazojenik ödem tedavisinde kullanılmaları ise önerilmemektedir. Hemorajik inme de hipotermi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (251, 253).

Deksametazon eikosinoidlerin yapımında rol oynayan siklooksijenaz-2 inhibisyonu yapar ve endotelial hücre membran geçirgenliğini normalize eder. Tümör, abse, kafa travmasına bağlı vazojenik ödemin tedavisinde etkilidir. Ancak iskemik inmede ve intraserebral hemorajide, serebral ödem ve intrakranial basınç artışının tedavisinde etkinliğine dair kanıt olmaması ve enfeksiyon komplikasyonları artırma potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir (245, 254).

Kısa süreli orta düzeyde hiperventilasyon (PCO₂ hedefi 30-34mm Hg) zaman kazanmak için kullanılabilir. Beyin sapı herniasyonu bulguları saptanan hastalarda cerrahiye hazırlık sırasında kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir fakat hipokapni derin (<30mm Hg) ve uzun süreli olursa hiperventilasyonun beyin iskemisine neden olabileceği unutulmamalıdır (254).

4.5 Beyin Ödeminde Gelecekteki Tedaviler

Serebral ödem son derece tehlikelidir. İnme sonrası ciddi beyin ödemi mortaliteyi %80'lere kadar artırabilir ve kötü sağ kalım için önemli bir belirleyicidir (250, 255). Bu nedenle, inmenin erken evresinde etkili bir antiödem tedavi önem arz etmektedir. Bununla birlikte, bugüne dek serebral ödem patofizyolojisinin tam olarak anlaşılabilmesi nedeniyle tedavi seçenekleri sınırlı kalmış, altta yatan patolojik süreçten bağımsız olarak ödemi engellemeye değil herniasyon gibi olumsuz sonuçları azaltmaya yönelik olarak uygulanmıştır. Son zamanlarda inme sonrası gelişen serebral ödem gelişiminin önlenmesine yönelik çok sayıda ilaç üzerine araştırma yapılmıştır. Bu bölümde, bu ilaçların potansiyel etki mekanizmaları ve etkinliklerinden bahsedilmektedir.

Bugün için aşağıda anlatılacak ilaçlardan klinik uygulama için onaylanmış olan bulunmamaktadır. Bu ilaçların etkinliklerine de beyine düşük ilaç girişi, beyin ödeminin birden fazla faktör ve mekanizma ile ortaya çıkıyor olması gibi nedenlerle temkinle yaklaşılmalıdır (256).

1. SUR1-TRPM4 kanal inhibitörleri: SUR1-TRPM4 (Sülfonilüre reseptör 1- transient reseptör potential 4) kanalı, fokal serebral iskemide önemli

bir moleküler yapıdır. İskemi sonrasında kanal, tüm nörovasküler birim hücrelerinde artış gösterir. Beyin hasarı sonrası ATP eksikliğinde Na^+ ozmolitlerinin hücre içine girişini sağlar, hücre ödemi ve ölümüne yol açar (44).

Glibenklamid, iskemi sonucu indüklenen SUR1-TRPM4 kanalını bloke ederek dokuyu iskemik hasara karşı korur, serebral ödemi azaltabilir.

Prelinik çalışmalarda glibenklamid ile SUR1-TRPM4 blokajının serebral ödemi azalttığı, fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (109). Glibenklamid ve terapötik hipotermi ile kombine tedavi, sıçanlarda orta serebral arter tıkanıklığı modelinde ödemi azaltarak ve nörodavranışsal işlevi iyileştirerek sinerjistik bir nöroprotektif etki göstermiştir (257). Akut iskemik inme süresince glibenklamid kullanan ve kullanmayan diyabetik hastaların retrospektif analizlerinde, glibenklamid kullananlarda fonksiyonel iyileşme ve sağ kalımın daha yüksek olduğu belirlenmiştir (258, 259). İntravenöz glibenklamid bir faz 2 çalışmada ciddi hipoglisemi olmadan serebral ödemi azaltmıştır ve iyi tolere edilmiştir (260). Glibenklamid intravenöz uygulama gerektirir ve bu da hastane dışı ortamlarda uygulanmasını sınırlar. Ancak, oral preparatlar da ödemin erken dönemlerinde verilebilir. Glibenklamid, serebral ödemi azaltabilse de hipoglisemiye neden olabilmektedir.

Glimepirid, ikinci nesil bir sülfonilüredir. Hipoglisemik olaylar glibenklamide göre daha az izlenmiştir. Glimepirid, fare modellerinde inmeyi ve beyin ödeminin azaltmada glibenklamid kadar etkin bulunmuştur (261).

Resveratrol, çeşitli bitkilerde bulunan doğal bir üründür (RSV, trans-3, 4', 5-trihidroksistilbene), iskemide protektif özelliklere sahiptir, serebral ödemi azaltabilir ve KBB hasarını önleyebilir (262). Ayrıca, hayvan geçici iskemi modellerinde resveratrolün SUR1 ve AQP4 ekspresyonunu ve ödem oluşumunu azalttığı bildirilmiştir (263).

2. Vasküler endotel büyüme faktörü ile ilgili ilaçlar: Vasküler endotel büyüme faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF), yeni kan damarlarının oluşumunu sağlayan ve vasküler geçirgenliği artıran bir mitojendir. Hayvan modellerinde, orta serebral arter oklüzyonu oluşturmadan önce VEGF verildiğinde enfarkt volümü ve serebral ödemi azalttığı (264), iskemi sonrası verildiğinde KBB geçirgenliğini ve serebral

ödemi artırdığı görülmüştür (265).

3. Akuaporin blokörleri: Akuaporinler (AQP) sitotoksik ödeme katkıda bulunmakta, özellikle, AQP4 inme hastalarında beyindeki su dengesinde önemli rol almaktadır (266). AQP4 su transportunda iki yönlü etkiye sahiptir; hem ödem oluşumu hem de engellenmesinde rol alır. AQP4, erken dönemde sitotoksik ve iyonik ödem oluşumunu artırabilir. Ödem vazojenik aşamaya geçtiğinde ise AQP4 daha çok serebral ödemin ortadan kaldırılmasında rol almaya başlar (267). İskemi ile ilişkili ödemin önlenmesi ya da tedavisi için AQP4 inhibitörlerinin ne zaman uygulanması gerektiği net değildir. AQP1'in de serebral ödem gelişiminde rol oynayabileceği ve fullerenoller gibi AQP1 inhibitörlerinin ödemi azaltabileceği öne sürülmüştür (268).

4. İyon kanal blokörleri:

NKCC1 inhibitörleri: $\text{Na}^+\text{K}^+\text{Cl}^-$ kotransporter protein-1 (NKCC1) ve Na^+K^+ kotransporter protein-2 (KCC2) intrakranial su ve elektrolit dengesi üzerinde zıt etkilere sahip katyonik Cl^- ortak taşıyıcılardır. Hem sitotoksik hem de iyonik ödem oluşumunda önemli rol oynarlar. NKCC1'i inhibe eden *bumetanide*, sitotoksik ödemi azaltabilir (269). Bumetanidin KCC2 protein ekspresyonunu değiştirmeden bir iskemi-reperfüzyon modelinde serebral ödemi azalttığını bildirilmiştir (270). Bumetanide, serebral iskeminin hem akut hem de kronik fazlarında etkili olabilir (271).

Na^+H^+ Değiştirici inhibitörleri: Na^+H^+ değiştirici, iskemi sonrası serebral ödemin erken evresinde önemli bir rol oynar. Hipoksi, KBB'de Na^+H^+ değiştirici aktivitesini uyararak serebral ödem oluşumunu artırabilir. Na^+H^+ değiştirici inhibitörü (HOE-642; bileşik RU-1355) intravenöz enjeksiyonunun, Na konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltarak serebral ödemi azalttığı görülmüştür (272).

$\text{Na}^+\text{Ca}^{++}$ Değiştirici inhibitörleri: Hücre içi Ca^{++} homeostazının sürdürülmesi KBB'nin korunması için önemlidir. $\text{Na}^+\text{Ca}^{++}$ değiştiricinin vazojenik ödem ve KBB yıkımında rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, $\text{Na}^+\text{Ca}^{++}$ değiştirici inhibitörleri (SEA0400), serebral iskemiden sonra serebral ödem ve serebral enfarktüs hacmini azaltabilir (273).

5. Konivaptan: Arginin vazopressin ve reseptörleri V1a ve V2, iskemik inme sonrası serebral ödemde önemli rol oynar (274). Bir V1a ve V2 reseptör blokörü olan konivaptan, iskemi

sonrası serebral ödem ve kan beyin bariyeri hasarını azaltabilir (275). İskemiden 3 saat sonra başlanan konivaptan tedavisinin ödemi azaltabileceği ve nörolojik defisiti iyileştirebileceği gösterilmiştir (276).

6. Fingolimod: Fingolimod, multipl skleroz tedavisi için 2010 yılında onaylanan Sfingozin-1-fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür (277). Preklinik deneylerde, fingolimodun, intrakranial hemoraji ve iskemik inme modellerinde serebral ödemi azalttığı görülmüştür (278, 279).

7. MikroRNA: MikroRNA-1 (Mir-1) ekspresyonu, iskemik hasar ve hücrel apoptoz ile ilgilidir. Preklinik modellerde anti-miR-1 ile tedavi enfarkt hacmini azaltırken miRNA-1 antagonist ile tedavi beyin ödemi, KBB permeabilitesi, enfarkt volümü ve nörolojik hasarı önemli ölçüde azaltmıştır (280).

8. KBB koruyucu ajanlar: Vazojenik ödem KBB hasarı sonrası ortaya çıkar. Bu nedenle, KBB bütünlüğünün korunması, antiödem tedaviler için önemli bir sonuç ölçütüdür. Alfa-tokoferol, 8-methoksipsoralen, 3-aminobenzamid ve kalsitriol KBB'ni koruyarak antiödem etkinlik gösterir (261).

KBB'yi hedefleyen potansiyel ilaçlar arasında magnezyum sülfat, ulinastatin, ginkgo diterpen lakton meglumin enjeksiyonu, olaparib, rekombinant insan eritropoietini ve 1-triflorometoksifenil-3- (1-propiyonilpiperidin-4-il) üre sayılabilir (250, 281).

5.1 Ozmoterapi

Ozmoterapi intrakranial içeriğin hacmini azaltmak için ozmotik olarak aktif maddelerin kullanılmasıdır. Ozmoterapinin birincil amacı, kan ve beyin arasında ozmotik bir fark oluşturarak beynin intraselüler ve interstisyel alanlarından serebral ödem sonucunda biriken serbest suyu uzaklaştırarak intrakranial hacmi azaltmaktır. Ozmoterapi fazla suyu intraselüler ve interstisyel alanlardan intravasküler alana kaydırarak artmış kafa içi basıncını düşürür ve serum ozmolaritesini artırır (219). Normal serum ozmolalitesi 280-290 mOsm/kg arasında değişir ve tedavi sırasında 300-320 mOsm/kg aralığında tutulmalıdır. Tedavi ozmotik ajanların intravenöz uygulamasıyla gerçekleştirilir. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda mannitol verildikten 1 saat sonra intrakranial basıncın 14 mmHg, hipertonic salinden 1 saat sonra ise 10 mmHg düştüğü gösterilmiştir (1). Ozmoterapi büyük hemisferik

inmelerde orta hat şiftini minimize etmek ve intrakranial volümü azaltmak için birinci basamak tıbbi tedavide kullanılır. AHA/ASA (American Heart Association- Amerikan Kalp Derneği/American Stroke Association- Amerikan İnme Derneği) 2018 rehberinde hiperozmolar tedavi Sınıf IIa, C-LD kanıt düzeyindedir, profilaktik tedavi olarak kullanımı önerilmez (244). Hangi ajanın tercih edileceği hastanın kan basıncı, kardiyak outputu ve renal fonksiyonları göz önüne alınarak kararlaştırılır. Bu kararı verirken mannitolün dehidrate edici, hipertonic salinin intravasküler volümü artırıcı bir ilaç olduğu akılda tutulmalıdır (1). Mannitol ve hipertonic salin yan etkileri gözetilerek dönüşümlü olarak kullanılabilir.

İskemik inmeden sonra beyin ödemi 1-3 günde gelişmeye başlar ve 3-5.günlerde en şiddetli seviyeye ulaşır. Yedinci günden sonra giderek azalır ve 3. haftada kaybolur. Ozmotik ajanların 3-5 günden daha uzun süreyle kullanılması, komplikasyonlar ve etkisine tolerans gelişmesi nedeniyle önerilmez. Bu nedenle ozmoterapinin hiperakut dönemde değil de ödemin en fazla geliştiği evrede bir silah olarak kullanılması uygun olacaktır. Ozmotik ajanlara ne zaman başlanacağına hastanın klinik durumu, nörogörüntüleme bulguları ve diğer organ fonksiyonlarına göre karar verilmelidir. Serebral ödem geliştirme riski olan her inme hastasına rutin olarak ilk başta agresif ozmoterapi başlanması önerilmez. Malign beyin ödemi ise ilk 24 saatte hızla gelişen ve herniasyona götüren katastrofik bir durumdur. Malign beyin ödeminin klinik ve radyolojik işaretleri varsa ozmoterapiye daha erken başlanmalıdır. İntraparankimal kanamalarda ise ihtiyaç varsa, tedavi gerektirecek düzeyde perihematomal ödem gösterilmişse ilk 24 saatte ozmoterapiye başlanabilir (1,244,245,282).

5.1.1 Mannitol

Yarılanma ömrü 2-6 saat olan, hazırlanma kolaylığı ve kimyasal stabilite özellikleri ile klinikte kullanılan başlıca ozmotik ajandır. Piyasada hazır 100, 150, 250 ve 500 ml'lik %20'lik mannitol çözeltileri olarak bulunur. Mannitol (C₆H₈(OH)₆) 182.17 dalton ağırlığında, 1100 mOsm/L ozmolaritede bir şeker alkolüdür. Dolaşımında metabolize edilmeden idrarla atılır. Beyin ödemi tedavisi için önerilen doz 0.5-1,5 g/kg'dır. 2 gr/kg üzerine çıkılmaz. Her bir doz intravenöz yolla 20-30 dakikada hızlı infüze edilir.

Bolus uygulananın kafa içi basıncını düşürücü etkisi 5 dakikada başlar, 20-60 dakikada en üst seviyeye ulaşır ve 1.5-6 saat devam eder. Hızlı infüzyonu KİBAS şiddetine bağlı olarak 0.25-0.5 g/kg'lık dozda her 4-6 saatte bir tekrarlanabilir (244). Serum ozmolalitesi 360 mOsm/kg'a kadar tolere edilebilir. Tedavi sırasında ozmolal gap 55 mOsm/kg'ı geçmemelidir. Ozmolal gap'ın 60-75 mOsm/kg üzerine çıkması veya toplamda 1100 g üzeri mannitol uygulanması akut böbrek yetmezliği riskini arttırmaktadır. Ayrıca serum ozmolaritesi 320 mOsm/L üzerine çıkması durumunda, akut böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz gelişmesini önlemek amacıyla mannitol uygulaması sonlandırılmalıdır (244). Böbreklerin proksimal tübüllerinden geri emilemediği için ozmotik etkisiyle suyun da geri emilimini azaltır ve diüretik etki gösterir. Ozmotik diüretikler suyla birlikte Na, K, Cl, P, Ca, Mg, üre ve ürik asitin de böbrekte geri emilimini azaltır. Tedavi sırasında hiperozmotik övolemik durumun korunması önemlidir, korunmadığı takdirde dehidratasyon, hipovolemi, hipotansiyon, artmış kafa içi basınç, azalmış serebral perfüzyon basıncı, akut böbrek yetmezliği ve elektrolit dengesizliği gelişebilir. 1-3 gün tekrarlanan dozda uygulamanın ardından rebound etkisini önlemek için yavaş doz azaltarak tedricen kesilmelidir (240). Mannitolün kullanılmaması gereken durumlar Tablo 3'te verilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Mannitolün kontrendike olduğu durumlar.

Mannitolün Kontrendike Olduğu Durumlar
Azalmış renal perfüzyon
Akut böbrek yetmezliği
Şok
Sepsis
Ozmoterapi verilmeksizin serum ozmolaritesi>320 mOsm
Nefrotoksik ilaç kullanımı

5.1.2 Hipertonik Salin

NaCl'nin suda çözülmesiyle hazırlanan salin solüsyonudur. Hipertonik salin solüsyonu (HTS) son birkaç yılda nöro-yoğun bakımın tercihi olmuştur. Kullanılan hipertonik salin solüsyon konsantrasyonu değişkenlik gösterebilir ve %3, %5, %7.5, %10 veya %24.3'lük konsantrasyonda olabilir (%1.7-30) ve doz 2 g/kg'dır. Klinik pratikte aralıklı yavaş infüzyon halinde (2 cc/kg dozda %3 salin solüsyonu 20-30 dakikada ya da 15-30ml %23.4'lük konsantrasyonda 10 dakikada)

ya da %3'lük konsantrasyonda 1-1.5 ml/kg/saat dozunda devamlı infüzyon ile uygulanır. Etki süresi 2-6 saattir. İnfüzyon 8 saatte bir tekrarlanabilir. %3'lük NaCl 1027 mOsm/L dür, periferik venden verilebilir. %7,5NaCl 2545 mOsm/L, %23,4 NaCl 8004 mOsm/L ozmolaritedir ve santral venöz yoldan verilmesi gerekir. Serum sodyum konsantrasyonunu 145-155 mmol/L arasında tutmak için 4-6 saatte bir takip etmek önemlidir. Hipertonik salinin diüretik etkisi yoktur, bu nedenle infüzyon sonrası diüretik kullanılması gerekebilir (244).

Dirençli beyin ödemi durumunda mannitol ve hipertonik salin dönüşümlü olarak uygulanabilir. Bu uygulama "2/2/2" kuralına göre, ilk olarak 0. saatte mannitol, 2. saatte hipertonik salin uygulanmaktadır. 4.saatte hasta laboratuvar parametreleri kontrol edilir. Değerlendirme sonucunda laboratuvar parametrelerinde önemli bir anormallik yoksa yeni bir 6 saatlik döngü başlatılır (283).

Hipertonik salin istirahat membran potansiyelini normalize eder ve antiinflamatuvar etkisi vardır. Serum sodyum düzeyi, beyin pH'sı ve beyin doku oksijenizasyonunu artırır (240, 245). "Neuro-critical Care Society"nin en son rehberine göre hipertonik salin solüsyonunun akut iskemik inme, subaraknoidal kanama ve intraserebral kanama tedavisinde intrakranial basınç ve serebral ödemi azaltmak için bolus uygulanması önerilmektedir (kanıt-kalitesi çok düşük). Ancak klinik olarak nörolojik sonlanımı iyileştirme ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır (245). Olası yan etkiler; rebound serebral ödem, hiperkloremik metabolik asidoz, flebit, konjestif kalp yetmezliği, geçici hipotansiyon, hemoliz, hipokalemi, böbrek yetmezliği, ozmotik demiyelinizasyon, subdural kanama, epilepsi ve kas seyirmesidir (240).

Çalışmalarda kafa içi basınç kontrolünde HTS'nin etkisi mannitol'den daha iyi görünmektedir, ancak klinik sonlanım açısından bir farklılık izlenmemektedir (242, 284). Mannitol ile karşılaştırıldığında; HTS uygulamasına bağlı olarak daha kısa süreli kümülatif intrakranial hipertansiyon periyodu ve serebral perfüzyon basıncı artışına neden olduğu ve serebral kan akışı ve serebral perfüzyon basıncındaki iyileşmenin daha uzun sürdüğüne dair kanıtlar vardır. Her iki ozmotik ajanın karşılaştırıldığı 12 randomize klinik çalışmanın meta-analizinde nörolojik fonksiyon ve mortalitede bir farklılık izlenmemiştir (219, 285). Hiperozmolar durumu

Güngör ve ark.

korumak için devamlı infüzyon uygulanımı halen tartışmaya açıktır (242). Ozmoterapiyi diğer tedavi mekanizmalarıyla birleştirmek, serebral ödemi daha etkili bir şekilde tedavi etme potansiyeline sahiptir. Hiperozmolar ajan seçimi, zamanlaması ve doz rejimi optimum düzeyde hastaya özel düzenlenmelidir (286). Ajan

seçiminde mevcut komorbidite, volüm durumu ve serum ozmolaritesi belirleyici olabilir ve gelişebilecek yan etkileri en az durumda tutmak amaçlanır (219) (Tablo 4). Klinisyen mevcut kanıtlara dayanarak etkinlik ve güvenilirlik arasındaki dengeyi sağlayarak bireye özel en uygun tedaviye karar vermelidir (245).

Tablo 4. Hipertonik salin ve mannitolün yan etkileri.

Mannitol	Hipertonik Salin
<ul style="list-style-type: none">Hiponatremi , Hipokloremi, Hipokalemi, Alkaloz200 cc bolus sonrasıserum Na 1.7 mEq/L düşerserum Cl 1.7 mEq/L düşerAkut böbrek yetmezliği / Akut tübüler nekroz (200gr/gün üzerinde)HipotansiyonKonjestif kalp yetmezliği ve akciğer ödemi	<ul style="list-style-type: none">Hipernatremi, Hiperkloremi, Hipokalemi, Asidozİnfüzyon sırasında hipotansiyonHipervolemiPulmoner ödemAkut böbrek yetmezliğiHemolizOzmotik demiyelinizasyon sendromuAritmiKoagülopatiFlebitNöbetKas fasikülasyonu

5.2 Ozmoterapi Monitörizasyonunda Ozmometri

KİBAS tedavisinde sıklıkla başvuru olan bir yaklaşım olan hiperozmolar tedavinin özellikle böbrek ilişkili yan etkilerinin asgari düzeye indirilmesi için yakın bir şekilde takibi önerilmektedir. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesi için öncelikle ozmolalite ve ozmolarite kavramlarının ne anlama geldiğini bilmek gerekmektedir. Ozmolalite bir solüsyonun her bir kilogramında bulunan ozmol yükünü (solüsyondaki çözünen maddelerin mol cinsinden miktarı) ifade ederken, ozmolarite aynı ozmol yükünün solüsyondaki birim hacmindeki miktarını belirtmektedir. Kısaca ozmolalitenin birimi Osm/kg iken, ozmolaritenin birimi Osm/L'dir (286).

Fizyolojik şartlarda serum ozmolalite düzeyi 275-295 mOsm/kg'dır. Ozmolalitenin doğrudan ölçümü mümkün olsa da herhangi bir hiperozmolar tedavi almayan bir kişide direkt ölçüm yerine belirli formüller kullanılarak ozmolalite tayini yapılması daha pratik bir yaklaşımdır. Aslında aşağıda görüleceği üzere formüllerde hacim başına solut miktarları kullanıldığından hesap edilen ozmolalite değil ozmolaritedir. Ancak vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde ozmolalite ve ozmolarite birbirlerine çok yakın değerler olduğundan klinik pratikte bu ifadeler birbirlerinin yerine kullanılmaktadır (287). Ozmolarite hesabı için kullanılacak olan çeşitli formüllerin birkaç tanesi şunlardır:

$$\begin{aligned} \text{Ozmolarite (mOsm/L)} &= ((\text{Na}+\text{K})\times 1,86) + (\text{glukoz}/18) + (\text{BUN}/2,8) + 10 \\ & (\text{Na}\times 2) + (\text{glukoz}/18) + (\text{BUN}/2,8) \\ & ((\text{Na}+\text{K})\times 2) + (\text{glukoz}/18) + (\text{BUN}/2,8) \\ & (\text{Na}\times 1,86) + (\text{glukoz}/18) + (\text{BUN}/2,8) + 9 \\ & (\text{Na}\times 1,85) + (\text{K}\times 1,84) + (\text{BUN}/2,8) + (\text{glukoz}/18) + (\text{Mg}\times 1,17) + (\text{Ca}\times 1,15) \\ & ((\text{Na}\times 1,86) + (\text{glukoz}/18) + (\text{BUN}/2,8)) / \text{hesaplanan plazma su miktarı} \end{aligned}$$

Formüllerde elektrolitler mEq/L cinsinden, glukoz ve BUN mg/dl cinsinden kullanılmaktadır.

Hiperozmolar ajanlar kullanılmasının amacı bu ozmolalite/ozmolarite düzeyinin artırılması ve oluşan ozmotik basınç sayesinde serbest suyun interselüler ve intraselüler alandan damar içine geçişini sağlamaktır. Bu artışın miktarının formüller ile tahmin edilmesi mümkün olmadığından hiperozmolar tedavi alan hastalarda kan ozmolalite düzeyinin doğrudan laboratuvarla ozmometreler vasıtası ile ölçülmesi gerekmektedir (287).

Ölçülen ozmolalite ile formüllerden hesaplanan ozmolarite arasındaki farka ozmolal gap adı verilmektedir; bu gap formüllere yansımaya ve ancak direkt ölçüm ile saptanabilen solutlerin yükü hakkında bilgi vermektedir ki hesaplanması etanol veya metanol zehirlenmeleri gibi durumlarda ya da konumuz olan mannitol gibi hiperozmolar tedavi alan hastalarda büyük önem taşımaktadır. Gap, normal şartlarda 10 mOsm/kg'ın altındadır. Ölçülen ozmolalite miktarından çıkartılacak hesaplanan ozmolarite miktarının tayininde yukarıdaki formüller arasında belirgin fark olmasa da en doğru ozmolal gap tayinin ilk satırdaki formül ile olduğu gösterilmiştir (287).

Mannitol ile hiperozmolar tedavi uygulanan hastalarda ozmolalite tayini kandaki mannitol konsantrasyonunun vadi düzeyinde, başka bir ifade ile yaklaşmakta olan bir sonraki mannitol dozundan önce (genellikle 1 saat öncesinde) yapılmalıdır. Bu ölçümün günde en az bir kere yapılması gereklidir. Akut böbrek yetmezliği başta olmak üzere tedavinin yan etkilerinin engellenmesi için ölçülen ozmolalite düzeylerinin 320 mOsm/kg düzeyini aşmaması klasik bir öneri olmasına karşın yakın zamandaki literatür bu eşik değerin üzerine çıkılabileceğini ve bu değerin böbrek ilişkili komplikasyonları tahmin etmede yeterince güvenilir olmadığını belirtmektedir. Tedavinin diğer hedeflerinden bir tanesi de ozmolal gap'in 20 mOsm/kg'ın altında olmasıdır; yüksek ozmolal gap düzeyi kanda halen mannitolün var olduğunun bir göstergesidir. Bu tip bir durumda sıradaki mannitol dozunun atlanması ve genel doz şemasının modifiye edilmesi (doz düşümü veya doz aralıklarının açılması) önerilir (245,286).

Hipertonik sodyum ile hiperozmolar tedavi uygulanması durumunda doğrudan ozmolalite ölçümüne gerek yoktur, çünkü bu tedavi ile ortaya çıkan hipernatremi durumu yukarıdaki formüller ile hesaplanabilir bir ozmolarite değişimine yol

açmaktadır. Ancak ozmolarite hesabı yerine pratik öneri hipertonic sodyum tedavisi ile 145-155 mEq/L düzeyinde bir plazma sodyum konsantrasyonunun hedeflenmesi ve yan etkilerin asgariye indirilmesi için de 160 mEq/L düzeyinin üzerine çıkılmamasıdır (245,286).

Sonuç olarak hiperozmolar tedavinin takibindeki esas amaç tedavinin en sık yan etkisi olan akut böbrek yetmezliğinin engellenmesidir. Bu riskin azaltılması için en ideal yöntemin doğrudan serum mannitol seviyesinin tayini olduğu literatürde gösterilmiştir. Ancak bu pratik ve yaygın olarak uygulanabilir bir yöntem olmadığından ozmolalite tayini, ozmolal gap hesabı, sodyum düzeyi takibi gibi yöntemler ile bu risk yönetimi yapılabilir (245, 287, 288).

5.3 Kortikosteroidlerin Beyin Ödemi Tedavisindeki Yeri

Sitotoksik beyin ödemi; iskemi, metabolik hastalıklar ve travma gibi durumlarda gözlenirken, vazojenik beyin ödemi ise tümör, enfeksiyon, inflamasyon, hiperozmolar durumlarda görülmektedir. Sitotoksik ve vazojenik beyin ödeminin fizyopatolojisinin daha farklı olması nedeniyle kortikosteroidlere yanıtları da farklıdır. Kortikosteroidler immünsupresif ajanlardır, özellikle yer kaplayıcı lezyonlara bağlı gelişen vazojenik serebral ödemin etkilerini hafifletebilir, kafa içi basıncı azaltabilir ve kan-beyin bariyerinin güçlenmesine katkıda bulunuyor olabilir. İmmünsupresyona ikincil gelişen enfeksiyonlar, kan şekeri regülasyonunun bozulması, gastrointestinal kanama riskinde artış ve yara iyileşmesinde gecikme gibi yan etkileri nedeniyle kar-zarar etkisi göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır (289).

5.3.1 İskemik İnme

İskemik inmede primer olarak sitotoksik ödem oluşur ancak kan-beyin bariyerinin bozulması durumunda vazojenik ödem de eklenebilir. Kortikosteroidlerin teorik olarak iskemik inmeden sonra gelişen vazojenik ödem için faydalı olması beklense de, klinik çalışmalar bu beklenti ile korele değildir. İskemik inmede kortikosteroid kullanımı ile ilgili çalışmalar çoğunlukla güncel değildir. İnmede kortikosteroidlerin kullanılması ile ilgili görüş birliği vaskülit şüphesi/kesin tanısında vardır. Bir Cochrane metaanaliz, ilk 48 saatte kortikosteroid başlanan ve 466 hastayı içeren 8 çalışmayı

içermektedir ve 1 yıllık sağ kalımda ve nörolojik iyileşmede fayda görülmemiştir (290). AHA/ASA 2019 kılavuzunda; yararı konusunda kanıt olmaması, enfeksiyöz komplikasyon riskini arttırabilmesi ve zararlı olabileceği sebebiyle iskemik inmeye bağlı beyin ödeminde kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir (232).

5.3.2 İntraserebral Kanama

Avrupa İnme Birliği (European Stroke Organization-ESO) rehberi spontan intraserebral kanamada kortikosteroid kullanımını önermemektedir (291). Güncel başka bir rehberde de intrakranial kanamada nörolojik prognozu iyileştirmek için kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir [245]. İntravenöz deksametazonun fonksiyonel iyileşme ve mortalite üzerine olumlu etkisini bildiren az sayıda yayın olmakla birlikte (292), yapılan çoğu çalışmada enfeksiyöz komplikasyonları, mortaliteyi arttırması ve nörolojik iyileşme üzerinde olumlu etkisi bulunmaması nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. Primer intraserebral kanama ve anevrizmatik subaraknoid kanamada steroid kullanım ile standart bakım arasında nörolojik iyileşme açısından fark yoktur. Bir Cochrane derlemesinde subaraknoid kanamada hidrokortizon ile tedavi edilenlerde plaseboya göre farklılık gözlenmemiştir (293). Anevrizmatik subaraknoid kanamadan sonra natriürece bağlı hiponatremi siktir; ozmotik diürece, azalmış kan volümüne neden olur ve serebral vazospazm açısından risk oluşturur. Randomize kontrollü bir çalışmada, hidrokortizon alan subaraknoid kanamalı hastalarda sodyum, sıvı dengesi ve plazma ozmolarite kontrolü daha iyi olmakla birlikte, semptomatik serebral vazospazm ve klinik sonuçlarda farklılık yoktur (294). Bu bilgiler ışığında subaraknoid kanamada steroid kullanımını önerebilecek bir kanıt yoktur (291).

5.3.3 Bakteriyel Menenjit

Yapılan bir meta-analizde kortikosteroid kullanımının S. pneumoniae menenjitinde mortaliteyi azalttığı, çocuklarda H. influenzae menenjitinde işitme azlığı riskini azalttığı ve subgrup analizinde rekürren ateş görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir (295). Güncel rehber ışığında; nörolojik sekel riskini (özellikle işitme kaybı) azaltmak için ilk 4 gün süresince her 6 saatte bir 10 mg deksametazon önerilir. Kortikosteroidlerin yan etkileri için yüksek

riskilerde ve düşük vücut ağırlığı olanlarda ilk 4 gün her 6 saatte bir 0.15 mg/kg deksametazon verilebilir. Deksametazon ilk antibiyotik dozundan önce veya ilk doz ile birlikte verilmelidir (245).

5.3.4 Tüberküloz Menenjit

Bir derlemede kortikosteroid kullanılan hastaların 3-18 ay süren takibinde, mortalitenin %25 azaldığı, ancak nörolojik sonuçların etkilenmediği belirtilmiştir (296). Mortalitenin azaltılması için kortikosteroid önerilmekle birlikte, hangi spesifik kortikosteroidin hangi dozda verilmesi gerektiği ile ilgili literatür eksikliğine bağlı öneri yapılamamaktadır. Kortikosteroid tedavisine 2 haftadan uzun süreyle devam edilmelidir (245).

5.3.5 Serebral Venöz Tromboz

Bir derlemede Behçet hastalığına bağlı serebral venöz trombozlu vakaların %90'ından fazlası kortikosteroid almış ve fayda görmüştür (297).

5.3.6 Beyin Tümörleri

Beyin tümörlerinde en sık vazojenik ödem görülür. Kortikosteroidlerin primer ve metastatik beyin tümörlerinde kullanımı önerilir. Kortikosteroidler bozulan kan-beyin bariyerini stabilize eder ve kapiller geçirgenliği azaltır. Mineralokortikoid etkisi daha az olduğu için en sık deksametazon kullanılır. Pik etkisine 24-72 saatte ulaşılır. Beyin metastazı olup kitle etkisine bağlı artmış kafa içi basıncı olan semptomatik hastalarda kortikosteroidler geçici fayda sağlar. En uygun kortikosteroid tercihi minimum efektif dozdaki deksametazondur. Hafif semptomu olanlarda 4-8 mg/gün, orta-şiddetli semptomu olanlarda 16 mg/gün deksametazon tercih edilir (298).

5.4 KİBAS Tedavisinde Hiperventilasyon

Hiperventilasyon, artmış intrakranial basıncı (İKB) düşürmek için uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir. Tanım olarak alveolar ventilasyonun arttırılması yolu ile arteriyel kandaki PaCO₂'yi normal düzeylerin altına düşürmek ya da bu düzeyde idame ettirmektir.

Serebral kan akımının kan gazları, viskozite, arteriyel kan basıncı gibi fizyolojik ve metabolik değişkenliklere rağmen sabit ve yeterli bir şekilde sürdürülmesi 'serebral otonöregülasyon' ile sağlanmakta, serebral arteriollerin bu

değişikliklere göre dilatasyon ya da konstriksiyonu bu adaptasyonda primer rolü oynamaktadır. Bununla ilişkili olarak, terapötik hiperventilasyon ile hedeflenen; oluşan hipokapninin, serebral arteriollerde vazokonstriksiyonu indüklemesi ve bu vazokonstriksiyonun serebral kan akımını ve serebral kan volumünü düşürerek intrakranial basınçta düşüşü sağlamasıdır (299, 300). CO₂ reaktivitesi olarak adlandırılan bu vasküler aktivite PaCO₂'nin yalnızca 20-60 mmHg aralığındaki değerlerinde gerçekleşmekte olup, bunun altı ve üstü değerlerde damar çapında değişiklik olmamaktadır (300, 301).

Hiperventilasyon, intrakranial basıncı düşürmede hızlı ve etkin bir yöntem olsa da, bu etki 24 saatten daha kısa sürede sonlanmaktadır. Çünkü, CO₂'ye bağlı reaktivite perivasküler pH değişikliklerine bağlıdır ve hipokapninin yol açtığı alkaloz hızlıca tamponizasyon mekanizmalarını devreye sokar. Bunun sonucunda, BOS ve perivasküler pH normalize olmakta ve hiperventilasyonun etkisi saatler içinde azalmaktadır (302, 303). Bu sebeple hem etkinliğinin geçici olması hem de serebral perfüzyonu bozup nörolojik hasarı arttırabileceğinden, uzamış ve derin hiperventilasyon önerilmez. Ek olarak, hiperventilasyonun ani bir şekilde sonlandırılması serebral arteriollerde vazodilatasyon ve buna bağlı rebound İKB artışına sebep olabileceğinden, 4-6 saat içinde yavaş bir şekilde sonlandırılmalıdır (304).

Hiperventilasyon uygulamasında önemli nokta; İKB'de düşüşü sağlarken aynı zamanda normal serebral kan akımının devamını sağlamaktır. Hiperventilasyonun indüklediği serebral kan akımındaki azalma yetersiz serebral perfüzyona yol açabilir. Sağlıklı kişilerde PaCO₂ normokapnik düzeyden (~41 mmHg) hipokapnik düzeye (~25 mmHg) düştüğünde, serebral kan akımında yaklaşık %30'luk bir düşüş gözlenirken; serebral kan volümünde sadece %7'lik bir düşüş gözlenmektedir. Bununla birlikte, hiperventilasyonun etkileri normal ve hasarlı beyinde farklılık göstermektedir. Her iki durumda da serebral kan akımı azalmakla birlikte bu azalma normal beyinde hasarlı beyine göre daha fazladır. Çünkü, hiperventilasyon akut serebral hasardaki lüks perfüzyonla tutarlı şekilde serebral kan akımının normal dokudan hasarlı dokuya redüstribüsyonuna sebep olmaktadır (303, 305).

Bu konuda çalışmalar çoğunlukla travmatik beyin hasarlı olgularda yapılmış olup, bir kısmı hiperventilasyonun serebral oksijenizasyon ve metabolizma üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını gösterirken bir kısmı olumsuz etkiler yaratabileceğini ortaya koymuştur (306-308). Bu sebeple hiperventilasyon uygulaması mutlaka oksijenasyonun monitörizasyonu ile birlikte yapılmalıdır. Arteriyel kan gazından PaCO₂ ya da end tidal CO₂ düzeyleri yakın takip edilmelidir. Aynı zamanda iskemik hipoksi riski sebebi ile serebral oksijenizasyon global olarak; juguler venden ölçülebilen santral venöz oksijen saturasyonu (ScvO₂) ya da lokal olarak beyin dokusu parsiyel oksijen basıncı (pbtO₂) ile monitörize edilebilir (300, 309).

Intrakranial basıncı azaltmada geçici bir yöntem olan hiperventilasyon, akut herniasyon sendromları, tip A plato dalgalarının görüldüğü ciddi İKB yüksekliği gibi durumlarda uygulanabilir (221). Kronik durumlarda kullanılmaz. Refrakter intraserebral kanamalar ve serebral hiperemiye sekonder kanamalarda yararlı olabileceği gibi hemorajik inmedeki yararı tartışmalıdır. Ayrıca, travmatik beyin hasarı ve akut inmede lokal serebral perfüzyonu bozabileceğinden özellikle ilk 24-48 saat içinde uygulanması önerilmez. Travmatik beyin hasarında güncel veriler, 30-35 mmHg PaCO₂ ve 60-70 mmHg serebral perfüzyon basıncı hedefi ile yakın monitörizasyon eşliğinde uygulanacak 15-30 dakikalık kısa periyotlu hiperventilasyonun intrakranial hipertansiyonu kontrol etmede etkili olabileceğini öne sürmektedir (300). Sonlanım ile ilgili kanıtlar yetersiz olsa da, dekompresif kraniyektomi operasyonu sırasında kullanımında da, beyin relaksasyonunu arttırarak fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (310). Bunlara ek olarak, profilaktik hiperventilasyon İKB artışını önlemez, bu yüzden İKB yüksekliğinin kanıtı olmadığı durumlarda profilaktik uygulamalardan kaçınılmalıdır.

Sonuç olarak, hiperventilasyonun beyin damar hastalığı ile ilişkili serebral ödem tedavisi için optimal kullanımı ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç olsa da, artmış dirençli İKB'nin kısa süreli kontrolünde spesifik hasta grubunda akıldaki bulunması gereken alternatif bir yöntemdir. Derin ve uzamış hiperventilasyonun iskemi riski taşıdığı unutulmamalı, mutlaka multimodal monitörizasyon eşliğinde uygulanmalıdır.

5.5 KİBAS Tedavisinde Terapötik Hipotermi ve Hedefli Hipotermi Tedavisi

Termoregülasyon; homeostazın bir parçası olup hayatta kalma ve optimal hücresel işlevlerin sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (311). Terapötik hipotermi vücut sıcaklığının kontrollü bir şekilde 32-34 C° altına düşürülmesidir. Terapötik hipotermi çeşitli ameliyatlarda sırasında beyin, kalp ve böbrekler gibi organları korumanın yanı sıra (312), kardiyak arrest, travmatik beyin hasarı, spinal kord yaralanmaları ve inmeyi takiben gelişen kafa içi basınç artışı tablosundaki nörolojik sonlanımı iyileştirmede etkili bir yol olduğu gösterilmiştir (313).

Beyinde iskemi geliştiğinde ekstraselüler glutamat, NMDA yanıtında artışla sonuçlanan nöronal hücre ölümüne neden olan bir kaskad başlamaktadır. Terapötik hipotermi; dopamin ve glutamat gibi eksitör nörotransmitterlerin ekstraselüler düzeylerini azaltarak nöronların bütünlüğünü ve hayatta kalmasını sağlar, merkezi sinir sisteminin aşırı uyarılabilirliğini azaltmaktadır (313). Kaspaz aktivitesini inhibe ederek antiapoptotik Bcl-2 ekspresyonunu artırır. Mitokondriyal disfonksiyonu önleyerek apoptozu önleyici etkiler gösterir (314). Nöroproteksiyon sağladığı diğer bir mekanizma ise iskemiye takiben serbest radikal oluşumunu ve endojen antioksidanların tüketimini azaltmaktır (315).

5.5.1 Optimum Soğutma Yöntemleri

İnsanlarda soğutma yöntemleri büyük ölçüde yüzey ve endovasküler soğutmayı içermektedir. Yüzey soğutma, buz paketleri, soğutma battaniyeleri veya soğutma pedleri kullanılarak sağlanır. İntravasküler soğutma, intravenöz yolla dolaşıma 40 ml/kg dozda +4 C°'de Ringer laktat 100 ml/dk hızda IV infüzyonun veya 2000 ml hızlı buzlu salin infüzyonu ile yapılır. Endovasküler soğutma ise femoral venden inferior vena kava'ya yerleştirilen özel ısı değişim kateteri ile sağlanır (316).

5.5.2 Selektif Beyin Soğutma

İpsilateral karotid arter yoluyla soğuk sıvı infüzyonu ile gerçekleştirilen trans-arteriyel beyin soğutma yapılmaktadır. Bu yaklaşım akut iskemik inme tedavisi için hali hazırda klinik kullanımda olan endovasküler tedaviler ile birlikte kolaylıkla uygulanabilmektedir (317).

5.5.3 Farmakolojik Yöntemlerle Hipotermi

Hipotermi etkinliği olan sekiz farmakolojik ajan vardır. Bu bileşikler kannabinoid, opioid, transient reseptör potansiyelli vanilloid 1, nörotensin ve tiroksin türevleri, dopamin, xenon ve helyum gibi gazlar ve adenozin türevlerini içermektedir. İlginç bir şekilde kannabinoid grubu ilaçlardan bazıları yalnızca hipotermi indüksiyonu yoluyla nöroproteksiyon sağlamakla kalmaz aynı zamanda ilacın kendisi de farmakolojik mekanizmalar yoluyla nöroproteksiyon sağlayabilmektedir. Bu nedenle, bu ajanlar titreme ve vazokonstriksiyonu azaltmada, soğutma sürecini hızlandırmada ve tolere edilebilir soğutma sürelerini uzatmada fiziksel hipotermi ile kombine edilebilmektedir (318).

5.5.4 Hipotermi Yönetimi

Günümüzde terapötik hipotermi kavramı yerine hedefli hipotermi tedavisi (Targeted temperature management) terimi kullanılmaktadır. Hedefli hipotermi tedavisi, başlangıçta 36 C°'nin altında bir vücut ısısı değeri belirleyip, hızla o ısıya ulaşılmasını ifade eder. İndüksiyon (soğutma fazı), idame ve yeniden ısınma fazı olmak üzere üç aşamada gerçekleştirilmektedir. İndüksiyon fazında 2-4 saat içinde hedef sıcaklığa ulaşmaya çalışılır. Hedef sıcaklığa ulaşıldığında, sıcaklık 24 saatlik bir süre boyunca korunmalı ve sıcaklık dalgalanmalarına izin verilmemelidir. Titreme için magnezyum 4mg IV bolus verilebilir. 24 saat boyunca sedo-analjezik ajanlar (propofol ilk tercih, kontrendike bir durum varsa midazolam, analjezik olarak fentanil kullanılabilir) ve nöromusküler kavşağı bloke eden ajanlar infüze edilerek anestezi, analjezi, nöromusküler blokaj sağlanır. Hastaların EKG takibi yapılmalı uzun QT ve olası aritmiler yönünden dikkatli olunmalıdır. Hastalar ventilatörde takip edilir. Hipoksi veya hiperoksijenasyondan kaçınılmalı, normokapni sağlanmalıdır. Glukoz, elektrolitler, laktat ve serum pH'sı gibi metabolik parametreler yakından izlenmelidir. Hipotermi, vücudun enfeksiyonlarla savaşma yeteneğini tehlikeye atabileceğinden enfeksiyonlar yaygındır, ampirik antibiyotik tedavisi başlanması tartışmalıdır.

Yeniden ısınma fazında ise 2015 ERC kılavuzuna göre saatte 0.2-0.5 C°'lik ısınma hızı önerilmektedir. Rebound hipertermi nörolojik

hasarı artırabileceğinden 72 saat boyunca hipertermiye (>37.5°C) izin verilmemelidir (319).

Literatür gözden geçirildiğinde herhangi bir soğutma yönteminin üstünlüğünü gösteren kanıt yoktur. Pratikte, istenilen sıcaklıklara ulaşmak için genellikle yüzey soğutma ve intravasküler soğutmanın kombinasyonu kullanılmaktadır (320). 2020 kılavuzları, hastane öncesi dönemde soğuk IV sıvılarının hızlı infüzyonunun kullanılmasını önermemektedir. Birçok kurumsal protokol, hedef sıcaklığa 4-6 saat arasında ulaşılmasını hedeflemektedir (321).

Her ne kadar akut iskemik iskemik inme hayvan modellerinde terapötik hipoterminin serebral metabolik ihtiyacı azaltarak beyin ödemi ve enfarkt volümünü azalttığı ortaya konmuş olsa da (322) akut iskemik inme hastalarının tedavi edildiği randomize kontrollü çalışmalarda terapötik hipoterminin etkisi halen tartışmalıdır. 2000-2019 yılları arasında yapılan 8 randomize kontrollü 4 prospektif gözlemsel kohort çalışmasının sonuçlarının toplandığı metaanalizde terapötik hipotermi uygulamasının, mRS 2 ve altında olmak olarak tanımlanan fonksiyonel bağımsızlığa ulaşmak konusunda hafif bir katkı sağlasa da istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Yüzeysel soğutucularla sadece baş boyun bölgesinin soğultuğu hastalarda ve 48 saatten uzun süreyle soğutma yapılan hastalarda daha fazla düzelmenin olduğu gösterilmiştir. Kardiak komplikasyonlar en fazla olmak üzere semptomatik intrakranial hemoraji, hemorajik transformasyon, derin ven trombozu ve pnömoni terapötik hipotermi grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur (323). Serebral hemorajideki terapötik hipoterminin etkinliğini ortaya koyan çalışmalar ise daha sınırlıdır ve kötü klinik sonuç ve mortalite üzerinde anlamlı azalmaya neden olmazken tekrar kanama, pnömoni, sepsis, aritmi, hidrosefali gibi önlenemez komplikasyonlar açısından çok dikkatli olunması gerekir (324).

Sonuç olarak hedefli hipotermi tedavisi deneysel modellerde nöroprotektif etkileri gösterilmiş olsa da bu tedavinin etkinliğinin ve güvenirliliğinin çok sayıda hasta sayısının olduğu randomize klinik çalışmalarla ortaya konulması gerekmektedir.

5.5.5 Terapötik Hipoterminin Yan Etkileri

Trombosit agregasyonunda bozulma, koagülopati, vazokonstriksiyona bağlı doku

iyileşmesinde bozulma ve immün hücre fonksiyonunda bozulmaya bağlı olarak enfeksiyon riskinde artışa, pnömoni ve sepsise neden olabilmektedir (325). Potasyum, magnezyum, fosfat düzeylerinde azalma, insülin salınımında ve immün sistemde bozulmalar görülebilmektedir (326). Refleks diürez (327), sistemik hipotansiyon, pulmoner emboli, derin ven trombozu, nöbet, bradikardi, QT aralığının uzaması, ventriküler fibrilasyon/taşikardi gibi aritmiler izlenebilmektedir (328).

5.6 KİBAS Tedavisinde Eksternal Ventriküler Drenaj

Eksternal ventriküler drenaj (EVD) bir yüzyıldan uzun süredir hidrosefaliyi rahatlatmak için kullanılmaktadır. Beyin omirilik sıvısı drenajının intrakranial basıncı düşürmenin yanı sıra serebral perfüzyon basıncını, serebral oksijenasyonu ve metabolizmayı iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (329).

5.6.1 Endikasyonlar

Akut hidrosefali, subaraknoid kanama (SAK), intraventriküler kanama (IVK), intraparenkimal kanama (IPK), menenjit, beyin tümörleri, intraventriküler ilaçları infüze etmek ve ventriküloperitoneal şant yetmezliği EVD için en yaygın endikasyonlardır (330, 331). EVD'ler ayrıca ciddi travmatik beyin hasarının (TBH) tedavisi için "Brain Trauma Foundation" rehberinde de yer almaktadır (332).

BOS drenajı KİBAS'ta basıncı düşürmenin bir yoludur. EVD'nin yüksek kafa içi basıncını hem teşhis edip hem de tedavi etmesi avantajdır (331). Şiddetli travmatik beyin hasarı olan hastalarda, EVD ile sadece intrakranial basınç ölçümü yapan intraparenkimal cihazların karşılaştırıldığı bir araştırmada EVD takılan grupta, daha düşük hastane içi mortalite insidansı ve yaralanmadan 6 ay sonra daha iyi fonksiyonel ve nörobilişsel sonuçlar ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (333).

5.6.2 EVD Takılması

EVD yerleştirme için ideal konum, foramen Monro'ya yakın, sağ lateral ventrikülün frontal boynuzudur (334). İntrakranial patolojik bulgular nedeniyle sağ frontal yerleştirme mümkün olmadığında, sol frontal bölge düşünülebilir.

EVD giriş noktası, kafatasında nasionun yaklaşık 11-12 cm yukarısında veya koronal sütürün 2-3 cm önünde ve orta hattın 2-3 cm

Güngör ve ark.

sağında yer alır ve kabaca midpupiller çizgiye karşılık gelir. Bu giriş noktası, EVD'nin superior sagittal sinüse veya motor kortekse zarar vermemesini sağlar. Kateteri 6,5 cm derinliğe kadar yavaşça ilerletip BOS akışı kontrol edilir (331).

EVD yerleştirilmesi sırasında aseptik teknikler uygulanması (steril eldivenler, steril önlük, başlık ve maske), insizyondan 15-45 dakika önce tek doz antibiyotik verilmesi (örn. sefazolin), saç kesilmesi ve bölgenin klorheksidin ile yıkanmasına dikkat edilmelidir (334).

Antikoagülan veya antiagregan ilaçlar alan hastalarda ve koagülopatili hastalarda (trombosit sayısı milimetre küp başına 100.000'den az) EVD yerleştirilmesinden kaçınılmalıdır. EVD kateterleri kafa derisinin enfekte olmuş bölgesinin yakınına yerleştirilmemelidir (331).

5.6.3 Komplikasyonlar

Intrakranial kanama, enfeksiyon (kateterle ilişkili ventrikülit, menenjit, beyin absesi ve subdural ampiyem), kateterinin yanlış konumlandırılması ve kateterin tıkanması komplikasyonlar arasındadır.

Kanama insidansının %0-41 arasında olduğu görülmüştür (335-337).

Beyin bilgisayarlı tomografisi (BBT) EVD yerleştirmeden sonra kateterin konumunu kontrol etmek ve intrakranial kanamayı dışlamak için yararlı olabilir.

EVD uygulanmadan önce tek doz antibiyotik verilmesi önerilmektedir (333). EVD kaldığı süre içerisinde antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Enfeksiyon oranını azaltmak için antibiyotik kaplı EVD kateterlerinin kullanımı, kateterlerin tünellenmesi, kateterlerin rutin olarak değiştirilmemesi, sadece klinik ventrikülit şüphesi varsa BOS örneği alınması ve EVD drenaj süresinin sınırlandırılması önerilir (338, 339).

Hastane içi nakil sırasında BOS'un aşırı drenajını önlemek için EVD'nin klempenmesi önerilir (340). Nakil sırasında EVD klempenmesi ile intrakranial hipertansiyon meydana gelebilir (341).

5.6.4 EVD'den Ayırma

Travmatik beyin hasarında EVD'den ayırma denemesi genellikle ilk yaralanmadan sonraki 7-14 gün içinde yapılır. Çünkü bu dönemde tekrar kanama ve serebral ödem riski azalır (342).

5.7 KİBAS'ta Sedasyon Uygulamaları

5.7.1 Propofol

Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılan yöntemlerden biri de sedatif ilaç kullanımudur. Sedatif ilaçlardan, pratikte en sık kullanılanlardan biri de propofoldür. Propofol (2,6-diizopropil fenol), 1989'dan beri sedasyon ya da genel anestezinin indüksiyonu ve sürdürülmesi amacı ile yaygın olarak kullanılan sedatif-hipnotik bir ilaçtır (343, 344). Propofolün; gama-amino butirik asidin merkezi sinir sistemindeki reseptör bölgelerine bağlanmasını güçlendirerek etki ettiği düşünülmektedir. Ayrıca N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerine antagonist olarak bağlanır (345). Propofol, yaklaşık 30-60 sn'lik hızlı bir başlangıç süresi, 10-15 dakikalık kısa bir yarılanma ömrü ve ilacın kesilmesinden sonra hızlı bir uyanma süresi ile Nöroloji Yoğun Bakımlarda tercih edilen bir ilaçtır (346, 347). Klirensi renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsızdır. Propofolün piyasada %1 ve %2'lik emülsiyonları bulunur. 20 ml'lik ampul, 50 ve 100 ml'lik flakonlar halindedir. %1'lik solüsyonlarda 1 ml'de 10 mg, %2'lik preparatlarda 1 ml'de 20 mg propofol bulunur. Genel anestezi için 0,5-1 mg/kg indüksiyon dozuna ihtiyaç vardır. Yoğun bakımda başlangıç dozu 5mcg/kg/dakika (saatte 0.3 mg/kg) olup en az 5 dakika aralıklarla 5-10 mcg/kg/dk artışlarla titre edilerek istenen klinik etkinliğe göre infüzyon dozu saatte 1-3 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Kısa etki süresi nedeniyle ventilatörde hasta izlenirken doz azaltılarak hızlıca nörolojik değerlendirme yapılma imkanı vardır. Midazolam infüzyonu (saatte 0,02-0,1 mg/kg) ile birlikte kullanılması daha rahat bir hemodinamik stabilizasyon, ventilatörden daha çabuk ayırma ve her iki ilacın da daha küçük dozlarda kullanılmış olmasını sağlar. Analjezi sağlanması için ise propofol ile birlikte fentanil infüzyonu (25-250 mcg/saat hızda) yapılabilir.

Propofol, serebral metabolik oksijen tüketimini (CMRO2) azaltır. Serebral kan akımı ve serebral kan hacminde paralel bir azalmaya yol açar. Serebral kan hacmindeki bu azalma, intrakranial hacmi ve dolayısıyla İKB'de azalmaya neden olur. Özellikle yüksek dozlarda ortalama kan basıncını ve serebral perfüzyon basıncını da düşürebilir. Propofol infüzyonu sırasında kalp hızı, kardiyak output, sistemik vasküler direnç ve santral venöz basınç da düşer, yarattığı hipotansiyon

özellikle hipovolemik hastalarda sorun oluşturabilir. Kardiyovasküler hemodinamikler yönünden barbitüratlardan daha güvenilirdir. Hiperkapniye respiratuar yanıtı baskılar, üst hava yolu reflekslerini ve reaktif bronkodilasyonu azalttığı için CO₂ oluşumunu artırabilir. Mekanik ventilatörde dakika solunum sayısını artırmak gerekir (348, 349).

Propofolün dezavantajları; analjezik etkisinin olmaması, özellikle düşük dozlarda amnezi yapmaması, taşiflaksi ve tolerans gelişmesi, artmış trigliserid düzeyi, metabolik hız yavaşladığı için verilen kalori miktarının relatif olarak fazla kalma olasılığı ve propofol infüzyon sendromuna neden olabilmektedir. Propofol infüzyon sendromu, yüksek propofol dozu (> 4 mg/kg/saat) ve uzun süreli kullanım (> 48 saat) sonrasında laktik asit artışı ve ciddi metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyosirkülatuar şok ile karakterize, nadir fakat ölümcül olabilen bir komplikasyondur (350).

5.7.2. Pentotal Koması

Kafa içi basınç artışı sendromu, ikincil beyin hasarına ve ölüme yol açabileceği için acil tedavi edilmesi gereken bir durumdur (351). Uygulanan tüm farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere rağmen dirençli KİBAS'ı devam eden hastalarda son basamak tedavilerden biri de barbitürat komasıdır. Barbitüratlar; inhibitör nörotransmitter GABA'nın reseptörlerinden ayrılma hızını yavaşlatarak ve inhibitör AMPA reseptörlerini uyararak retiküler aktive edici sistemi deprese ederler. Sıklıkla anestezi ve epilepsi için kullanılan sedatif/hipnotik, antikonvülzan ilaçlardır, analjezik etkileri ise yoktur. Ülkemizde pentotalin 0.5 gr ve 1 gr flakonları sadece intravenöz kullanıma uygundur. Pentotal; serebral kan akımını, serebral oksijen metabolizma hızını ve intrakranial basıncı azaltır, epileptik nöbet eşiğini yükseltir. Ortalama arter basıncını da azaltma özelliği olduğu için serebral perfüzyon basıncı üzerine etkileri değişkendir (352). Mekanizması ve etkinliği tam net olmasa da tüm beyinde metabolizma yavaşlarken ve kan akışı azalırken; fokal iskemik alanlarında damarların maksimum ölçüde genişlemesiyle iskemik alanda kan akışını iyileştirmektedir (ters çalma "Robin Hood" fenomeni) (353). İntravenöz uygulama sonrası 15-20 sn de hipnotik etkisi başlar ve 5-10 dk da sonlanır. Yağ dokusunda birikir ve yağ dokusunda plazmadakinden yaklaşık 6-12 kat

fazla konsantrasyonda bulunur. Tekrarlayan dozlarda uygulandığında yağ dokusundan da yavaşça salınmaya devam ettiği için uzun süreli anesteziye neden olur. Yarılanma süresi 3-8 saattir. Karaciğerde metabolize olur, çok az bir kısmı ise beyin ve böbrekte metabolize olur. Biyotransformasyon ürünü ise farmakolojik olarak inaktiftir ve çoğunlukla idrarla atılır. Doz arttırıldıkça plazma konsantrasyonu çok yükselir (sıfırıncı derece kinetik). KİBAS'ı olan hastalarda medikal koma oluşturmak için gerekli doz hastaya göre değişiklik göstermekle birlikte genel öneri; pentotalin 5-10 mg/kg yükleme dozu sonrası 1 mg/kg/saat dozunda titre edilerek verilmesidir. Eğer hastaya EEG monitörizasyonu yapılabilirse pentotalin ideal dozu EEG'de ortaya çıkan "burst suppression" paternine göre belirlenmelidir. Bu durumda EEG yaklaşık 5-10 saniye izoelektrik hat ve sonrasında 5-10 saniye patlama şeklinde aktivite gösteren bir trase göstermelidir (354). Pentotalin KİBAS tedavisinde son basamaklarda yer almasının sebebi pek çok istenmeyen yan etkilerinin olmasıdır. Pentotal doğrudan kalbin kasılma kuvvetini baskılar, venöz tonüsü azaltarak kanın periferde göllenmesine neden olur ve özellikle hipovolemik hastada ciddi hipotansiyona yol açabilir. Pentotal başlanan hastaların çoğunda kısa süre içinde inotrop ihtiyacı olmaktadır. Uzun süre pentotal ve ek olarak inotrop desteği alan hastalarda çoklu organ yetmezliği, asidoz ve şok tablosu azımsanmayacak kadar sık gözlenmektedir. Pentotal tüm sistemik metabolik hızı azaltır, gastrointestinal kas tonusunu da azaltır ve hastalarda ciddi enteral intoleransa neden olabilir. Pentotal koması uygulanan hastalarda enteral beslenme yerine parenteral beslenme tercih edilebilir. İnfüzyon sırasında hipokalemi (infüzyon sonlandırıldıktan sonra rebound hiperkalemi), bronkospazm, laringospazm, solunum depresyonu, hipotermi, immunsupresyon ise diğer yan etkileridir. Astımı veya porfirisi olan hastalarda ise kullanılması kontrendikedir. En önemli etkilerinden biri ise infüzyon durdurulduktan sonra da yağ dokusunda biriken pentotalin salınmaya devam etmesi ve uzayan etki süresi ile hastaların nörolojik değerlendirilmelerinin yapılamamasıdır. Özellikle beyin ölümü açısından takipli hastalarda barbitürat kullanımı söz konusu ise kesin tanı için serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici bir teste başvurmak daha güvenilir olabilir. Hatta pek çok merkezde pentotal infüzyonu verilmiş

olan hastalarda beyin sapı reflekslerinin değerlendirilmesinin ertelendiği bildirilmiş ve beyin ölümü için değerlendirilen hastalarda farklı algoritmalar belirlenmiştir (355). Ödemli beyin enfarktlarında 2014 AHA/ASA önerilerinde de yeterli veri olmadığı için rutin barbitürat kullanımı önerilmemektedir (sınıf 3) (356). Dirençli KİBAS hastalarında barbitürat koması, akılda tutulması gereken gereken alternatif bir uygulamadır. Pentotal ise etki süresinin kısa olması nedeniyle tercih edilebilecek bir ajandır. Mekanik ventile edilen hastalar, hemodinamik, gastrointestinal yönden ve enfeksiyonlar açısından yakın takip edilmelidir, sık aralıklarla elektrolit düzeyleri görülmelidir. İlaç kesildikten sonra da redistribüsyon nedeniyle etkisinin uzun süre devam edebileceği unutulmamalı ve optimal doz için de hastaların sürekli EEG monitörizasyonu ile izlenmesi önerilmektedir. Asıl amacımız beyin fonksiyonlarını korumak olsa da hastayı bir bütün olarak ele almak ve kâr zarar dengesine göre tedavi seçimi yapmak gerekir.

6.1 Malign Orta Serebral Arter Enfarktında Dekompresif Cerrahi

Geniş OSA enfarktlarında konvansiyonel uygulamalar ve medikal tedaviler serebral ödem ve intrakranial basınç artışını önlemekte ve tedavi etmekte yetersiz kalabilir. Bu aşamada uygun hastalarda yapılacak dekompresif cerrahi hayat kurtarıcı olabilir. Dekompresif cerrahinin amacı; etkilenen tarafta kraniyum kemiğinin bir kısmını kaldırdıktan sonra dura materi açarak ödemlenmiş iskemik beyin dokusunun dışarıya doğru genişlemesini sağlamak ve kafa içinde ödeme bağlı gelişecek sekonder hasarları önlemektir. İntrakranial basıncın normale dönmesi ile serebral kan akımında artma, serebral perfüzyon basıncında düzelme ve halen sağlıklı kalmış beyin dokusunda da daha iyi oksijenizasyon sağlanır (282).

Dekompresyon cerrahisi ilk kez 1901 yılında Kocher tarafından posttravmatik beyin hasarı olan bir hastaya ve 1905 yılında Cushing tarafından ilk kez beyin tümörlü bir hastaya uygulanmıştır (357, 358). Yıllar içerisinde kullanım alanı ve tekniği artan yöntem 1970'li yıllarda ilk kez geniş serebral enfarkt tedavisinde de uygulanmaya başlanmıştır (359, 360). Günümüzde malign OSA enfarktlarında en sık kullanılan yöntem frontotemporoparietal kraniektomidir. Cerrahi geniş bir alanda yapılacağı için skalpte geniş bir

alana hâkim olunacak şekilde hastaya pozisyon verilmeli ve kafa içi basıncını daha da arttırmamak için hastanın başına pozisyon verilmesi sırasında juguler ven akımının bozulmamasına dikkat edilmelidir. İşlem sırasında cerrahi alanın büyütülmesi gerektiğinde veya kraniyoplasti için tekrar cildin açılması gerektiği durumlarda kolaylık sağlanması için, cilt insizyonu, planlanan kraniektomi alanından yaklaşık 1 cm kadar daha büyük olmalıdır (361, 362). Serebral herniasyonu engellemek ve serebral perfüzyonu iskemiye olmadan sağlamak için kemik flebin mutlaka yeterli büyüklükte çıkarılması gerekir. Malign OSA enfarktlarında kraniektomi alanının ön arka çapının en az 12 cm olması önerilmektedir (363). Olması gerekenden daha küçük açılmış bir kraniektomi alanından dışarıya doğru şiddetli bir herniasyon olabilir bu da kemik kenarlarında serebral venlerin sıkışmasına, yeni kanama alanlarına ve kortikal hasara neden olabilir (364). Ayrıca serebral dokuya yeterli yer kazandırmak için duranın da yeterli genişlikte açılması gerekmektedir. Cerrahi sırasında çıkarılan kemik flebi daha sonra kullanılmak üzere ya hastanın karnında subkutan yağ dokusuna yerleştirilir ya da düşük sıcaklıkta kemik bankasında muhafaza edilebilir (-80°C ve altı) (365). Hastanın kendi kemik flebi (otogreft) ya da allogreft materyaller ile hastanın nörolojik iyileşme durumuna göre ikinci bir işlem ile çıkarılan kemik dokusu tekrar yerleştirilebilir. Kraniyoplasti işleminin ne zaman yapılması gerektiğine dair literatürde net süreler yoktur ancak dekompresif cerrahiden sonra 2 ay içerisinde kraniyoplasti uygulanmasının daha yüksek komplikasyon riski olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle kemik greftin yerine yerleştirilmesi için 4-6 ay beklenmesi önerilir (366, 367). Dekompresif cerrahinin erken (ilk 4 hafta) ve geç (>4 hafta) komplikasyonları olabilir. Komplikasyonlar cerrahi işleme bağlı olabileceği gibi özellikle 65 yaş üstü hastalarda ve Glaskow Koma Skoru 8'in altında olan hastalarda daha fazladır. Erken komplikasyonlar; kanama, ekstrakranial serebral herniasyon, paradoksal herniasyon, yara yeri komplikasyonları, BOS kaçağı, postoperatif enfeksiyonlar ve epileptik nöbetlerdir. Geç komplikasyonlar ise; subdural efüzyon, hidrosefali ve Trefhine sendromudur (368). Lezyon tarafında ki mevcut kontüzyon veya kanama kraniektomi sonrası artabilir. Ayrıca kraniektomi olmayan tarafta da intrakranial kanamalar ortaya çıkabilir.

Özellikle ilk 24 veya 48 saatte kanama kontrolü için cerrahi sonrası kontrol BT mutlaka görülmelidir. Ekstrakranial serebral herniasyon, özellikle ilk hafta boyunca olabilecek erken komplikasyonlardan biridir. Beyin ödemi nedeniyle serebral dokunun dışarı herniasyonu, kraniektomi köşelerindeki drenaj venlerinin sıkışması sonrası gelişen venöz konjesyon iskemiye veya parenkimal laserasyonlara neden olabilir (369). Bu komplikasyonun önüne geçmek için mutlaka yeterli genişlikte flep çıkarılmalıdır. Paradoksal herniasyon ise; negatif subatmosferik basınç nedeniyle gelişebilen, nadir görülen bir komplikasyondur. Orta hattın sağlam hemisfere doğru yer değiştirmesidir. Paradoksal herniasyon gelişen hastalar Trendelenburg pozisyonunda ve bol intravenöz hidrasyon ile takip edilmelidir. Dekompresif cerrahi sonrası epileptik nöbet sıklığı ise bazı yayınlarda %50 kadar yüksek saptanmıştır (370). İnsizyona bağlı yara komplikasyonları ise genellikle süperfisial temporal arterin akımının engellenmesi sonrası gelişen iskemi ve nekroz nedenlidir. BOS kaçağı ise enfeksiyon riskini artırması nedeniyle erken müdahale edilmesi gereken bir komplikasyondur. Operasyon sonrası yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, subgaleal koleksiyonlar olacağı gibi epidural veya subdural abse gibi mortaliteyi artırıcı enfeksiyonlar da görülebilir (371). Subdural efüzyon ise dekompresif cerrahi sonrası azalmış kafa içi basıncına bağlı değişen BOS dolaşımından kaynaklanmaktadır (372). Diğer bir geç komplikasyon ise hidrosefalidir. İleri yaş, subaraknoid kanama olması, BOS enfeksiyonu, aşırı geniş kraniektomi hidrosefali gelişme riskini artırır. Trepine Sendromu; özellikle geniş kraniektomilerde atmosferik basınç değişiklikleri ile gelişen baş ağrısı, huzursuzluk, halsizlik ve psikiyatrik problemlerin olduğu geç bir komplikasyondur. Hem hidrosefali hem de Trepine sendromu riski erken kranioyoplasti ile azaltılabilir.

Malign OSA enfarktı ile takip edilen hastalara dekompresif cerrahi uygulanmalı mı, uygulanacak ise hangi hastalara ve ne zaman uygulanmalı soruları her zaman kafa karışıklığına yol açmıştır (362, 367). Son 20 yılda yayınlanan 8 randomize kontrollü çalışma ve meta analizler ise klinik yaklaşımımızı belirlemektedir. Bu 8 randomize kontrollü çalışmanın dizaynı, dahil edilme kriterleri ve sonlanım noktaları farklı olsa da hepsinde cerrahi uygulanan hastalar ve sadece

medikal tedavi uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır (373-380). Çoğunun ortak sonlanım noktası 6. ve 12. aydaki mortalite ve fonksiyonel sonlanım olarak belirlenmiştir. Üç çalışmada çalışmaya sadece 60 yaş altı hastalar dahil edilmiştir (DECIMAL, DESTINY, HAMLET). Altı çalışmaya inme öncesi modifiye Rankin Skalası (mRS) 0-1 olan hastalar dahil edilirken 2 çalışmada (HeADDFIRST, HeMMI) mRS 0-2 olan hastalar alınmıştır (Tablo 5).

Mortalite: Çalışmaların çoğunda primer veya sekonder sonlanım noktası olarak mortalite alınmıştır. Sadece 2 çalışmada 2 grup arasında mortalite arasında fark saptanmazken (HeADDFIRST, HeMMI) diğer 6 çalışmada mortalite cerrahi grubunda daha düşük saptanmıştır. DECIMAL çalışmasında 6. ay mortalite cerrahi grubunda daha düşük (%25 - %78,2 p<0,0001) saptanmış ve 2 grup arasında önemli mortalite farkı olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır (373). DESTINY çalışmasında ise 1. ayda sağ kalım cerrahi grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır (%88- %47 p=0,02) (374). HAMLET çalışmasında da 12. ay mortalite cerrahi grubunda daha düşük saptanmıştır (%22-%59 p=0,002) (375). 2012 yılında Litvanya'da Sleinz ve ark. tarafından yapılan 24 hastalık çalışmada ise sağ kalım cerrahi grubunda %45,5 (5 hasta) saptanırken; medikal izlenen grupta %7,69 (1 hasta) saptanmıştır (p=0,06) (376). Zhao ve ark. tarafından 18-80 yaş arası 47 hastanın dahil edildiği çalışmada dekompresif cerrahi uygulanan grupta 6. ve 12. ayda mortalitenin anlamlı oranda daha düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla; %12,5 - %60,9 p=0,01, %16,7 - %69,6 p<0,001) (377). Yirmi dört hastanın dahil edildiği 2 çalışmada ise (HeADDFIRST ve HeMMI) mortalite oranları arasında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmamış ve bu hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. HeADDFIRST çalışmasında 21. gün ve 180. gün mortalite oranlarına bakıldığında 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (sırasıyla; cerrahi grup %21 - medikal grup %21 p=0,39; cerrahi grup %36 - medikal grup %40) (378). Yine HeMMI çalışmasında da 2 grup arasında 6. ay mortalite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (380). Sadece 60 yaş üstünde ki hastaların dahil edildiği DESTINY 2 çalışması ise ileri yaş hastalarda (ortalama yaş 70) dekompresif cerrahinin

Güngör ve ark.

etkinliğini değerlendirmek için planlanmıştır ve hem 6. ay hem de 12. ay mortalite oranları cerrahi grubunda daha düşük saptanmıştır (sırasıyla; %33-%70 , %43- %76) (379). Tüm bu randomize kontrollü çalışmaları kapsayan meta analizlerde de dekompresif cerrahi uygulanan hastalarda mortalitenin daha düşük olduğu ortaya çıkmaktadır (381-386).

Fonksiyonel Sonlanım; Çoğu inme çalışmasında iyi fonksiyonel sonlanım olarak mRS 0-3 kabul edilse de dekompresif cerrahi ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda hastalığın ağırlığı da göz önünde bulundularak iyi fonksiyonel sonlanım kriteri olarak mRS 0-4 kabul edilmiştir.

DECIMAL, DESTINY ve HeMMI çalışmalarında primer sonlanım noktası olarak iyi fonksiyonel sonlanım için 6.ay mRS 0-3 olarak belirlenmiştir. DECIMAL çalışmasında 2 grup arasında 6. ay ve 12. ay mRS 0-3 olan hasta sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla cerrahi grup ve medikal grupta %25-%5,6 p =0,18; %50-%22,8 p=1). Ancak analizler 12. ayda mRS 0-4 olan hasta grubunda incelendiğinde cerrahi uygulanan grupta daha iyi sonuçlar olduğu görülmüştür (%75-%22,2 p=0,0029) (373). DESTINY çalışmasında da 2 grup arasında mRS 0-3 olan hastalarda anlamlı fark saptanmazken (p=0,23); mRS 0-4 olarak incelendiğinde cerrahi grup lehine bir iyileşme söz konusudur (%77 - %33, p=0,01) (374). HeMMI çalışmasında ise gerek mRS 0-3 gerekse de mRS 0-4 olan hastalar karşılaştırıldığında 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Zhao ve ark. tarafından yapılan çalışma ve DESTINY 2 çalışmasında ise iyi fonksiyonel sonlanım için 6.ay mRS 0-4 olarak belirlenmiş ve 2 çalışmada da cerrahi grubunda daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (377, 379). HAMLET çalışmasında iyi fonksiyonel sonlanım için 12. ay mRS 0-3 olan hastalar değerlendirilmiş ve 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (375).

HeADDFIRST çalışmasındaki 1 hasta dışında 7 randomize kontrollü çalışmanın hiçbirinde (HeMMI çalışmasında tüm mRS'ler verilmemiştir) mRS 0-1 olan hasta saptanmamıştır. DESTINY, DECIMAL ve HAMLET çalışmalarının havuz analizinde cerrahi grupta 1. yılda hem mRS 0-3 hem de mRS 0-4 grubunda mutlak risk azalması saptanmıştır (sırasıyla; %23, %51) (381). Alexander ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan 7 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde hem mRS 0-3 olarak incelendiğinde

hem de mRS 0-4 olarak incelendiğinde cerrahi grupta iyi sonlanımda anlamlı yükseklik saptanmıştır (p=0,04, p<0,0001) (384). İki bin yirmi yılında Reinin ve ark. tarafından yayınlanan meta analizde de 12. ay mRS 0-3 olan hasta sayısı cerrahi grubunda daha fazla saptanmıştır (%37 - %15, p<0,001) (386).

Yaş: Yapılan çalışmalarda hasta yaşının geniş OSA enfarktılarında uygulanan dekompresif cerrahinin sonuçları üzerine önemli etkisi olduğu görülmüştür (387). Malign OSA enfarktı olan 60 yaş altı hastalarda dekompresif cerrahinin hayat kurtarıcı bir müdahale olduğu güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Ancak günümüzde hala malign OSA enfarktı olan hastalarda kaç yaşına kadar dekompresif cerrahi uygulanması yapılacağı hem nörologlar hem de beyin cerrahları açısından tartışılmaktadır. İki bin dört yılında Gupta ve ark. tarafından yayınlanan, malign OSA enfarktı nedeniyle dekompresif cerrahi uygulanan 138 hastanın incelendiği bir derlemede 50 yaş üstü 75 hastanın %80 inin; 50 yaş altı 63 hastanın ise %32'sinin mRS 4-6 izlendiği belirtilmiştir (388). Randomize kontrollü çalışmalara baktığımızda; 8 çalışmanın 5'inde 60 yaş üstü hastalar çalışmalara dahil edilmiş olsa da DESTINY 2 çalışması hariç diğerlerinde yaş ortalaması yine 65'in altındadır (376-380). DESTINY 2 çalışmasında ise yaş ortalaması 70'dir (379). İlk 3 RKC'da ise (DECIMAL, DESTINY ve HAMLET) yaş ortalaması 50'nin altındadır (373-375). Slezins ve ark. tarafından yapılan çalışmada ve DESTINY 2 çalışmasında yaş için bir üst sınır da belirlenmemiştir. HeADDFIRST ve HeMMI çalışmalarında hayatta kalanların kaçınının 60 yaş üstü olduğu belirtilmemişken Slezins ve ark. tarafından yapılan çalışmada cerrahi grupta 60 yaş üstünde sağ kalan hasta yokken medikal tedavi uygulanan grupta hayatta kalan tek kişi 72 yaşında idi (376, 378, 380). DESTINY 2 çalışması 60 yaş üstü hastalarda da dekompresif cerrahinin mortaliteyi azalttığını göstermiştir ve primer sonlanım noktası olan 6. ay mRS 0-4 olan hastalara bakıldığında da istatistiksel olarak cerrahi lehine anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (%38-%18, p=0,04). Ancak mRS 4 olan hastaların ağır sakatlığa sahip olup, desteksiz mobilize olamadıkları da göz önünde bulundurulursa bu karşılaştırma mRS 0-3 olarak yapıldığında aslında 2 grup arasındaki sonuçların anlamlı olmadığı görülür. Ölümler cerrahi grubunda daha az izlense de (%33 - %70); cerrahi uygulanan grupta hem

mRS 4 hem de mRS 5 hastaların sayısının daha fazla olduğu görülmektedir (sırasıyla; %32- %15, %28- %13) (379). Bu sonuçlar doğrultusunda 60 yaş üstü hastaların, cerrahiye verilmeden önce eğer mümkünse kendisiyle veya yakınları ile cerrahinin mortaliteyi azalttığı ancak sağ kalanların bakıma muhtaç olma riskinin çok yüksek olduğu konusunda bilgilendirilmesi gerekir.

Zamanlama: Malign OSA enfarktlarında meydana gelen beyin ödemi yer kaplayıcı etki ile herniasyona ve ölüme neden olabilmektedir. Burada önemli olan hastaların geri dönüşsüz hasar gelişmeden, herniasyon kliniği oturmadan yakalanarak dekompresif cerrahiye verilmesidir. DECIMAL, DESTINY ve HELMET çalışmalarının havuz analizinde hem ilk 24 saatte hem de 24-48 saat aralığında uygulanan dekompresif cerrahinin mortaliteyi azalttığı ve iyi sonlanımı arttırdığı gösterilmiştir (381). Bu 3 çalışmada sadece HAMLET çalışmasında 48 saat üzerindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir (DECIMAL <24 saat, DESTINY 12-36 saat, HAMLET < 96 saat). HAMLET çalışmasının alt grup analizinde 48 saat içinde cerrahiye verilen hastalar ile 48 saat sonrası cerrahiye verilen hastalar karşılaştırıldığında ilk grupta mortalite ve iyi sonlanımın cerrahi lehine olduğu görülürken 48 saatten sonra ameliyata alınan grupta cerrahinin faydalı olmadığı saptanmıştır (375). Dasenbrock ve ark. tarafından 2017'de yayınlanan geniş retrospektif bir analizde iskemik inme nedeniyle dekompresif cerrahi uygulanan 1301 hasta incelenmiştir. Kötü sonlanım (ölüm, trakeostomi, gastrostomi, bakım merkezine taburculuk) açısından 24 ve 48 saat öncesinde alınan hastalar arasında fark saptanmazken. 72 saatten sonra cerrahiye alınan hastalarda kötü sonlanım daha fazla saptanmıştır (%74,9 - %68,7 p=0,02) (389).

Çok erken uygulanacak proflaktik bir yaklaşım gereğinden fazla hastanın cerrahiye verilmesine veya medikal tedavi yeterli olabileceken hastanın daha fazla komplikasyon oranı olan bir cerrahi işleme maruz kalmasına yol açabilir. Tam tersine, cerrahiye vermek için hastanın klinik olarak progrese olması beklenirse, bu kez de geri dönüşsüz hasar geliştiği için hasta yapılan cerrahiden fayda görmeyebilir. Bunun için daha önce de vurgulandığı gibi hastalar için klinik ve radyolojik prognostik faktörler de göz önünde bulundurularak cerrahi zamanlamasına karar vermek uygun olacaktır. Farklı dernekler ve

kuruluşların dekompresif cerrahi ile ilgili önerileri de göz önüne alınarak malign OSA enfarktlarında dekompresif cerrahi önerileri şu şekilde sıralanabilir (389).

- ✓ Özellikle 60 yaş altı büyük hemisferik inmelerde sağ kalımı arttırmak için dekompresif hemikraniektomi önerilir (güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi).
- ✓ 60 yaş üzerindeki hastalarda dekompresif hemikraniektomi mortaliteyi azaltabilir ancak ciddi şekilde sakat kalma olasılığı da yüksek olduğu için hastaların ve ailelerinin görüşleri alınmalıdır (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).
- ✓ En iyi nörolojik klinik sonlanım için dekompresif hemikraniektomi; semptom başlangıcından itibaren ilk 24-48 saat içerisinde ve herniasyon semptomları gelişmeden yapılmalıdır (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).
- ✓ Dekompresif hemikraniektomi en az 12 cm yapılmalıdır, 14-16 cm genişliğinde kemik flepleri daha iyi sonlanım ile ilişkili görünmektedir (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi).
- ✓ Dekompresif cerrahi sırasında duranın açılması önerilir (güçlü öneri, orta kanıt düzeyi)
- ✓ Hekim, hasta ve yakınlarını cerrahi sonrası ciddi sakatlık kalabileceği ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu sonuçlar olamayabileceği konusunda bilgilendirmelidir (öneri derecesi klinik deneyime dayalı).

6.2 İskemik İnmede Posterior Dekompresyon

Geniş serebellar enfarktlar sıklıkla ödematöz hale gelir, eğer uygun ve hızlı şekilde tedavi edilmezse posterior fossanın kısıtlı alanı içerisinde 4. ventrikül ve beyin sapına bası oluşturarak koma ve ölüme neden olabilir (390). Akut serebellar enfarktlar, günler sonra bile hızlı kötüleşmeye neden olabilir (391). Kitle etkisi oluşturan büyük hacimli serebellar enfarktlar tercihen yoğun bakımda yakın takip edilmelidir; bilinç durumunda bozulma, solunum paterninde değişiklik, yeni bir okülomotor bulgu veya Babinski işareti gibi piramidal bulguların gelişmesi derhal beyin görüntüleme tekrarını gerektirir (390). Beyin sapı basısı ve obstrüktif hidrosefaliye neden olarak hayati risk yaratan serebellar ödem, hastaların

Tablo 5. Malign OSA enfarktlarında dekompresif cerrahinin medikal tedavi ile karşılaştırıldığı 8 randomize kontrollü çalışmanın özeti.

Çalışmalar	Hasta sayısı (cerrahi /medikal)	Yaş	Zaman (saat)	NIHSS/GKS	Görüntüleme	Prestroke mRS	Sonlanım	Sonuçlar
DECIMAL (373) (2007, Fransa)	38 (20/18)	18-55	<24	>15; NIHSS 1a≥1	Beyin BT iskemi: > %50 OSA alanı MR enfarkt volümü : >145 cm ³	0-1	6. ay mRS 0-3	6. ay mRS 0-3 fark yok 6. ay mortalite cerrahi grupta daha az
DESTINY (374) (2007, Almanya)	32 (17/15)	18-60	12-36	Sağ hemisferik lezyon >18; sol hemisferik lezyon >20 NIHSS 1a≥1	Beyin BT iskemi ≥ 2/3 OSA alanı (bazal gangliya dahil)	0-1	6. ay mRS 0-3 ve 4-6	6. ay mRS 0-3 fark yok 6. ay mortalite cerrahi grupta daha az
HAMLET (375) (2009, Hollanda)	64 (32/32)	18-60	<96	Sağ hemisferik lezyon >15; sol hemisferik lezyon >20	Beyin BT iskemi ≥ 2/3 OSA alanı	0-1	12. ay mRS 0-3 ve 4-6	12. ay mRS 4-6 fark yok 12. ay mortalite cerrahi grupta daha az
Slezins ve ark. (376) (2012, Letonya) (Tek merkezli)	24 (11/13)	>18	<48	>15	Beyin BT veya MR'da iskemi: > %50 OSA alanı veya >145 cm ³ enfarkt	0-1	12. ay mRS 0-4 ve 5-6	Cerrahi grupta mortalite daha az
Zhao ve ark. (377) (2012, Çin)	47 (24/23)	18-80	<48	GKS ≤ 9	Beyin BT iskemi ≥ 2/3 OSA alan ve yer kaplayıcı ödemi Beyin BT iskemi: İlk 5 saat > %50 OSA alanı veya 48 saat içinde komple OSA alanı; ve NIHSS 1 a ≥ 2 ile septum pellisidumda > 7,5 mm veya pineal bezde > 4mm şift	0-1	6. ay mRS 0-4 ve 5-6	6. ay mRS 5-6 ve mortalite cerrahi grupta daha az
HeADDFIRST (378) (2014, Amerika)	24 (14/10)	18-75	<96	>17; NIHSS 1a<2	Sağ hemisferik lezyon >14; sol hemisferik lezyon >19 NIHSS 1a≥1	0-2	21. gün mortalite	Cerrahi grupta 21. Günde mortalitede fark yok
DESTINY 2 (379) (2014, Almanya)	112 (49/63)	>60	<48	GKS; sağ hemisferik lezyon 6-14, sol hemisferik lezyon 5-9 veya NIHSS 1a≥1 bozulma ile GKS 15	Beyin BT iskemi: > %50 OSA alanı	0-1	6. ay mRS 0-4	Cerrahi grupta 6. ay mRS 0-4 daha yüksek, mortalite daha az
HeMMI (380) (2015, Filipinler) (Tek merkezli)	29 (16/13)	18-65	<72	GKS; sağ hemisferik lezyon 6-14, sol hemisferik lezyon 5-9 veya NIHSS 1a≥1 bozulma ile GKS 15	Beyin BT iskemi: > %50 OSA alanı	0-2	6. ay mRS 0-3 ve 4-6	Cerrahi grupta 6. ay mRS 0-3 ve mortalitede fark yok

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; GKS: Glaskow Koma Skoru; mRS: Modifiye Rankin Skalası; BT: Bilgisayarlı Tomografi; MR: Magnetik Rezonans; OSA: Orta Serebral Arter.

%10-20'sinde gelişir (392). 2019'da güncellenen AHA kılavuzu serebellar enfarkt sonrası maksimal medikal tedaviye rağmen beyin sapı basısına bağlı nörolojik kötüleşme geliştiğinde, duranın da açıldığı dekompresif suboksipital kraniektomi uygulanmalı, obstrüktif hidrosefali tedavisi için beraberinde ventrikülostomi önerilmektedir. Serebellar kitle etkisi oluşturan enfarktların yarattığı hidrosefalide ventrikülostominin yukarı herniasyon riski taşıyacağı unutulmamalı, posterior kraniektomi ile birlikte yapılmalı ya da BOS drenajı çok konservatif olmalıdır (Klas 1 kanıt düzeyi B-NR) (393).

İnfratentorial herniasyona ilerlemesi muhtemel serebellar enfarktlarda cerrahi müdahalenin hastaların çoğunu kurtarabildiğine dair kanıtlar mevcutken hasta seçimi kriterleri, cerrahi tipi (ventrikülostomi, posterior fossa kraniotomisi gibi) ve prosedürün zamanlamasıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır (394). Bu konu ile ilgili geniş çok merkezli randomize klinik çalışma eksikliği muhtemelen beyin sapı basısı ve hidrosefalinin korkutucu klinik seyri nedeniyle (395). Literatürde cerrahi tedavi uygulanan serebellar enfarkt hastalarının çoğunluğunun posterior inferior serebellar arter (PICA) sulama alanı enfarktı olduğu gözlenmiştir (391, 396). Eksternal ventriküler drenajın (EVD) tek başına uygulandığında yukarı herniasyona neden olarak tehlike yaratabileceği ve beyin sapı basısını düzeltmeyeceği unutulmamalıdır (397). Literatürdeki en büyük çalışmalardan biri olan GASCIS'de (German-Austrian Space-Occupying Cerebellar Infarction Study) prospektif olarak 84 geniş serebellar enfarkt hastası klinik ve radyolojik olarak gözlenmiş ancak hastalar randomize edilmemiştir; hastaların 34'üne dekompresyon cerrahisi, 14'üne ventrikülostomi uygulanmış 36 hastaya en iyi medikal tedavi verilmiştir (394). Bu çalışmada klinik kötüleşme 2-4 gün arasında gelişmiş, cerrahi tedavi ortalama 62. saatte uygulanmıştır. Bütün komatöz hastalara cerrahi uygulandığı için bu grupta kıyaslama yapılamamış, bilinç bulanıklığı olan ve somnolans/stupor olan hastalarda ise sonlanım noktaları açısından tedaviler arasında belirgin fark bulunamamıştır (394). Retrospektif vaka eşleşmeli yapılan bir çalışmada serebellar enfarkt hastalarında önleyici suboksipital cerrahi ve beyin sapı enfarktı bulunmayışı iyi klinik sonlanım ile ilişkili bulunmuştur (397). Suboksipital dekompresyon uygulanan hastaların %50'sinde

beraber EVD takılmış; %57'sinde enfarkt dokusu rezeksiyonu da yapılmıştır (397, 398). Bu çalışmada 72 saat içinde klinik kötüleşmesi olmayan stabil hastalarda önleyici dekompresyon kararı temel olarak enfarkt hacminin serebellar hacime oranı formüle edilerek alınmış; GKS ≥ 9 hastalar da önleyici suboksipital dekompresyon grubuna dahil edilmiştir (397).

Geniş serebellar enfarktı olan hastalar kitle etkisi, hidrosefali ve herniasyon riski nedeniyle erken dönemde tercihen nöroloji yoğun bakımda gözlem altında tutulmalı, hızlı kötüleşme olabileceği unutulmamalı ve cerrahi müdahale şansı açısından özellikle ilk 5 gün azami dikkat ile takip edilmelidir (282).

6.3 İntraserebral Kanamalarda Dekompresif Kraniektomi

İntraserebral kanamalarda da dekompresif kraniektominin başarılı bir şekilde uygulanabileceği yönünde çalışmalar yapılmış olsa da, bu konudaki veriler vaka serileri ya da vaka kontrollü çalışmalara dayanmaktadır (399-402).

Spontan intraserebral kanamalar (İSK), tüm inmelerin %10-15'ini oluşturan yıkıcı bir durumdur. Ölüm oranı yüksek olup, ilk 30 günde bu oran %30-%50'lerde bildirilmektedir. Yaşayanların büyük bir bölümünde de ciddi özür lülük kalır (403). Kanama beyni hem direkt, hem de indirekt olarak etkiler. Direkt etkisi beyin dokusunun yıkıma uğraması ile oluşur. İndirekt etkisini ise intrakranial basınçta artışa yol açarak yapar. Medikal tedavinin yanıt vermediği intraserebral kanaması olan hastalarda, hematomun cerrahi olarak boşaltılması araştırılmış olup, sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır (404). Son dönemde yapılan 2 yeni çalışma da, The International Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH ve STICH II) hematomun boşaltılmasının yarar sağladığını gösterememiştir. STICH I çalışması spontan supratentorial İSK'sı olan hastalarda, konservatif tedavi ile hematomun erken evrede cerrahi olarak boşaltılmasının karşılaştırıldığı bir çalışma olup, 6 aylık nörolojik sonlanımda bir fark olmadığı ortaya konulmuştur. Ancak hematomu korteks yüzeyine 10 mm'den yakın olan (yüzeyel lobar hematom) hastaların erken cerrahiden kısmen fayda gördüğü saptanmıştır. STICH II çalışmasında da benzer şekilde bir yarar elde edilememiştir (405, 406). Bu nedenle yeni bir konsepte ihtiyaç duyulmuştur. Bu yeni konsept de dekompresif kraniektomi

olmuştur. Ancak dekompresif kraniektomi yapma kararını zorlaştıran bazı sorular vardır: hangi hastalarda uygundur, doğru zamanlama nedir ve uygulandığında sonuç ne olacaktır?

Supratentorial intraserebral kanamalarda dekompresif kraniektomi: AHA/ASA ve ESO spontan intraserebral kanamanın yönetimi için hazırladıkları kılavuzlara (407) göre, belirgin orta hat şifti olan supratentorial büyük hematomlu, komadaki, medikal tedaviye dirençli intrakranial basınç artışı olan hastalarda hematoma boşaltılması ile birlikte ya da tek başına dekompresif cerrahinin mortaliteyi azalttığı (Sınıf IIb, kanıt düzeyi C), sistematik bir derlemede de, dekompresif kraniektominin hematoma boşaltılması ile birlikte uygulandığında, daha iyi sonuç elde edildiği belirtilmiştir (408).

Arka fossa kanamalarında dekompresif kraniektomi, serebellar hematoma cerrahisi: Kitle etkisi oluşturan serebellar hematoma boşaltılması standart bir tedavidir. Dekompresif kraniektomi, potansiyel post operatif şişmeye yer açmak için cerrahinin bir parçası halinde uygulanır (409). AHA/ASA rehberleri (Sınıf I, Kanıt düzeyi B) 3 cm'den daha büyük serebellar kanamalarda direkt cerrahi boşaltımı önermektedir (410). Hematomun yeri, boyuttan daha etkili olabilir; beyin sapına yakınlık ve artmış intrakranial basınç, ameliyat kararını kolaylaştırır. Akut hidrosefali, beyin sapı basısı veya nörolojik durumu kötüleşen posterior fossa kanaması olan hastalarda suboksipital dekompresif kraniektominin mortaliteyi azalttığını belirten çalışmalar mevcut olmakla birlikte yüksek kalitede çok merkezli randomize çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır (409) Malign seyirli venöz enfarkt ve hematomların bulunduğu serebral venöz tromboz olgularında da dekompresif kraniektomi hayat kurtarıcı olabilir (411).

"The Swiss Trial of Decompressive Craniectomy Versus Best Medical Treatment of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage" (SWITCH) halen devam etmekte olan prospektif, randomize bir çalışma olup, dekompresif kraniektominin derin İSK'da emniyetli bir yöntem olup olmayacağını, mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştıran bir çalışmadır. Bu çalışmada dekompresif kraniektomi ve optimal medikal tedavinin birlikte uygulandığı hasta grubu ile yalnız başına optimal medikal tedavi uygulanan grubun karşılaştırması hedeflenmiştir. Ekim 2014'te başlamış olan bu

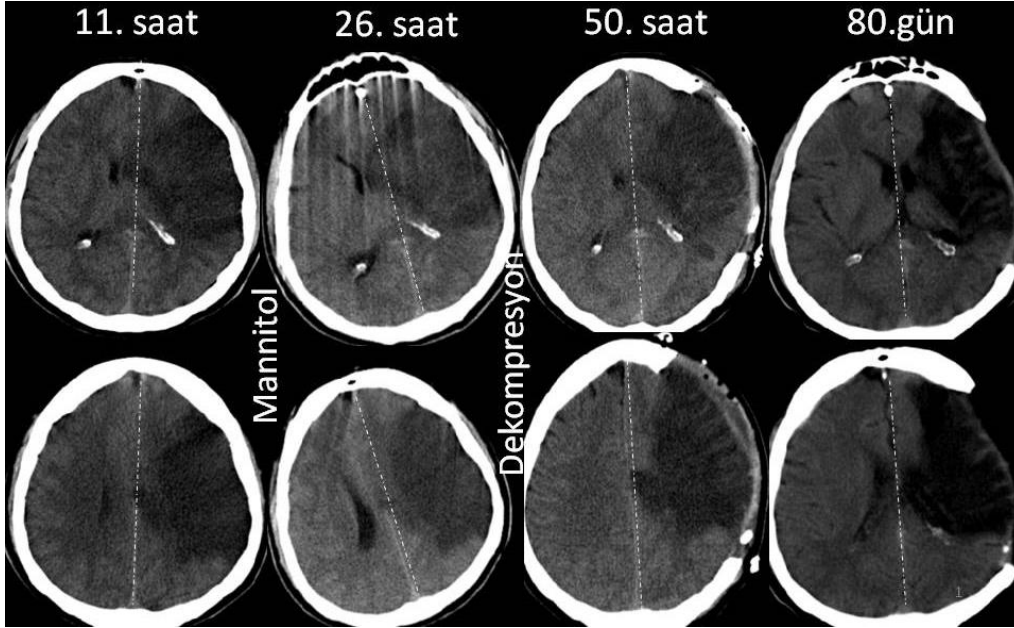
çalışma Avrupa merkezli olup, son hasta alımının Eylül 2023'te bitirilmesi planlanmakta ve ilk sonuçlarının da 2024 Mart ayında açıklanması beklenmektedir (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT022589).

Sonuç olarak; 5 mm'den daha fazla orta hat şifti yapan, medikal tedaviye yanıt vermeyen dirençli İKB artışı gösteren geniş supratentorial kanaması olanlarda; beyin sapı yapılarına bası yapan, herniasyon bulgusu olan, akut hidrosefali tablosu geliştiren 3 cm'den daha büyük serebellar kanaması olan hastalarda hematoma boşaltılması ile dekompresif kraniektomi yapılması hayat kurtarıcı sonuçlar sağlar (Resim 20-21).

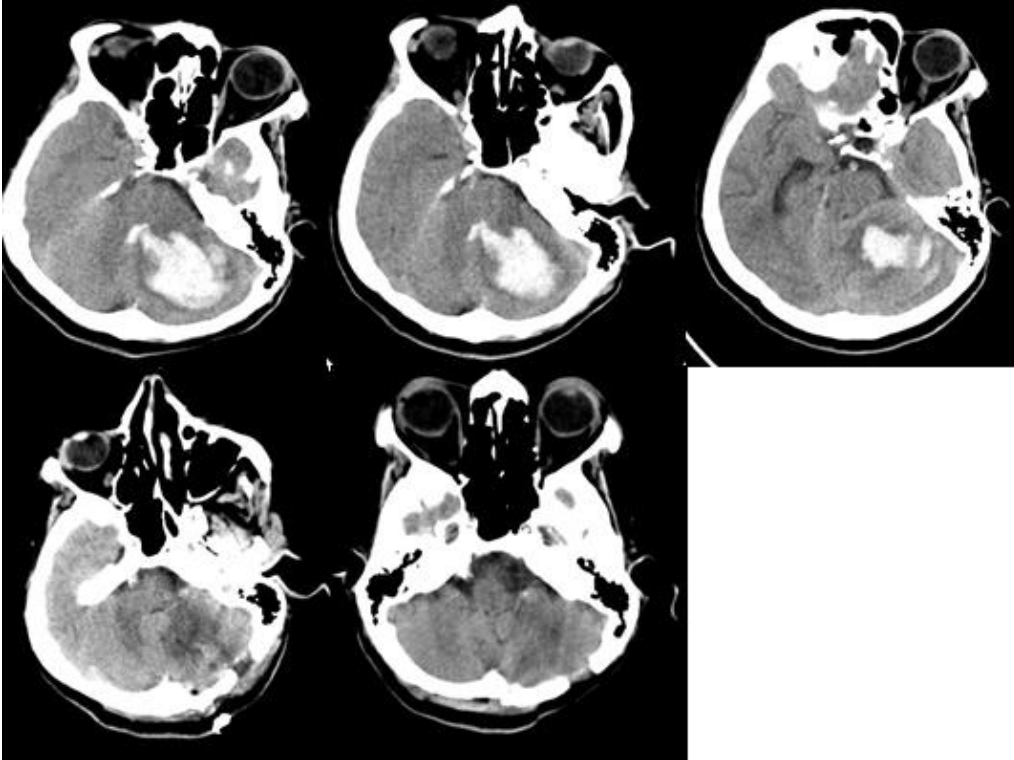
7.0 Sonsöz

Nöroloji Yoğun Bakım Ünitelerinde yatan hasta profilinin önemli ve büyük bir kesimini akut inme olguları oluşturur. Olguların %80-85 oranı iskemik inme olup, intraserebral kanamalar da yüksek mortalite riski nedeni ile KİBAS yönünden dikkatli olarak izlenmelidirler. Büyük serebral enfarktı olan (anterior sistem total damar tıkanıklıkları) hastaların %40'ı ilk hafta kötüleşir, kötüleşenlerin de yarısı ilk ay kaybedilir. Bu olgularda ortaya çıkan beyin ödemi ve KİBAS'ın zamanında saptanması ve doğru yaklaşım prognozu belirleyen en önemli faktördür. Özmoterapinin serebral ödem tedavisinde etkinliğini gösteren plasebo kontrollü randomize çift kör çalışmaların yetersizliği nedeniyle kanıt dayalı uygulamaları kısıtlı olmakla birlikte kafa içi basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. Mannitol ve hipertonic sıvılar ile yapılan antiödem tedavisinde hastaların özellikle yan etki ve komplikasyon yönünden yakın izlem ve laboratuvar takibi çok önemlidir. Klinikte ortaya çıkan bilinç bozukluğu, nörolojik progresyon ve herniasyonu düşündürecek fokal nörolojik bulguların saptanmasında ileri incelemelerin yapılarak tıbbi ve cerrahi girişimlerin zamanında yapılması gerekmektedir. Posterior sistemde büyük serebellar enfarktlarda beyin ödemeine bağlı gelişen orta hat şifti ve beyin sapı basısı mortalite nedenleridir. Olgular hızlı progresyon gösterebilir, bilinç takibi ve klinik izlem çok önemlidir. İntraserebral kanamalarda beyin ödemi tedavisi tartışmalı olup, KİBAS yönünden izlemleri tıbbi ve uygun olgularda cerrahi tedavileri yapılmalıdır.

Kafa içi basınç artışı durumunda ilk yapılması gereken şey yatak başının 30° kaldırmaktır, bu sayede venöz dönüş artacaktır. Ek



Resim 20. 28 yaşında akut sağ hemiparezi ve afazi ile başvuran 28 yaşında erkek hastanın akut dönemdeki enfarktı ve hafif şift 11. saat BT'de görülmekte. Mannitol başlandıktan sonra klinik kötüleşme devam edince 26. saatte çekilen BT'de ödemin ve şift etkisinin arttığı izlenip dekompressif hemikraniyektomi yapılıyor. 50. saatte dekompresyondan sonra çekilen BT'de orta hat şitinin tamamen düzeldiği izleniyor. 80. günde çekilen kontrol BT'de enfarkt alanının tamamen atrofiye gittiği görüldükten sonra kranial revizyon ameliyatı yapılıyor. Hasta 1. yıl sonunda yürüeyebilir ve konuşabilir durumda izlenmektedir (kesikli çizgi - - - orta hattı ifade etmekte).



Resim 21: Sol serebellar hematomu olan hastada seri beyin BT kesitlerinde suboksipital dekompresyon sonrası beyin sapı yapılarına ve 4. ventrikül üzerine olan basının kalkması.

olarak kafa içi basıncı arttıran, hipoksi, hiperkarbi, hipertermi, hiperglisemi ve anti hipertansif ilaçlar (özellikle serebral vazodilatasyona neden olanlar) gibi faktörlerden kaçınılmalıdır. Ozmoterapi ve gerekirse seçilmiş hastalara dekompresyon cerrahisi uygulanmalıdır.

İskemik inme ve intraserebral kanamalarda gelişen serebral ödem fizyopatolojisinin, klinik, radyolojik görünüm, KİBAS saptanması ve izlemi için kullanılacak laboratuvar yöntemleri ve tedavisinin anlatıldığı bu derlemenin yararlı olmasını dileriz.

KAYNAKLAR

1. Hewitt A, Ellory CJS. Brain oedema, intracranial pressure and cerebral blood flow. *Surgery (Oxford)* 2012; 30(3): 102-106.
2. Shardlow E, Jackson AJA, Medicine IC. Cerebral blood flow and intracranial pressure. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2008; 9(5): 222-225.
3. Michinaga S, Koyama YJljoms. Pathogenesis of brain edema and investigation into anti-edema drugs. *Int J Mol Sci* 2015; 16(5): 9949-9975.
4. Thomalla G, Hartmann F, Juettler E, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by magnetic resonance imaging within 6 hours of symptom onset: A prospective multicenter observational study. *Ann Neurol* 2010; 68(4): 435-445.
5. Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. 'Malignant' middle cerebral artery territory infarction: Clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53(4): 309-315.
6. Kase C, Norrving B, Levine S, et al. Cerebellar infarction. Clinical and anatomic observations in 66 cases. *Stroke* 1993; 24(1): 76-83.
7. Koh MG, Phan TG, Atkinson JL, et al. Neuroimaging in deteriorating patients with cerebellar infarcts and mass effect. *Stroke* 2000; 31(9): 2062-2067.
8. Xi G, Hua Y, Bhasin RR, et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: Effects of extravasated red blood cells on blood flow and blood-brain barrier integrity. *Stroke* 2001; 32(12): 2932-2938.
9. Xi G, Keep RF, Hoff JTJon. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *Journal of Neurosurgery* 1998; 89(6): 991-996.
10. Rosand J, Schwamm LHJJoICM. Management of brain edema complicating stroke. *Journal of Intensive Care Medicine* 2001; 16(3): 128-141.
11. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*, 2014; 45(4): 1222-1238.
12. Brogan ME, Manno EMJctoin. Treatment of malignant brain edema and increased intracranial pressure after stroke. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17(1): 327.
13. Wu S, Yuan R, Wang Y, et al. Early prediction of malignant brain edema after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49(12): 2918-2927.
14. Siegel J, Pizzi MA, Peel JB, et al. Update on neurocritical care of stroke. *Curr Cardiol Rep* 2017; 19(8): 1-11.
15. Neugebauer H, Witsch J, Zweckberger K, et al. Space-occupying cerebellar infarction: Complications, treatment, and outcome. *Neurosurgical Focus* 2013; 34(5): E8.
16. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *The Lancet Neurology* 2008; 7(10): 951-964.
17. Poon MTC, Fonville AF, Salman RA-SJJoN, Neurosurgery, et al. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(6): 660-667.
18. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, et al. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke* 2004; 35(8): 1879-1885.
19. Tsai Y-H, Hsu L-M, Weng H-H, et al. Voxel-based analysis of apparent diffusion coefficient in perihematomal edema: Associated factors and outcome predictive value for intracerebral haemorrhage. *BMJ Open* 2011; 1(1).
20. Appelboom G, Bruce SS, Hickman ZL, et al. Volume-dependent effect of perihematomal oedema on outcome for spontaneous intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(5): 488-493.
21. Arima H, Wang J, Huang Y, et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: The interact trial. *Neurology* 2009; 73(23): 1963-1968.
22. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (interact): A randomised pilot trial. *The Lancet Neurology* 2008; 7(5): 391-399.
23. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013; 368: 2355-2365.
24. Yang J, Arima H, Wu G, et al. Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: Pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Stroke* 2015; 46(4): 1009-1013.
25. Yu Z, Ma L, Zheng J, et al. Prognostic role of perihematomal edema in intracerebral hemorrhage: A systematic review. *Turk Neurosurg* 2018; 28(4): 511-522.
26. Murthy SB, Urday S, Beslow LA, et al. Rate of perihematomal oedema expansion is associated with poor clinical outcomes in intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(11): 1169-1173.
27. Wu TY, Sharma G, Strbian D, et al. Natural history of perihematomal edema and impact on outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2017; 48(4): 873-879.
28. Selim M, Norton CJJonr. Perihematomal edema: Implications for intracerebral hemorrhage research and therapeutic advances. *J Neuro Res* 2020; 98(1): 212-218.
29. Battey TW, Karki M, Singhal AB, et al. Brain edema predicts outcome after nonlacunar ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45(12): 3643-3648.
30. Yao Y, Zhang Y, Liao X, et al. Potential therapies for cerebral edema after ischemic stroke: A mini review. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 618819.
31. Monro A. Observations on the structure and functions of the nervous system illustrated with tables. London; 1835.
32. Kellie GJTM-CSoE. 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. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1824; 1: 84-122.

33. Fink MEJCLLiN. Osmotherapy for intracranial hypertension: Mannitol versus hypertonic saline. *Critical Care Neurology* 2012; 18(3): 640-654.
34. Wilson MH. Monro-kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2016; 36(8): 1338-1350.
35. Bradley WG, Safar FG, Furtado C, et al. Increased intracranial volume: A clue to the etiology of idiopathic normal-pressure hydrocephalus? *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(9): 1479-1484.
36. Ropper AH. Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. *N Engl J Med* 2012; 367(8): 746-752.
37. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nature Medicine* 2011; 17(7): 796-808.
38. Macrez R, Ali C, Toutirais O, et al. Stroke and the immune system: From pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011; 10(5): 471-480.
39. Bernardo-Castro S, Sousa JA, Brás A, et al. Pathophysiology of blood-brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery. *Front Neurol* 2020; 11: 594672.
40. Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications. *The Lancet Neurology* 2007; 6(3): 258-268.
41. Platten M, Wick W. Chapter 5 - blood-brain barrier and brain edema. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, editors. *Handbook of clinical neurology*. 104. : Elsevier; 2012; 53-62.
42. Badaut J, Ashwal S, Obenaus A. Aquaporins in cerebrovascular disease: A target for treatment of brain edema. *Cerebrovascular Diseases* 2011; 31(6): 521-531.
43. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke. *Nat Rev Neurol* 2012; 8(7): 401-410.
44. Stokum JA, Kwon MS, Woo SK, et al. Sur1-trpm4 and aqp4 form a heteromultimeric complex that amplifies ion/water osmotic coupling and drives astrocyte swelling. *Glia* 2018; 66(1): 108-125.
45. Nag S, Manias JL, Stewart DJ. Pathology and new players in the pathogenesis of brain edema. *Acta Neuropathol* 2009; 118(2): 197-217.
46. Watts ME, Pocock R, Claudianos C. Brain energy and oxygen metabolism: Emerging role in normal function and disease. *Front. Mol. Neurosci* 2018; 11(216).
47. Prakash R, Carmichael ST. Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2015; 28(6): 556-564.
48. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, et al. Blood-brain barrier: From physiology to disease and back. *Physiol Rev* 2019; 99(1): 21-78.
49. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37(1): 13-25.
50. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010; 468(7321): 232-243.
51. Alarcon-Martinez L, Yemisci M, Dalkara T. Pericyte morphology and function. *Histology and Histopathology* 2021; 36(6): 505-514.
52. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12(12): 723-738.
53. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: A journey through neurovascular coupling in health and disease. *Neuron* 2017; 96(1): 17-42.
54. Armulik A, Genové G, Mäe M, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010; 468(7323): 557-561.
55. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2015; 7(1): a020412.
56. Alarcon-Martinez L, Yilmaz-Ozcan S, Yemisci M, et al. Capillary pericytes express α -smooth muscle actin, which requires prevention of filamentous-actin depolymerization for detection. *eLife* 2018; 7:e34861.
57. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016; 36(3): 513-538.
58. Steiner E, Enzmann GU, Lin S, et al. Loss of astrocyte polarization upon transient focal brain ischemia as a possible mechanism to counteract early edema formation. *Glia* 2012; 60(11): 1646-1659.
59. Yemisci M, Gursoy Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrate stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med* 2009; 15(9): 1031-1037.
60. Dalkara T, Alarcon-Martinez L, Yemisci M. Pericytes in ischemic stroke. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1147: 189-213.
61. Ehrlich PR. *Das sauerstoff-bediirfniss des organismus*. A Hirschwald, Berlin 1885.
62. Oldendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The large apparent work capability of the blood-brain barrier: A study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann Neurol* 1977; 1(5): 409-417.
63. Gürsoy Özdemir Y, Tas YC. Chapter 1 - anatomy and physiology of the blood-brain barrier. In: Gürsoy-Özdemir Y, Bozdağ-Pehlivan S, Sekerdağ E, editors. *Nanotechnology methods for neurological diseases and brain tumors*: Academic Press; 2017; 3-13.
64. Pappenheimer JR, Renkin EM, Borrero LM. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am J Physiol* 1951; 167(1): 13-46.
65. Siegenthaler JA, Sohet F, Daneman R. 'Sealing off the CNS': Cellular and molecular regulation of blood-brain barriergenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2013; 23(6): 1057-1064.
66. Liu WY, Wang ZB, Zhang LC, et al. Tight junction in blood-brain barrier: An overview of structure, regulation, and regulator substances. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18(8): 609-615.
67. Nitta T, Hata M, Gotoh S, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol* 2003; 161(3): 653-660.
68. Gürsoy-Ozdemir Y, Bolay H, Saribaş O, et al. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31(8): 1974-1980; discussion 1981.
69. Krizbai IA, Deli MA. Signalling pathways regulating the tight junction permeability in the blood-brain barrier. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003; 49(1): 23-31.
70. Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Prog Neurobiol* 2018; 163-164: 144-171.
71. Song L, Ge S, Pachter JS. Caveolin-1 regulates expression of junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Blood* 2007; 109(4): 1515-1523.
72. Gürsoy-Ozdemir Y, Can A, Dalkara T. Reperfusion-induced

- oxidative/nitrative injury to neurovascular unit after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004; 35(6): 1449-1453.
73. Gibson CL, Srivastava K, Sprigg N, et al. Inhibition of rho-kinase protects cerebral barrier from ischaemia-evoked injury through modulations of endothelial cell oxidative stress and tight junctions. *J Neurochem* 2014; 129(5): 816-826.
 74. Haas M, Forbush B, 3rd. The na-k-cl cotransporter of secretory epithelia. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 515-534.
 75. Russell JM. Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev* 2000; 80(1): 211-276.
 76. Xu JC, Lytle C, Zhu TT, et al. Molecular cloning and functional expression of the bumetanide-sensitive na-k-cl cotransporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(6): 2201-2205.
 77. Delpire E, Mount DB. Human and murine phenotypes associated with defects in cation-chloride cotransport. *Annu Rev Physiol* 2002; 64: 803-843.
 78. Sun D, Lytle C, O'Donnell ME. Astroglial cell-induced expression of na-k-cl cotransporter in brain microvascular endothelial cells. *Am J Physiol* 1995; 269(6 Pt 1): C1506-1512.
 79. Wu Q, Delpire E, Hebert SC, et al. Functional demonstration of na+k+2cl- cotransporter activity in isolated, polarized choroid plexus cells. *Am J Physiol* 1998; 275(6): C1565-1572.
 80. Yan Y, Dempsey RJ, Sun D. Na+k+cl- cotransporter in rat focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21(6): 711-721.
 81. Wang H, Yan Y, Kintner DB, et al. Gaba-mediated trophic effect on oligodendrocytes requires na-k-2cl cotransport activity. *J Neurophysiol* 2003; 90(2): 1257-1265.
 82. Chen H, Sun D. The role of na-k-cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res* 2005; 27(3): 280-286.
 83. Beck J, Lenart B, Kintner DB, et al. Na-k-cl cotransporter contributes to glutamate-mediated excitotoxicity. *J Neurosci* 2003; 23(12): 5061-5068.
 84. Markadieu N, Delpire E. Physiology and pathophysiology of slc12a1/2 transporters. *Pflugers Arch* 2014; 466(1): 91-105.
 85. Su G, Kintner DB, Flagella M, et al. Astrocytes from na(+)-k(+)-cl(-) cotransporter-null mice exhibit absence of swelling and decrease in eaa release. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(5): C1147-1160.
 86. Su G, Kintner DB, Sun D. Contribution of na(+)-k(+)-cl(-) cotransporter to high-[k(+)](o)- induced swelling and eaa release in astrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282(5): C1136-1146.
 87. Schomberg SL, Su G, Haworth RA, et al. Stimulation of na-k-2cl cotransporter in neurons by activation of non-nmda ionotropic receptor and group-i mglurs. *J Neurophysiol* 2001; 85(6): 2563-2575.
 88. Leppanen L, Stys PK. Ion transport and membrane potential in cns myelinated axons. II. Effects of metabolic inhibition. *J Neurophysiol* 1997; 78(4): 2095-2107.
 89. Stys PK, Waxman SG, Ransom BR. Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian cns white matter: Role of na+ channels and na(+)-ca2+ exchanger. *J Neurosci* 1992; 12(2): 430-439.
 90. O'Donnell ME, Tran L, Lam TI, et al. Bumetanide inhibition of the blood-brain barrier na-k-cl cotransporter reduces edema formation in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24(9): 1046-1056.
 91. Huang H, Bhuiyan MIH, Jiang T, et al. A novel na(+)-k(+)-cl(-) cotransporter 1 inhibitor sts66* reduces brain damage in mice after ischemic stroke. *Stroke* 2019; 50(4): 1021-1025.
 92. Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al. Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: Role of electroneutral ion transport. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 257-265.
 93. Rothman SM. The neurotoxicity of excitatory amino acids is produced by passive chloride influx. *J Neurosci* 1985; 5(6): 1483-1489.
 94. Choi DW, Maulucci-Gedde M, Kriegstein AR. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture. *J Neurosci* 1987; 7(2): 357-368.
 95. Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ, et al. Review. Sur1: A unique atp-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009; 364(1514): 257-267.
 96. Simard JM, Woo SK, Gerzanich V. Transient receptor potential melastatin 4 and cell death. *Pflugers Arch* 2012; 464(6): 573-582.
 97. Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, et al. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: A focused review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32(9): 1699-1717.
 98. Vennekens R, Nilius B. Insights into trpm4 function, regulation and physiological role. *Handb Exp Pharmacol* 2007; (179): 269-285.
 99. Mehta RI, Tosun C, Ivanova S, et al. Sur1-trpm4 cation channel expression in human cerebral infarcts. *J Neuropathol Exp Neurol* 2015; 74(8): 835-849.
 100. Chen M, Simard JM. Cell swelling and a nonselective cation channel regulated by internal ca2+ and atp in native reactive astrocytes from adult rat brain. *J Neurosci* 2001; 21(17): 6512-6521.
 101. Jha RM, Puccio AM, Chou SH, et al. Sulfonylurea receptor-1: A novel biomarker for cerebral edema in severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2017; 45(3): e255-e264.
 102. Nilius B, Owsianik G. The transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol* 2011; 12(3): 218.
 103. Woo SK, Kwon MS, Ivanov A, et al. The sulfonylurea receptor 1 (sur1)-transient receptor potential melastatin 4 (trpm4) channel. *J Biol Chem* 2013; 288(5): 3655-3667.
 104. Mathar I, Jacobs G, Kecskes M, et al. Trpm4. *Handb Exp Pharmacol* 2014; 222: 461-487.
 105. Gerzanich V, Woo SK, Vennekens R, et al. De novo expression of trpm4 initiates secondary hemorrhage in spinal cord injury. *Nat Med* 2009; 15(2): 185-191.
 106. Tosun C, Kurland DB, Mehta R, et al. Inhibition of the sur1-trpm4 channel reduces neuroinflammation and cognitive impairment in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2013; 44(12): 3522-3528.
 107. Woo SK, Tsybalyuk N, Tsybalyuk O, et al. Sur1-trpm4 channels, not k(atp), mediate brain swelling following cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2020; 718: 134729.
 108. Loh KP, Ng G, Yu CY, et al. Trpm4 inhibition promotes angiogenesis after ischemic stroke. *Pflugers Arch* 2014; 466(3): 563-576.
 109. Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed sur1-regulated nc(ca-atp) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke. *Nat Med* 2006; 12(4): 433-440.
 110. Rajasekaran SA, Beyenbach KW, Rajasekaran AK. Interactions of tight junctions with membrane channels and transporters. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778(3): 757-769.

111. Day RE, Kitchen P, Owen DS, et al. Human aquaporins: Regulators of transcellular water flow. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840(5): 1492-1506.
112. Gonen T, Walz T. The structure of aquaporins. *Q Rev Biophys* 2006; 39(4): 361-396.
113. Murata K, Mitsuoka K, Hirai T, et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000; 407(6804): 599-605.
114. Jung JS, Preston GM, Smith BL, et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin chip. The hourglass model. *J Biol Chem* 1994; 269(20): 14648-14654.
115. Chu H, Huang C, Ding H, et al. Aquaporin-4 and cerebrovascular diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17(8).
116. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(6): 778-784.
117. Jullienne A, Fukuda AM, Ichkova A, et al. Modulating the water channel aqp4 alters mirna expression, astrocyte connectivity and water diffusion in the rodent brain. *Sci Rep* 2018; 8(1): 4186.
118. Ribeiro Mde C, Hirt L, Bogousslavsky J, et al. Time course of aquaporin expression after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Neurosci Res* 2006; 83(7): 1231-1240.
119. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: Important but elusive drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(4): 259-277.
120. Amiry-Moghaddam M, Williamson A, Palomba M, et al. Delayed k⁺ clearance associated with aquaporin-4 mislocalization: Phenotypic defects in brains of alpha-syntrophin-null mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(23): 13615-13620.
121. Zeng XN, Xie LL, Liang R, et al. Aqp4 knockout aggravates ischemia/reperfusion injury in mice. *CNS Neurosci Ther* 2012; 18(5): 388-394.
122. Yang B, Verkman AS. Water and glycerol permeabilities of aquaporins 1-5 and mip determined quantitatively by expression of epitope-tagged constructs in xenopus oocytes. *J Biol Chem* 1997; 272(26): 16140-16146.
123. Akdemir G, Ratelade J, Asavapanumas N, et al. Neuroprotective effect of aquaporin-4 deficiency in a mouse model of severe global cerebral ischemia produced by transient 4-vessel occlusion. *Neurosci Lett* 2014; 574: 70-75.
124. Hirt L, Fukuda AM, Ambadipudi K, et al. Improved long-term outcome after transient cerebral ischemia in aquaporin-4 knockout mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017; 37(1): 277-290.
125. Stokum JA, Mehta RI, Ivanova S, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 localization and expression after focal cerebral ischemia underlies differences in white versus grey matter swelling. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 61.
126. Nakahama K, Nagano M, Fujioka A, et al. Effect of tpa on aquaporin 4 mRNA expression in cultured rat astrocytes. *Glia* 1999; 25(3): 240-246.
127. Hirt L, Ternon B, Price M, et al. Protective role of early aquaporin 4 induction against postischemic edema formation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29(2): 423-433.
128. Cheripelli BK, Huang X, MacIsaac R, et al. Interaction of recanalization, intracerebral hemorrhage, and cerebral edema after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2016; 47(7): 1761-1767.
129. Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol* 2007; 6(3): 258-268.
130. Bai J, Lyden PD. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: New insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema. *International Journal of Stroke* 2015; 10(2): 143-152.
131. Pun PB, Lu J, Mochhala S. Involvement of ROS in BBB dysfunction. *Free radical research* 2009; 43(4): 348-364.
132. Jin G, Arai K, Murata Y, et al. Protecting against cerebrovascular injury: Contributions of 12/15-lipoxygenase to edema formation after transient focal ischemia. *Stroke* 2008; 39(9): 2538-2543.
133. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radical Biology and Medicine* 2005; 39(1): 51-70.
134. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion: The pathophysiological concept as a basis for clinical therapy. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 2004; 24(4): 351-371.
135. Kimberly WT, Dutra BG, Boers AM, et al. Association of reperfusion with brain edema in patients with acute ischemic stroke: A secondary analysis of the MR CLEAN trial. *JAMA neurology* 2018; 75(4): 453-461.
136. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine* 2015; 372(11): 1019-1030.
137. Cheripelli BK, Huang X, MacIsaac R, et al. Interaction of recanalization, intracerebral hemorrhage, and cerebral edema after intravenous thrombolysis. *Stroke* 2016; 47(7): 1761-1767.
138. Goyal N, Tsivgoulis G, Pandhi A, et al. Blood pressure levels post mechanical thrombectomy and outcomes in large vessel occlusion strokes. *Neurology* 2017; 89(6): 540-547.
139. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)* 2018; 24(6): 1603-1622.
140. Ironside N, Chen CJ, Ding D, et al. Perihematomal edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2019; 50(6): 1626-1633.
141. Xie S, Qin Z, Yin X. Classification mechanism and clinical analysis of perihematomal edema in intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages* 2020; 1(3): 141-145.
142. Selim M, Norton C. Perihematomal edema: Implications for intracerebral hemorrhage research and therapeutic advances. *J Neurosci Res* 2020; 98(1): 212-218.
143. Murthy SB, Moradiya Y, Dawson J, et al. Perihematomal edema and functional outcomes in intracerebral hemorrhage: Influence of hematoma volume and location. *Stroke* 2015; 46(11): 3088-3092.
144. Levine JM, Snider R, Finkelstein D, et al. Early edema in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2007; 7(1): 58-63.
145. Balci K, Asil T, Tunçbilek N, Çelik Y, Utku U. Volume of perihematomal edema in diabetic patients. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases* 2006; 12(3): 73-76.
146. Arima H, Wang JG, Huang Y, et al. Significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: The interact trial. *Neurology* 2009; 73(23): 1963-1968.
147. Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, et al. Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: Results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol* 2010; 67(5): 570-576.

148. Naval NS, Abdelhak TA, Urrunaga N, et al. An association of prior statin use with decreased perihematomal edema. *Neurocrit Care* 2008; 8(1): 13-18.
149. Yu Z, Ma L, Zheng J, et al. Prognostic role of perihematomal edema in intracerebral hemorrhage: A systematic review. *Turk Neurosurg* 2017; 28(4): 511-522.
150. Johnson PL, Eckard DA, Chason DP, et al. Imaging of acquired cerebral herniations. *Neuroimaging Clin N Am* 2002; 12(2): 217-228.
151. Mokri B. The monro-kellie hypothesis: Applications in csf volume depletion. *Neurology* 2001; 56(12): 1746-1748.
152. Ryoo JW, Na DG, Kim SS, et al. Malignant middle cerebral artery infarction in hyperacute ischemic stroke: Evaluation with multiphasic perfusion computed tomography maps. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(1): 55-62.
153. Coburn MW, Rodriguez FJ. Cerebral herniations. *Appl Radiol* 1998; 27(5): 10-16.
154. Riveros Gilardi B, Muñoz López JI, Hernández Villegas AC, et al. Types of cerebral herniation and their imaging features. *Radiographics* 2019; 39(6): 1598-1610.
155. Ross DA, Olsen WL, Ross AM, et al. Brain shift, level of consciousness, and restoration of consciousness in patients with acute intracranial hematoma. *J Neurosurg* 1989; 71(4): 498-502.
156. Ropper AH. Lateral displacement of the brain and level of consciousness in patients with an acute hemispherical mass. *N Engl J Med* 1986; 314(15): 953-958.
157. Zhang CH, DeSouza RM, Kho JS, et al. Kernohan-woltman notch phenomenon: A review article. *Br J Neurosurg* 2017; 31(2): 159-166.
158. Cuneo RA, Caronna JJ, Pitts L, et al. Upward transtentorial herniation: Seven cases and a literature review. *Arch Neurol* 1979; 36(10): 618-623.
159. Laine FJ, Shedden AI, Dunn MM, et al. Acquired intracranial herniations: Mr imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165(4): 967-973.
160. Mikulis DJ, Diaz O, Eggin TK, et al. Variance of the position of the cerebellar tonsils with age: Preliminary report. *Radiology* 1992; 183(3): 725-728.
161. Ishikawa M, Kikuchi H, Fujisawa I, et al. Tonsillar herniation on magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 1988; 22(1 Pt 1): 77-81.
162. Wu S, Yuan R, Wang Y, et al. Early prediction of malignant brain edema after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2018; 49(12): 2918-2927.
163. Albert AF, Kirkman MA. Clinical and radiological predictors of malignant middle cerebral artery infarction development and outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017; 26(11): 2671-2679.
164. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, et al. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30(2): 287-292.
165. Kasner SE, Demchuk AM, Berroushot Jr, et al. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32(9): 2117-2123.
166. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Computed tomographic parameters predicting fatal outcome in large middle cerebral artery infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 16(3): 230-235.
167. Jo K, Bajgur SS, Kim H, et al. A simple prediction score system for malignant brain edema progression in large hemispheric infarction. *PLoS One* 2017; 12(2): e0171425.
168. Ong CJ, Gluckstein J, Laurido-Soto O, et al. Enhanced detection of edema in malignant anterior circulation stroke (edema) score: A risk prediction tool. *Stroke* 2017; 48(7): 1969-1972.
169. Shimoyama T, Kimura K, Uemura J, et al. The dash score: A simple score to assess risk for development of malignant middle cerebral artery infarction. *Journal of the neurological sciences* 2014; 338(1-2): 102-106.
170. Madhok DY, Vitt JR, Nguyen AT. Overview of neurovascular physiology. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018; 18(12): 99.
171. Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns. *Neurology* 1998; 50(2): 341-350.
172. Minnerup J, Wersching H, Ringelstein EB, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction using computed tomography-based intracranial volume reserve measurements. *Stroke* 2011; 42(12): 3403-3409.
173. Tei H, Uchiyama S, Ohara K, et al. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the oxfordshire community stroke project. *Stroke* 2000; 31(9): 2049-2054.
174. Liebeskind DS, Jüttler E, Shapovalov Y, et al. Cerebral edema associated with large hemispheric infarction. *Stroke* 2019; 50(9): 2619-2625.
175. Kılıç Çoban E, Selçuk HH, Kaykı Y, ve ark. Tanıda yanlışya yol açan yaygın serebral ödem bulgusu; psödo-subaraknoid kanama. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2015; 21(3): 213-216.
176. Topcuoglu MA, Unal A, Arsava EM. Advances in transcranial doppler clinical applications. *Expert Opin Med Diagn* 2010; 4(4): 343-358.
177. Evensen KB, Eide PK. Measuring intracranial pressure by invasive, less invasive or non-invasive means: Limitations and avenues for improvement. *Fluids Barriers CNS* 2020; 17(1): 34.
178. Tavakoli S, Peitz G, Ares W, et al. Complications of invasive intracranial pressure monitoring devices in neurocritical care. *Neurosurg Focus* 2017; 43(5): E6.
179. Cardim D, Robba C, Bohdanowicz M, et al. Non-invasive monitoring of intracranial pressure using transcranial doppler ultrasonography: Is it possible? *Neurocrit Care* 2016; 25(3): 473-491.
180. Klingelhöfer J, Conrad B, Benecke R, et al. Evaluation of intracranial pressure from transcranial doppler studies in cerebral disease. *J Neurol* 1988; 235(3): 159-162.
181. Wang Y, Duan YY, Zhou HY, et al. Middle cerebral arterial flow changes on transcranial color and spectral doppler sonography in patients with increased intracranial pressure. *J Ultrasound Med* 2014; 33(12): 2131-2136.
182. O'Brien NF, Maa T, Reuter-Rice K. Noninvasive screening for intracranial hypertension in children with acute, severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16(4): 420-425.
183. Ünal A, Dora B. Beyin ölümü tanısında destekleyici bir test olarak transkranyal doppler ultrasonografisi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2012; 18(3): 49-58.
184. Gosling R, King D. The role of measurement in peripheral vascular surgery: Arterial assessment by doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med* 1974; 67(6): 447-449.
185. Bellner J, Romner B, Reinstrup P, et al. Transcranial Doppler sonography pulsatility index (PI) reflects intracranial pressure (ICP). *Surg Neurol* 2004; 62(1): 45-51.
186. Figaji AA, Zwane E, Fieggen AG, et al. Transcranial

- Doppler pulsatility index is not a reliable indicator of intracranial pressure in children with severe traumatic brain injury. 2009; 72(4): 389-394.
187. de Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, et al. Transcranial doppler pulsatility index: What it is and what it isn't. *Neurocrit Care* 2012; 17(1): 58-66.
 188. Behrens A, Lenfeldt N, Ambariki K, et al. Transcranial doppler pulsatility index: Not an accurate method to assess intracranial pressure. *Neurosurgery* 2010; 66(6): 1050-1057.
 189. Wakerley BR, Kusuma Y, Yeo LL, et al. Usefulness of transcranial doppler-derived cerebral hemodynamic parameters in the noninvasive assessment of intracranial pressure. *J Neuroimaging* 2015; 25(1): 111-116.
 190. Asil T, Uzunca I, Utku U, et al. Monitoring of increased intracranial pressure resulting from cerebral edema with transcranial doppler sonography in patients with middle cerebral artery infarction. *J Ultrasound Med* 2003; 22(10): 1049-1053.
 191. Barrozo HG, De Guzman MA, Navarro J, et al. Asymmetric TCD findings in malignant mca infarction, resolution after decompressive hemicraniectomy: A case report. *Case Rep Neurol* 2020; 12(Suppl 1): 127-136.
 192. Topçuoğlu M, Arsava E. Kafa içi basınç artışı nörosonolojisi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2011; 17(3): 77-87.
 193. Topçuoğlu MA, Arsava EM. Transkranial renkli doppler ultrasonografide "polis çıkar lambası (flaşör) işareti": Beyin ölümü doğrulaması için az tanınan bir bulgu. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2014; 20(1): 36-37.
 194. Gerriets T, Stolz E, Modrau B, et al. Sonographic monitoring of midline shift in hemispheric infarctions. *Neurology* 1999; 52(1): 45-45.
 195. Wang L, Feng L, Yao Y, et al. Optimal optic nerve sheath diameter threshold for the identification of elevated opening pressure on lumbar puncture in a chinese population. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117939.
 196. Robba C, Bacigaluppi S, Cardim D, et al. Non-invasive assessment of intracranial pressure. *Acta Neurol Scand* 2016; 134(1): 4-21.
 197. Gökçen E, Caltekin İ, Savrun A, et al. Alterations in optic nerve sheath diameter according to cerebrovascular disease sub-groups. *Am J Emerg Med* 2017; 35(11): 1607-1611.
 198. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, et al. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011; 37(7): 1059-1068.
 199. Lochner P, Czosnyka M, Naldi A, et al. Optic nerve sheath diameter: Present and future perspectives for neurologists and critical care physicians. *Neurol Sci* 2019; 40(12): 2447-2457.
 200. Fowlkes JB, Holland CK. Mechanical bioeffects from diagnostic ultrasound: Aium consensus statements. American institute of ultrasound in medicine. *J Ultrasound Med* 2000; 19(2): 69-72.
 201. Helmke K, Hansen HC. Fundamentals of transorbital sonographic evaluation of optic nerve sheath expansion under intracranial hypertension. I. Experimental study. *Pediatr Radiol* 1996; 26(10): 701-705.
 202. Yüzbaşıoğlu Y, Yüzbaşıoğlu S, Coşkun S, et al. Bedside measurement of the optic nerve sheath diameter with ultrasound in cerebrovascular disorders. *Turk J Med Sci* 2018; 48(1): 93-99.
 203. Güzeldağ S, Yılmaz G, Tuna M, et al. Measuring the optic nerve sheath diameter with ultrasound in acute middle cerebral artery stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(2): 105523.
 204. Naldi A, Pivetta E, Coppo L, et al. Ultrasonography monitoring of optic nerve sheath diameter and retinal vessels in patients with cerebral hemorrhage. *J Neuroimaging* 2019; 29(3): 394-399.
 205. Skoloudík D, Herzig R, Fadrná T, et al. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage. *Br J Ophthalmol* 2011; 95(2): 217-221.
 206. Canac N, Jaleddini K, Thorpe SG, et al. Review: Pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. *Fluids Barriers CNS* 2020; 17(1): 40.
 207. Packiasabapathy S, Rangasamy V, Sadhasivam S. Pupillometry in perioperative medicine: A narrative review. *Can J Anaesth* 2021; 68(4): 566-578.
 208. Taylor WR, Chen JW, Meltzer H, et al. Quantitative pupillometry, a new technology: Normative data and preliminary observations in patients with acute head injury. Technical note. *J Neurosurg* 2003; 98(1): 205-213.
 209. Chen JW, Gombart ZJ, Rogers S, et al. Pupillary reactivity as an early indicator of increased intracranial pressure: The introduction of the neurological pupil index. *Surg Neurol Int* 2011; 2: 82.
 210. Samraj RS, Nicolas L. Near infrared spectroscopy (NIRS) derived tissue oxygenation in critical illness. *Clin Invest Med* 2015; 38(5): E285-295.
 211. Lorusso R, Taccone FS, Belliato M, et al. Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: The importance of early and late assessments. *Minerva Anestesiol* 2017; 83(10): 1061-1074.
 212. Weerakkody RA, Czosnyka M, Zweifel C, et al. Near infrared spectroscopy as possible non-invasive monitor of slow vasogenic ICP waves. *Acta Neurochir Suppl* 2012; 114: 181-185.
 213. Samuel M, Burge DM, Marchbanks RJ. Quantitative assessment of intracranial pressure by the tympanic membrane displacement audiometric technique in children with shunted hydrocephalus. *Eur J Pediatr Surg* 1998; 8(4): 200-207.
 214. Shimble S, Dodd C, Banister K, et al. Clinical comparison of tympanic membrane displacement with invasive intracranial pressure measurements. *Physiol Meas* 2005; 26(6): 1085-1092.
 215. Kupersmith MJ, Sibony P, Mandel G, et al. Optical coherence tomography of the swollen optic nerve head: Deformation of the peripapillary retinal pigment epithelium layer in papilledema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9): 6558-6564.
 216. Popovich MJ, Hoffman WD. Noninvasive cardiac output monitoring. *Crit Care Med* 1997; 25(11): 1783-1784.
 217. Selhorst JB, Gudeman SK, Butterworth JFt, et al. Papilledema after acute head injury. *Neurosurgery* 1985; 16(3): 357-363.
 218. Vieira MA, Cavalcanti Mdo A, Costa DL, et al. Visual evoked potentials show strong positive association with intracranial pressure in patients with cryptococcal meningitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73(4): 309-313.
 219. Changa AR, Czeisler BM, Lord AS. Management of elevated intracranial pressure: A review. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019; 19(12): 99.
 220. Rangel-Castilla L, Gopinath S, Robertson CS. Management

- of intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2008; 26(2): 521-541.
221. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 2017; 80(1): 6-15.
 222. Shevlin C. Optic nerve sheath ultrasound for the bedside diagnosis of intracranial hypertension: Pitfalls and potential. *Critical Care Horizons* 2015; 1(1): 22-30.
 223. Hirzallah MI, Choi HAJJoNC. The monitoring of brain edema and intracranial hypertension. *Journal of Neurocritical Care* 2016; 9(2): 92-104.
 224. Harary M, Dolmans RG, Gormley WJBS. Intracranial pressure monitoring—review and avenues for development. *Sensors* 2018; 18(2): 465.
 225. Alali AS, Fowler RA, Mainprize TG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: Results from the american college of surgeons trauma quality improvement program. *Journal of Neurotrauma* 2013; 30(20): 1737-1746.
 226. Farahvar A, Gerber LM, Chiu Y-L, et al. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *Journal of Neurosurgery* 2012; 117(4): 729-734.
 227. Gerber LM, Chiu YL, Carney N, et al. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2013; 119(6): 1583-1590.
 228. Talving P, Karamanos E, Teixeira PG, et al. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: Compliance with brain trauma foundation guidelines and effect on outcomes: A prospective study. *J Neurosurg* 2013; 119(5): 1248-1254.
 229. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012; 367(26): 2471-2481.
 230. Cremer OL, van Dijk GW, van Wensen E, et al. Effect of intracranial pressure monitoring and targeted intensive care on functional outcome after severe head injury. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2207-2213.
 231. Shafi S, Diaz-Arrastia R, Madden C, et al. Intracranial pressure monitoring in brain-injured patients is associated with worsening of survival. *J Trauma* 2008; 64(2): 335-340.
 232. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2019; 50(12): e344-e418.
 233. ESO Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457-507.
 234. Hernández-Durán S, Meinen L, Rohde V, et al. Invasive monitoring of intracranial pressure after decompressive craniectomy in malignant stroke. *Stroke* 2021; 52(2): 707-711.
 235. Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: A multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011; 42(10): 2825-2831.
 236. Roethlisberger M, Gut L, Zumofen DW, et al. Cerebral venous thrombosis requiring invasive treatment for elevated intracranial pressure in women with combined hormonal contraceptive intake: Risk factors, anatomical distribution, and clinical presentation. *Neurosurg Focus* 2018; 45(1): E12.
 237. Godoy DA, Núñez-Patiño RA, Zorrilla-Vaca A, et al. Intracranial hypertension after spontaneous intracerebral hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of prevalence and mortality rate. *Neurocrit Care* 2019; 31(1): 176-187.
 238. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Viii. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma* 2007; 24 Suppl 1: S55-58.
 239. Menacho ST, Grandhi R, Delic A, et al. Impact of intracranial pressure monitor-guided therapy on neurologic outcome after spontaneous nontraumatic intracranial hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021; 30(3): 105540.
 240. Jeon SB, Koh Y, Choi HA, et al. Critical care for patients with massive ischemic stroke. *J Stroke* 2014; 16(3): 146-160.
 241. Shah S, Kimberly WT. Today's approach to treating brain swelling in the neuro intensive care unit. *Semin Neurol* 2016; 36(6): 502-507.
 242. Dinger MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care* 2013; 19(2): 77-82.
 243. Güngör L. Beyin ödemi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2015; 8(3): 26-30.
 244. Mohny N, Alkhatib O, Koch S, et al. What is the role of hyperosmolar therapy in hemispheric stroke patients? *Neurocrit Care* 2020; 32(2): 609-619.
 245. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GWJ, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care* 2020; 32(3): 647-666.
 246. Nilius B, Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium. *Physiol Rev* 2001; 81(4): 1415-1459.
 247. Dolman D, Drndarski S, Abbott NJ, et al. Induction of aquaporin 1 but not aquaporin 4 messenger rna in rat primary brain microvessel endothelial cells in culture. *J Neurochem* 2005; 93(4): 825-833.
 248. Lam TI, Wise PM, O'Donnell ME. Cerebral microvascular endothelial cell na/h exchange: Evidence for the presence of nhe1 and nhe2 isoforms and regulation by arginine vasopressin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009; 297(2): C278-289.
 249. Previch LE, Ma L, Wright JC, et al. Progress in aqp research and new developments in therapeutic approaches to ischemic and hemorrhagic stroke. *Int J Mol Sci* 2016; 17(7).
 250. Yao Y, Zhang Y, Liao X, et al. Potential therapies for cerebral edema after ischemic stroke: A mini review. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 618819.
 251. Mittal MK, LacKamp A. Intracerebral hemorrhage: Perihemorrhagic edema and secondary hematoma expansion: From bench work to ongoing controversies. *Front Neurol* 2016; 7: 210.
 252. Zheng H, Chen C, Zhang J, et al. Mechanism and therapy of brain edema after intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2016; 42(3-4): 155-169.
 253. Wan YH, Nie C, Wang HL, et al. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(10): 2736-2747.
 254. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018

- guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2018; 49(3): e46-e110.
255. Nawabi J, Flottmann F, Hanning U, et al. Futile recanalization with poor clinical outcome is associated with increased edema volume after ischemic stroke. *Invest Radiol* 2019; 54(5): 282-287.
 256. Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64(7): 701-705.
 257. Zhu S, Gao X, Huang K, et al. Glibenclamide enhances the therapeutic benefits of early hypothermia after severe stroke in rats. *Aging Dis* 2018; 9(4): 685-695.
 258. Kunte H, Schmidt S, Eliasziw M, et al. Sulfonylureas improve outcome in patients with type 2 diabetes and acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38(9): 2526-2530.
 259. Silver FL, Fang J, Robertson AC, et al. Possible neuroprotective effects of sulfonylureas in diabetic patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2009; 40(4): E156.
 260. Sheth KN, Kimberly WT, Elm JJ, et al. Exploratory analysis of glyburide as a novel therapy for preventing brain swelling. *Neurocrit Care* 2014; 21(1): 43-51.
 261. Wang X, Chang Y, He Y, et al. Glimperide and glibenclamide have comparable efficacy in treating acute ischemic stroke in mice. 2020; 162: 107845.
 262. Pineda-Ramírez N, Alquisiras-Burgos I, Ortiz-Plata A, et al. Resveratrol activates neuronal autophagy through ampk in the ischemic brain. *Molecular Neurobiology* 2020; 57(2): 1055-1069.
 263. Alquisiras-Burgos I, Ortiz-Plata A, Franco-Pérez J, et al. Resveratrol reduces cerebral edema through inhibition of de novo sur1 expression induced after focal ischemia. *Exp Neurol* 2020; 330: 113353.
 264. Harrigan MR, Ennis SR, Sullivan SE, et al. Effects of intraventricular infusion of vascular endothelial growth factor on cerebral blood flow, edema, and infarct volume. *Acta Neurochir (Wien)* 2003; 145(1): 49-53.
 265. Chi OZ, Hunter C, Liu X, et al. Effects of vegf and nitric oxide synthase inhibition on blood-brain barrier disruption in the ischemic and non-ischemic cerebral cortex. *Neurol Res* 2005; 27(8): 864-868.
 266. Verkman AS, Smith AJ, Phuan PW, et al. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21(12): 1161-1170.
 267. Tang G, Yang GY. Aquaporin-4: A potential therapeutic target for cerebral edema. *Int J Mol Sci* 2016; 17(10).
 268. Darabi S, Mohammadi MT. Fullerene nanoparticles decrease ischaemia-induced brain injury and oedema through inhibition of oxidative damage and aquaporin-1 expression in ischaemic stroke. *Brain Inj* 2017; 31(8): 1142-1150.
 269. Yan Y, Dempsey RJ, Flemmer A, et al. Inhibition of na(+)-k(+)-cl(-) cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage. *Brain Res* 2003; 961(1): 22-31.
 270. Wang G, Huang H, He Y, et al. Bumetanide protects focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rat. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(4): 1487-1494.
 271. Xu W, Mu X, Wang H, et al. Chloride co-transporter nkcc1 inhibitor bumetanide enhances neurogenesis and behavioral recovery in rats after experimental stroke. *Mol Neurobiol* 2017; 54(4): 2406-2414.
 272. Spasov AA, Murav'eva VU, Gurova NA, et al. Neuroprotective properties of a new inhibitor of na+/h+ exchanger (compound ru-1355) on the model of focal ischemia in rats. *Eksp Klin Farmakol* 2016; 79(4): 3-7.
 273. Koyama Y, Matsui S, Itoh S, et al. The selective na+-ca2+ exchange inhibitor attenuates brain edema after radiofrequency lesion in rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 489(3): 193-196.
 274. Vakili A, Kataoka H, Plesnila N. Role of arginine vasopressin v1 and v2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(8): 1012-1019.
 275. Ansari S, Krishnan R, Shahripour RB, et al. Combined antagonism of vasopressin receptor subtypes with conivaptan attenuates cerebral edema following ischemic stroke (p5. 202). : AAN Enterprises; 2018.
 276. Zeynalov E, Jones SM, Elliott JP. Therapeutic time window for conivaptan treatment against stroke-evoked brain edema and blood-brain barrier disruption in mice. *PLoS One* 2017; 12(8): e0183985.
 277. Cohen JA, Khatri B, Barkhof F, et al. Long-term (up to 4.5 years) treatment with fingolimod in multiple sclerosis: Results from the extension of the randomised transforms study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 468-475.
 278. Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, et al. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol* 2013; 241: 45-55.
 279. Wei Y, Yemisci M, Kim HH, et al. Fingolimod provides long-term protection in rodent models of cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2011; 69(1): 119-129.
 280. Talebi A, Rahnema M, Bigdeli MR. Effect of intravenous injection of antagomir-1 on brain ischemia. *Mol Biol Rep* 2019; 46(1): 1149-1155.
 281. Zhang L, Xu S, Wu X, et al. Protective effects of the soluble epoxide hydrolase inhibitor 1-trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpiperidin-4-yl) urea in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion. *Front Pharmacol* 2020; 11: 182.
 282. Van der Worp H, Hofmeijer J, Jüttler E, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines on the management of space-occupying brain infarction. *European Stroke Journal* 2021; 6(2): XC-CX.
 283. Bevers MB, Kimberly WT. Critical care management of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017; 19(6): 41.
 284. Farrokh S, Cho SM, Suarez JI. Fluids and hyperosmolar agents in neurocritical care: An update. *Curr Opin Crit Care* 2019; 25(2): 105-109.
 285. Surani S, Lockwood G, Macias MY, et al. Hypertonic saline in elevated intracranial pressure: Past, present, and future. *J Intensive Care Med* 2015; 30(1): 8-12.
 286. Hinson HE, Stein D, Sheth KN. Hypertonic saline and mannitol therapy in critical care neurology. *J Intensive Care Med* 2013; 28(1): 3-11.
 287. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: Mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis)* 2012; 18(3): 640-654.
 288. García-Morales EJ, Cariappa R, Parvin CA, et al. Osmole gap in neurologic-neurosurgical intensive care unit: Its normal value, calculation, and relationship with mannitol serum concentrations. *Crit Care Med* 2004; 32(4): 986-991.

289. Norris JW. Steroids may have a role in stroke therapy. *Stroke* 2004; 35(1): 228-229.
290. Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2011(9): Cd000064.
291. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35(2): 93-112.
292. Zaganas I, Halpin AP, Oleinik A, et al. A comparison of acute hemorrhagic stroke outcomes in 2 populations: The crete-boston study. *Stroke* 2011; 42(12): 3640-3642.
293. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, et al. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): Cd004583.
294. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38(8): 2373-2375.
295. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(9): Cd004405.
296. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4(4): Cd002244.
297. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in behçet's disease: A systematic review. *J Neurol* 2011; 258(5): 719-727.
298. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: Summary of snc and asco endorsement of the congress of neurological surgeons guidelines. *Neuro Oncol* 2019; 21(4): 424-427.
299. Czosnyka M, Brady K, Reinhard M, et al. Monitoring of cerebrovascular autoregulation: Facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care* 2009; 10(3): 373-386.
300. Godoy DA, Seifi A, Garza D, et al. Hyperventilation therapy for control of posttraumatic intracranial hypertension. *Front Neurol* 2017; 8: 250.
301. Cold GE. Cerebral blood flow in acute head injury. The regulation of cerebral blood flow and metabolism during the acute phase of head injury, and its significance for therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 49: 1-64.
302. Stocchetti N, Maas AI, Chiergato A, et al. Hyperventilation in head injury: A review. *Chest* 2005; 127(5): 1812-1827.
303. Curley G, Kavanagh BP, Laffey JG. Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med* 2010; 38(5): 1348-1359.
304. Mayer SA, Chong JY. Critical care management of increased intracranial pressure. *Journal of Intensive Care Medicine* 2002; 17(2): 55-67.
305. Zhang Z, Guo Q, Wang E. Hyperventilation in neurological patients: From physiology to outcome evidence. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32(5): 568-573.
306. Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, et al. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. *Crit Care Med* 2002; 30(9): 1950-1959.
307. Soustiel JF, Mahamid E, Chistyakov A, et al. Comparison of moderate hyperventilation and mannitol for control of intracranial pressure control in patients with severe traumatic brain injury - a study of cerebral blood flow and metabolism. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148(8): 845-851.
308. Brandi G, Stocchetti N, Pagnamenta A, et al. Cerebral metabolism is not affected by moderate hyperventilation in patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 2019; 23(1): 45.
309. Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, et al. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth* 2020; 34(5): 741-757.
310. Gelb AW, Craen RA, Rao GS, et al. Does hyperventilation improve operating condition during supratentorial craniotomy? A multicenter randomized crossover trial. *Anesth Analg* 2008; 106(2): 585-594, table of contents.
311. Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017; 33(3): 306-316.
312. Morrison SF, Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol* 2019; 81: 285-308.
313. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: Critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol* 2011; 2: 4.
314. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med* 2009; 37(7 Suppl): S186-202.
315. Otto KA. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Vet Anaesth Analg* 2015; 42(6): 559-569.
316. Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 275-284.
317. Kurisu K, Abumiya T, Nakamura H, et al. Transarterial regional brain hypothermia inhibits acute aquaporin-4 surge and sequential microvascular events in ischemia/reperfusion injury. *Neurosurgery* 2016; 79(1): 125-134.
318. Liu K, Khan H, Geng X, et al. Pharmacological hypothermia: A potential for future stroke therapy? *Neurol Res* 2016; 38(6): 478-490.
319. Rasmussen TP, Bullis TC, Girotra S. Targeted temperature management for treatment of cardiac arrest. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2020; 22(11): 39.
320. Rittenberger JC, Doshi AA, Reynolds JC. Postcardiac arrest management. *Emerg Med Clin North Am* 2015; 33(3): 691-712.
321. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: Adult basic and advanced life support: 2020 american heart association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2020; 142(16_suppl_2): S366-s468.
322. Clark DL, Penner M, Wowk S, et al. Treatments (12 and 48 h) with systemic and brain-selective hypothermia techniques after permanent focal cerebral ischemia in rat. *Exp Neurol* 2009; 220(2): 391-399.
323. Kuczynski AM, Marzoughi S, Al Sultan AS, et al. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke-a systematic review and meta-analysis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020; 20(5): 13.
324. Yao Z, You C, He M. Effect and feasibility of therapeutic hypothermia in patients with hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018; 111: 404-412.e402.
325. Polderman KH, editor. Is therapeutic hypothermia immunosuppressive? *Critical Care*; 2012; BioMed Central.
326. Zydlewski AW, Hasbargen JA. Hypothermia-induced hypokalemia. *Mil Med* 1998; 163(10): 719-721.

327. Luscombe M, Andrzejowski JC. Clinical applications of induced hypothermia. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 2006; 6(1): 23-27.
328. Khan JN, Prasad N, Glancy JM. Qtc prolongation during therapeutic hypothermia: Are we giving it the attention it deserves? *Europace* 2010; 12(2): 266-270.
329. Timofeev I, Dahyot-Fizelier C, Keong N, et al. Ventriculostomy for control of raised icp in acute traumatic brain injury. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 102: 99-104.
330. Tuncer M. Beyin ve sinir cerrahisinde kamta dayalı rehberler. Ankara: Buluş Tasarım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2020; 286-291.
331. Dossani RH, Patra DP, Terrell DL, et al. Placement of an external ventricular drain. *N Engl J Med* 2021; 384(2): e3.
332. Bennett TD, Riva-Cambria J, Keenan HT, et al. Variation in intracranial pressure monitoring and outcomes in pediatric traumatic brain injury. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166(7): 641-647.
333. Bales JW, Bonow RH, Buckley RT, et al. Primary external ventricular drainage catheter versus intraparenchymal icp monitoring: Outcome analysis. *Neurocrit Care* 2019; 31(1): 11-21.
334. Hepburn-Smith M, Dynkevich I, Spektor M, et al. Establishment of an external ventricular drain best practice guideline: The quest for a comprehensive, universal standard for external ventricular drain care. *J Neurosci Nurs* 2016; 48(1): 54-65.
335. Dey M, Stadnik A, Riad F, et al. Bleeding and infection with external ventricular drainage: A systematic review in comparison with adjudicated adverse events in the ongoing clot lysis evaluating accelerated resolution of intraventricular hemorrhage phase III trial. *Neurosurgery* 2015; 76(3): 291-300.
336. Bauer DF, McGwin G, Jr., Melton SM, et al. The relationship between intracranial pressure and development of hemorrhage with placement of ventriculostomy. *J Trauma* 2011; 70(5): 1112-1117.
337. Binz DD, Toussaint LG, 3rd, Friedman JA. Hemorrhagic complications of ventriculostomy placement: A meta-analysis. *Neurocrit Care* 2009; 10(2): 253-256.
338. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, et al. The insertion and management of external ventricular drains: An evidence-based consensus statement : A statement for healthcare professionals from the neurocritical care society. *Neurocrit Care* 2016; 24(1): 61-81.
339. Zabramski JM, Whiting D, Darouiche RO, et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: A prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg* 2003; 98(4): 725-730.
340. Slazinski T, Anderson T, Cattell E, et al. Care of the patient undergoing intracranial pressure monitoring/external ventricular drainage or lumbar drainage. *Glenview I*, editor: American Association of Neuroscience Nurses; 2011; 1-38.
341. Dellit TH, Chan JD, Fulton C, et al. Reduction in clostridium difficile infections among neurosurgical patients associated with discontinuation of antimicrobial prophylaxis for the duration of external ventricular drain placement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(5): 589-590.
342. Gu JC, Wu H, Chen XZ, et al. Intracranial pressure during external ventricular drainage weaning is an outcome predictor of traumatic brain injury. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 8379134.
343. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002; 95(3): 544-551, table of contents.
344. Walder B, Tramèr MR, Seck M. Seizure-like phenomena and propofol: A systematic review. *Neurology* 2002; 58(9): 1327-1332.
345. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995; 50(3): 513-559.
346. Severe Medicine Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for analgesia and sedation in icu for adults. *Chinese Crit Emerg Med* 2018; 30(6): 49.
347. Dapeng R, Wenjuan C, Wenqiang L, et al. Effects of propofol combined with dexmedetomidine on circulatory system and sedation in patients with mechanical ventilation in intensive care unit. *Trauma Crit Illness Med* 2018; 11(6): 372-374.
348. Oddo M, Steiner LA. Sedation and analgesia in the neurocritical care unit. *Oxford textbook of neurocritical care: Oxford University Press*; 2016.
349. Ziai W, Sajjad R. Analgesia, sedation and paralysis. In: Torbey M, editor. *Neurocrit care: Cambridge University Press*; 2009.
350. Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, et al. Propofol infusion syndrome in adults: A clinical update. *Crit Care Res Pract* 2015; 2015: 260385.
351. Robba C, Citerio G. How i manage intracranial hypertension: *BioMed Central*; 2019.
352. Flower O, Hellings S. Sedation in traumatic brain injury. *Emergency medicine international* 2012; 2012.
353. Mishra LD. Cerebral blood flow and anaesthesia: A review. *Indian J Anaesth* 2002; 46(2): 87-95.
354. Öge E, Baykan B. *Nöroloji. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*; 2011; 218.
355. Pratt O, Bowles B, Protheroe R. Brain stem death testing after thiopental use: A survey of uk neuro critical care practice. *Anaesthesia* 2006; 61(11): 1075-1078.
356. Wijdicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: A statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2014; 45(4): 1222-1238.
357. Kocher T. Hirnerschütterung, hirndruck und chirurgische eingriffe bei hirnerkrankheiten: A. Hölder; 1901.
358. Cushing H. The establishment of cerebral hernia as a decompressive measure for inaccessibile brain tumors: With the description of intermuscular methods of making the bone defect in temporal and occipital regions. *Surg Gynecol Obstet* 1905; 1: 297-314.
359. Ivamoto HS, Numoto M, Donaghy RM. Surgical decompression for cerebral and cerebellar infarcts. *Stroke* 1974; 5(3): 365-370.
360. Kjellberg RN, Prieto A, Jr. Bifrontal decompressive craniotomy for massive cerebral edema. *J Neurosurg* 1971; 34(4): 488-493.
361. Timofeev I, Santarius T, Kolia A, et al. Decompressive craniectomy—operative technique and perioperative care. *Advances and technical standards in neurosurgery: Springer*; 2012; 115-136.
362. Kunt R, Yaka E, Öztürk V, ve ark. İnmed dekompresif cerrahi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2014; 20(1): 13-17.
363. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the

- management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2017; 80(1): 6-15.
364. Wagner S, Schnippering H, Aschoff A, et al. Suboptimum hemispherectomy as a cause of additional cerebral lesions in patients with malignant infarction of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery* 2001; 94(5): 693-696.
365. Corliss B, Gooldy T, Vaziri S, et al. Complications after in vivo and ex vivo autologous bone flap storage for cranioplasty: A comparative analysis of the literature. *World neurosurgery* 2016; 96: 510-515.
366. Schuss P, Vatter H, Marquardt G, et al. Cranioplasty after decompressive craniectomy: The effect of timing on postoperative complications. *Journal of neurotrauma* 2012; 29(6): 1090-1095.
367. İlgezdi İ, Öcek L, Binyay LA, et al. Decompressive hemispherectomy in acute ischemic stroke Turkish *Journal of Cerebrovascular Diseases* 2019; 25(1): 31-36.
368. Gopalakrishnan M, Shanbhag NC, Shukla DP, et al. Complications of decompressive craniectomy. *Frontiers in neurology* 2018; 9: 977.
369. Schirmer CM, Ackil AA, Malek AM. Decompressive craniectomy. *Neurocritical care* 2008; 8(3): 456-470.
370. Creutzfeldt C, Tirschwell D, Kim L, et al. Seizures after decompressive hemispherectomy for ischaemic stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2014; 85(7): 721-725.
371. Kurland DB, Khaladj-Ghom A, Stokum JA, et al. Complications associated with decompressive craniectomy: A systematic review. *Neurocritical care* 2015; 23(2): 292-304.
372. Aarabi B, Hesdorffer DC, Simard JM, et al. Comparative study of decompressive craniectomy after mass lesion evacuation in severe head injury. *Neurosurgery* 2009; 64(5): 927-940.
373. Vahedi K, Vicaut E, Mateo J, et al. Sequential-design, multicenter, randomized, controlled trial of early decompressive craniectomy in malignant middle cerebral artery infarction (decimal trial). *Stroke* 2007; 38(9): 2506-2517.
374. Jüttler E, Schwab S, Schmiedek P, et al. Decompressive surgery for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery (destiny) a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38(9): 2518-2525.
375. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, et al. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the hemispherectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial [hamlet]): A multicentre, open, randomised trial. *The Lancet Neurology* 2009; 8(4): 326-333.
376. Slezins J, Keris V, Bricis R, et al. Preliminary results of randomized controlled study on decompressive craniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke. *Medicina* 2012; 48(10): 76.
377. Zhao J, Su YY, Zhang Y, et al. Decompressive hemispherectomy in malignant middle cerebral artery infarct: A randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocritical care* 2012; 17(2): 161-171.
378. Frank JI, Schumm LP, Wroblewski K, et al. Hemispherectomy and durotomy upon deterioration from infarction-related swelling trial: Randomized pilot clinical trial. *Stroke* 2014; 45(3): 781-787.
379. Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemispherectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke. *New England Journal of Medicine* 2014; 370(12): 1091-1100.
380. Chua AE, Buckley BS, Lapitan M, et al. Hemispherectomy for malignant middle cerebral artery infarction (hemmi): A randomized controlled clinical trial of decompressive surgery with standardized medical care versus standardized medical care alone. *Acta Med Philipp* 2015; 49(1): 28-33.
381. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: A pooled analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet Neurology* 2007; 6(3): 215-222.
382. Cruz-Flores S, Berge E, Whittle IR. Surgical decompression for cerebral oedema in acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (1).
383. Back L, Nagaraja V, Kapur A, et al. Role of decompressive hemispherectomy in extensive middle cerebral artery strokes: A meta-analysis of randomised trials. *Internal medicine journal* 2015; 45(7): 711-717.
384. Alexander P, Heels-Ansdell D, Siemieniuk R, et al. Hemispherectomy versus medical treatment with large mca infarct: A review and meta-analysis. *BMJ open* 2016; 6(11): e014390.
385. Das S, Mitchell P, Ross N, et al. Decompressive hemispherectomy in the treatment of malignant middle cerebral artery infarction: A meta-analysis. *World neurosurgery* 2019; 123: 8-16.
386. Reinink H, Jüttler E, Hacke W, et al. Surgical decompression for space-occupying hemispheric infarction: A systematic review and individual patient meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2021;78(2):208-216.
387. Ongun N, Marangoz D, Değirmenci E, ve ark. Geniş orta serebral arter enfarktında dekompresif cerrahi ve yalnızca medikal tedavi sonuçlarının karşılaştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi* ; 10(2): 136-142.
388. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, et al. Hemispherectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: A systematic review. *Stroke* 2004; 35(2): 539-543.
389. Dasenbrock HH, Robertson FC, Vaitkevicius H, et al. Timing of decompressive hemispherectomy for stroke: A nationwide inpatient sample analysis. *Stroke* 2017; 48(3): 704-711.
390. Caplan LR. Cerebellar infarcts: Key features. *Rev Neurol Dis* 2005; 2(2): 51-60.
391. Taylor DR, Basma J, Jones GM, et al. Predicting surgical intervention in cerebellar stroke: A quantitative retrospective analysis. *World Neurosurgery* 2020; 142: e160-e172.
392. Tchopev Z, Hiller M, Zhuo J, et al. Prediction of poor outcome in cerebellar infarction by diffusion mri. *Neurocritical care* 2013; 19(3): 276-282.
393. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2019; 50(12): e344-e418.
394. Jauss M, Krieger D, Hornig C, et al. Surgical and medical management of patients with massive cerebellar infarctions: Results of the German-Austrian cerebellar infarction study. *Journal of neurology* 1999; 246(4): 257-264.

395. Pallesen L-P, Barlinn K, Puetz V. Role of decompressive craniectomy in ischemic stroke. *Frontiers in neurology* 2019; 9: 1119.
396. Pfefferkorn T, Eppinger U, Linn J, et al. Long-term outcome after suboccipital decompressive craniectomy for malignant cerebellar infarction. *Stroke* 2009; 40(9): 3045-3050.
397. Kim MJ, Park SK, Song J, et al. Preventive suboccipital decompressive craniectomy for cerebellar infarction: A retrospective-matched case-control study. *Stroke* 2016; 47(10): 2565-2573.
398. Beez T, Munoz-Bendix C, Steiger H-J, et al. Decompressive craniectomy for acute ischemic stroke. *Critical Care* 2019; 23(1): 1-16.
399. Murthy J, Chowdary G, Murthy T, et al. Decompressive craniectomy with clot evacuation in large hemispheric hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurocritical care* 2005; 2(3): 258-262.
400. Heuts SG, Bruce SS, Zacharia BE, et al. Decompressive hemicraniectomy without clot evacuation in dominant-sided intracerebral hemorrhage with icp crisis. *Neurosurgical focus* 2013; 34(5): E4.
401. Esquenazi Y, Savitz SI, El Khoury R, et al. Decompressive hemicraniectomy with or without clot evacuation for large spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhages. *Clinical neurology and neurosurgery* 2015; 128: 117-122.
402. Lo YT, See AAQ, King NKK. Decompressive craniectomy in spontaneous intracerebral hemorrhage: A case-control study. *World Neurosurgery* 2017; 103: 815-820. e812.
403. de Oliveira Manoel AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Critical Care* 2020; 24(1): 45.
404. Gildersleeve KL, Hirzallah MI, Esquenazi Y, et al. Hemicraniectomy for supratentorial primary intracerebral hemorrhage: A retrospective, propensity score matched study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2019; 28(11): 104361.
405. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (stich): A randomised trial. *The Lancet* 2005; 365(9457): 387-397.
406. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (stich ii): A randomised trial. *The Lancet* 2013; 382(9890): 397-408.
407. Steiner T, Salman RA-S, Beer R, et al. European stroke organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *International journal of stroke* 2014; 9(7): 840-855.
408. Takeuchi S, Wada K, Nagatani K, et al. Decompressive hemicraniectomy for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurgical focus* 2013; 34(5): E5.
409. Luney M, English S, Longworth A, et al. Acute posterior cranial fossa hemorrhage—is surgical decompression better than expectant medical management? *Neurocritical care* 2016; 25(3): 365-370.
410. Hemphill III JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke* 2015; 46(7): 2032-2060.
411. Çiftçi Ş, Güler A, Şirin H, ve ark. Malin sinüs ven trombozu ve dekompresif kraniyektomi. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2016; 22(3): 107-109.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Bu makale bir derleme yazısı olduğu için Etik Kurul Onayı alınmasına gerek yoktur.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları:

Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: LG, HŞ, **Konsept:** LG, HŞ, **Tasarım:** LG, HŞ, **Veri Toplama veya İşleme:** LG, HŞ, **Analiz veya Yorum:** LG, HŞ, Yazma: Makale bölümleri Levent Güngör ve Hadiye Şirin tarafından biraraya getirilmiş, düzenlenip redakte edilmiştir. Alt bölümlerin yazarları şu şekildedir: 1.0 Giriş (Levent Güngör, Hadiye Şirin), 1.1 İnmede beyin ödemi, KİBAS ve herniasyon: Tanımlar ve epidemiyoloji (Canan Togay Işııkay), 1.2 Akut iskemik inmede beyin ödeminin prognoza etkisi (Mustafa Gökçe), 1.3 İntraserebral kanamalarda beyin ödeminin prognoza etkisi (Ayça Özkul, Anıl Tanburoğlu), 2.1 Kafa içi basınç artışı sendromuna genel bakış ve fizyopatoloji (Nazire Afşar, Levent Güngör), 2.2 Akut iskemik inmede beyin ödemi tipleri ve fizyopatolojisi (Arda Yılmaz, Canan Togay Işııkay, Nazire Afşar), 2.2.1 Kan Beyin Bariyeri ve Nörovasküler Ünite (Müge Yemişçi, Gökçe Gürler), 2.2.2. İnter-endothelial sıkı bileşkeler (Yasemin Görsoy Özdemir), 2.2.3 Na⁺-K⁺-Cl⁻-Kotransporter 1 (NKCC1) ve beyin ödemi (Bijen Nazlıel, Mine Hayriye Sorgun), 2.2.4. Sur1-Trpm4 kanalları ve beyin ödemi (Murat Polat, Nilda Turgut, Levent Güngör), 2.2.5 Akuaporin kanallarının beyin ödemindeki rolü (Baki Doğan, Erdem Gürkaş, Levent Güngör), 2.2.6 Reperfüzyon ödeminin farklı yönleri (Ufuk Can, Özlem Aykaç), 2.3 İntraserebral kanamalarda perihematomal beyin ödemi (Zülfikar Arlier, Ülgen Yalaz Tekan), 3.1 İskemide herniasyon sendromları: Tipleri ve klinik bulgular (Kürşad Kutluk, Vedat Ali Yüreklı), 3.2 İskemide herniasyon sendromları: Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları (Bilgehan Atılğan Acar, Erdem Yaka), 3.3 Beyin ödemi tiplerinin radyolojik tanısı ve ayırıcı tanısı (Dilaver Kaya), 3.4.1. Transkranyal Doppler Sonografi (Ali Ünal), 3.4.2. Transkranyal B-mod görüntüleme (Mehmet Akif Topçuoğlu), 3.4.3 Optik sinir kılıf çapı ölçümü (Ayşe Güler, Hale Zeynep Batur Çağlayan), 3.5 KİBAS tanısında pupillometri ve diğer non-invazif yöntemler (Mehmet Yasir Pekteznel, Dilek Necioğlu Örken), 3.6. Kafa içi basınç invaziv monitörizasyonu (Hasan Hüseyin Kozak, Tuğçe Mengi), 4. İnmede Beyin Ödemi Tedavisi, 4.1 Genel ilkeler (Levent Güngör), 4.2. Sitotoksik beyin ödemi tedavisi (Şebnem Bıçakçı, Turgay Demir), 4.3 İyonik Ödem Tedavisi (Yasemin Dinç, Mustafa Bakar), 4.4 Vazojenik ödem tedavisi (Nilüfer Yeşilot, Fatma Birsen İnce), 4.5 Beyin ödeminde gelecekteki tedaviler (Özlem Kayım Yıldız, Recep Baydemir), 5.1 Osmoterapi (Belgin Koçer, Hadiye Şirin), 5.2 Osmoterapi monitörizasyonunda osmometri (Ethem Murat Arsava), 5.3 Kortikosteroidlerin beyin ödemi tedavisindeki yeri (Burcu Acar

Güngör ve ark.

Çinleti, Şerefur Öztürk), 5.4 KİBAS tedavisinde hiperventilasyon (Vesile Öztürk, Ezgi Sezer Eryıldız), 5.5 KİBAS tedavisinde terapötik hipotermi ve hedeflenmiş sıcaklık yönetimi (Derya Tatlısuluoğlu, Aysel Milanlıoğlu), 5.6 KİBAS tedavisinde eksternal ventriküler drenaj (Babür Dora, Hamza Gültekin), 5.7 KİBAS'ta sedasyon uygulamaları, 5.7.1 Propofol (Ayşe Bingöl, Nazan Duman), 5.7.2. Pentotal koması (Mehmet Uğur Çevik, Zehra Uysal Kocabaş), 6.1 Malign orta serebral arter enfarktında dekompresif cerrahi (Atilla Özcan Özdemir, Zehra Uysal), 6.2 İskemik inmede posterior dekompresyon (Semih Giray, Demet Funda Baş), 6.3 İntraserebral kanamalarda dekompresif kraniektomi (İpek Midi), 7.0 Sonsöz (Hadiye Şirin, Levent Güngör).

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.