

Nöroanesteziye Mannitolün Yeri

Yusuf Ünal, R. Şahin Yardım

Özet:

Mannitol kafa içi basıncının artmış olduğu klinik durumların yanı sıra, beyin cerrahi operasyonlarında osmotik diüretik olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Nöroanestezi uygulamalarında proflaktik olarak da kullanılabilen mannitolün bir çok yan etkisinin olduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle bu derlemede nöroanesteziye mannitolün kullanımı, etki mekanizması ve yan etkilerinin literatür eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlandı.

Anahtar kelimeler: mannitol, nöroanestezi, beyin cerrahisi

Sert ve kapalı bir hacim olan ve vertebral kanal ile bağlantısı bulunan kraniumda %88 beyin dokusu, %2-3'ü kan ve geri kalan %9-10'u beyin omurilik sıvısından (BOS) oluşan bu üç oluşum basınç ve volüm açısından bir dengede bulunurlar.¹⁻³ Bu oluşumlardan birisinin artması kafa içi basıncını (KİB) artırır ve diğerlerinden biri yada daha fazlası devreye girerek total volüm azaltılmaya, dolayısıyla da yüksek basınç düşürülmeye çalışılır.^{1,2} Bu kompanzasyon mekanizması yetersiz kalınca beyin kan akımında (BKA) meydana gelen azalmalarla olay kompanse edilmeye çalışılır.³ Eğer patolojik durum devam ederse BKA'daki azalma iskemi ile sonuçlanır. Bu kısır döngü içinde beyin daha da iskemik hale gelir, KİB daha da artarken BKA daha da azalır ve sonuçta nörolojik hasar yerleşir.²

Kafa içi basınç; normal bir erişkinde yatar pozisyondayken 5-15 mmHg olup, bu değer bebek ve çocuklarda daha düşüktür. Horizontal pozisyonda kranium ve spinal boşlukdaki basınçlar eşittir ve iki kompartman arasında bağlantı açık olduğunda lumbar subaraknoid basınç KİB'yi yansıtabilir. İntrakranial basınç 15-20 mmHg'yi aştığı zaman anormal kabul edilir. Basıncın 20 mmHg'nin üzerine çıktığı ve en az beş dakika devam ettiği durumlar yüksek KİB olarak yorumlanır.^{3,4,5} Kırk mmHg dan daha yüksek ve 4 saatten daha uzun süreli KİB artışının fatal olduğu kabul edilmektedir.² Beyin cerrahisi uygulamalarında normalde dura açıldığı zaman KİB sıfıra düşer. Ancak dura açıldığında KİB hala yüksek ise beyin duranın insizyon yerinden herniye olur. Beyin ödemi genelde bir nöropatolojik olaya eşlik eder ve beyin su

içerisinde artma olarak tanımlanır. Düşük derecede beyin ödemi varlığında bile, ekartör altında kalan beyin dokusunda artan basınç nedeni ile travma ve iskemi gelişebilir.^{6,7} Bu gibi olasılıklardan kaçınabilmek için, öncelikle bazı önlemlerin alınması, eğer bu önlemler KİB'yi düşürmede yetersiz kalırsa ilaç ve cerrahi yöntemlere geçilmesi gerekir.^{4,7} Kafa içi basıncını yükselten nedenler genellikle tek olmayıp, birkaç neden bir arada bulunabilir. Dolayısı ile çeşitli tedavi yöntemlerini aynı zamanda uygulamak gerekebilir. Mannitol veya hiperosmolar tedavi, kafa içi basıncını azaltmaya yönelik tedavi hiyerarşisi içerisinde yer alan bir yöntemdir. Bu derlemede nöroanestezi uygulamalarında kullanılan mannitolün endikasyonu, etki mekanizması, dozu ve yan etkileri yönünden irdelenmesi amaçlandı.

Mannitol

Hipertonik ve hiperosmolar (% 20 solüsyon= 1280 mosm kg⁻¹) bir ajan olan mannitolün molekül ağırlığı 182 dalton olup, 6 karbonlu bir şeker bileşimidir. Mannitol 1940'larda glomerüler filtrasyonun hızını (GFR) ölçmek için kullanılmış, 1962'de ise KİB'yi azaltıcı etkisinin en az hipertonik üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroanesteziye kullanımı yaygınlaşmıştır.⁸ Mannitol özellikle soğuk ortamlarda kristalleşme özelliğine sahip olduğundan filtre içeren setlerle uygulanması kristallerin infüzyonunu önleyecektir. Farmakolojik olarak büyük oranda inert olup, metabolize olmadan vücuttan primer olarak renal atılım ile uzaklaştırılır.⁹⁻¹¹ Mannitol gibi renal geri emilmeyen maddeler suyun geri emilimini de engelleyerek osmotik diürez yapar. Bu etki böbreklerin proksimal tübüllerinde gerçekleşir ancak bu etki sadece su için olmaz;

Yazışma Adresi: Dr. Yusuf Ünal
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji AD, ANKARA

elektrolitler (Na, K, Cl, P, Ca, Mg), üre ve ürik asitin geri emilimi de bozulur.

Mannitol, sıklıkla akut oligürük renal yetmezliğin önlenmesi ve tanısında, akut beyin ödemi ve akut glokomda osmotik diüretik olarak kullanılır. Nöroşürji ve nöroanesteziye ise sıklıkla kafa travması geçirmiş hastalarda veya beyin cerrahi operasyonlarında, KİB'yi veya beyin ödemi azaltmak, beyin iskemisini düzeltmek, herniasyonu önleyebilmek ve cerrahi sahanın daha iyi görünür hale gelmesini sağlamak için kullanılır.¹²⁻¹⁶

Mannitolün KİB'yi Düşürücü Etkisini Açıklayabilecek Olası Mekanizmalar Şöyledir

1. BOS yapımını azaltıp, reabsorbsiyonunu artırıp, intraventriküler volümü azaltarak¹³⁻¹⁶
2. Ekstravasküler aralıktan intravasküler aralığa su çekerek beyin su içeriğini azaltıp, beyin doku volümünü azaltarak¹³⁻¹⁵
3. Kan viskozitesinin azalmasıyla vazokonstriksiyon oluşturup, beyin kan volümünü azaltarak^{4,8,13,17,18}
4. Beyin arter ve venlerindeki vasküler basıncı değiştirerek^{14,18}
5. Hemodinamik açıdan vazodilatatör bir ajan olduğundan BKA'da otoregülasyonla hem direkt hem de indirekt değişikliğe yol açarak^{14,18,19}

Mannitolün osmotik gradient oluşturabilmesi için kan beyin bariyerinin (KBB) intakt olması gereklidir. Eğer beyin dokusunda küçük lokalize bir bölgede KBB bozulsa bile, buradan uzaktaki sağlam KBB ödem sıvısının azalmasına ve KİB'nin düşmesine yardımcı olabilmektedir. Kafa travmalı olgularda otoregülasyonun sağlam olduğu durumda mannitolün KİB'yi düşürdüğü, otoregülasyonun bozuk olduğu durumda KİB'de az bir düşüşe neden olduğu belirtilmektedir.¹⁹

Mannitolün verilmiş hızı da oldukça önemlidir ve 10-15 dakikadan daha kısa sürede verilmesi önerilmemektedir.¹ Mannitolün hızlı verilmesi sonucunda ortalama arteryel basınçta (OAB) %7 lik bir düşme olduğu,^{20,21} başka bir çalışmada ise klinik dozlarda %25 mannitolün verilmiş hızı ve dozuna göre OAB'de %23, total periferik dirençte ise % 38 azalma yaptığı gösterilmiştir ve neden olarak da hiperosmotik solusyonların iskelet kaslarında yaptığı vazodilatasyon ileri sürülmüştür.²² Domaingue ve ark ise²³ 1gr kg⁻¹ dozunda mannitolü önce 50 mL dak⁻¹ hızda 2 dakika verip, major kardiovasküler değişiklik görülmez ise 15-20 saniye içinde 60-80 mL dak⁻¹ hızla vermeye devam ettiklerinde hipotansiyon

gözlemişler ve infüzyon hızını yavaşlattıklarında ise kan basıncının normale döndüğünü saptamışlardır.

Mannitolün dozu 0.25-1 gr kg⁻¹ arasında değişir ve 2 gr kg⁻¹ dan yüksek dozları önerilmez.^{1,6} İnfüzyon şeklinde verilecek ise sürenin 15 dakikadan daha uzun olması önerilmektedir.²²⁻²⁴ Ancak yüksek dozda mannitol KİB'de üniform bir düşüş sağlamayacağı gibi, intravasküler ve kardiyak yüklenmeye, elektrolit ve asit baz bozukluğunun yanısıra, pontin hemoraji ve myelin bozulmasına neden olabilir.¹ Ayrıca yine yüksek dozlarda kullanıldığında KBB'yi bozarak ya da bozulmuş olan KBB'yi geçerek beyinde konsantrasyon gradienti oluşturup, KİB'de rebound artışa yol açabileceği belirtilmektedir.^{1,4,9}

Marshall ve ark²⁵ 0.25 gr kg⁻¹ dozda mannitol kullanımının daha yüksek dozlarda mannitol kullanımı ile KİB düşürmede aynı etkiye sahip olduğunu, KİB düşürmek için serum osmolaritesindeki 10 mosm bir artışın yeterli olabileceğini vurgulamaktadırlar.

Mannitol kullanımı serum ozmolaritesi ile sınırlandırılmalı, ozmolaritenin 315-320 mosm kg⁻¹ veya daha altı olmasına dikkat edilmelidir.⁹ Mannitol her intrakraniyal girişimde "profilaktik" olarak kullanılmamalı, mümkünse KİB ölçülüp yüksek bulunursa, acil herniasyona giden olgularda ya da duranın gergin olduğu, cerrahın da bunu desteklediği durumlarda verilmelidir.⁹

Mannitolün etkinliğini açıklayabilmek amacıyla yapılan çalışmalarda fikir birliği olmamakla beraber 1-2 gr kg⁻¹ mannitolün iv verilmesiyle KİB de birkaç dakika süren bir artışı takiben 30 dk-6 saat süreyle düşüş gözlemlendiği gösterilmiştir.^{16,17,26} KİB'deki bu artışın, infüzyon yapılan mannitol volümüne bağlı olarak beyin kan volümünün artması ve mannitolün beyin damarlarındaki doğrudan genişletici etkisinden kaynaklandığı; takiben görülen KİB'deki düşüşün ise, hematokrit ve kan viskozitesindeki azalmadan kaynaklanan vazokonstriksiyon veya BOS volümünün azalmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir.^{17,18,26} Otuz dk ile 6 saat arasındaki geç dönem etkiden ise plazma ve parankim hücreler arasında gelişen osmotik basınç farkı sorumlu tutulmaktadır.

Mc.Graw ve ark²⁷ kafa travmalı hastalarda KİB değerinin 10 dakika süreyle 25 mmHg civarında seyrettiği durumları mannitol kullanımı için endikasyon kabul etmişlerdir. Araştırmacılar kafa travmalarında mannitol uygulanması için 22 mmHg lık KİB değerini eşik değer olarak kabul ettiklerini vurgulamışlardır. Pediatrik kafa travmalı hastalarda ise KİB'yi 20 mmHg altında tutacak tedavi uygulanması önerilmektedir.²⁸ Ancak kapalı kafa travması için öngörülen bu

Tablo 1: Hiperosmolar tedavideki önerilen laboratuvar monitorizasyonu⁽²⁸⁾

Sıklık	Önerilen
Her 2-4 saat	Serum Na ve serum osmolalite
Her 4-6 saat	Kan gazı analizi, elektrolitler
Her 6-12 saat	Hemoglobin/Htc, Protrombin zamanı (PT) / Parsiyel tromboplastin zamanı (PTT), trombosit sayısı

basınç değeri mannitol için eşik değer olarak kabul edilmesine rağmen cerrahi şartlar için bu değer yüksek kabul edilebilir. Çünkü derin yerleşimli lezyonlarda yada vasküler anomalilerde cerrahi rezeksiyonun rahat yapılabilmesi için beyin ekartör ile traksiyonu rutin bir uygulamadır. Gergin bir beyin dokusunun ekartasyonu ile ekartör altında kalan bölgelerde basınç iskemisi oluşmaması için beyin gevşek olması tercih edilmektedir. Kafa içi basıncın yüksek olduğu cerrahi öncesinde bilinen ve KİB yüksekliğine ait klinik bulguları olan olgularda kemik flep kaldırılmadan önce 0.5-1.0 gr kg⁻¹ dozda mannitol verilmesi önerilmektedir.^{3,7}

Beyin ödeminin azaltılmasında mannitol kullanımının yararı büyüktür. Mannitol vazojenik ve interstisyel ödemden kaynaklanan ödem sıvısını azaltmada daha etkin olmasına karşın, intrasellüler sitotoksik ödem sıvısını azaltmadaki rolü hala tartışmalıdır.²⁹ Tek veya muhtelif dozda mannitol uygulamasının geç etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, mannitol infüzyonundan sonra beyin dokusunda mannitolün birikebildiğini ve bu birikimin travmatize ve ödemli beyinde daha fazla olabileceği gösterilmiştir.⁸ Dolayısı ile KİB'de rebound artış olabileceği, bu nedenle tekrarlanan doz uygulamasında dozun düşük tutulması ve bolus uygulamalarda da etkiyi oluşturabilecek en düşük doz önerilmektedir.^{26,29}

Muizelaar ve ark¹⁸ tarafından yapılan çalışmada mannitol infüzyonundan sonra damarlarda oluşan vazokonstriksiyonun kandaki viskozite değişiklikleri ile paralel seyrettiği saptanmıştır. Araştırmacılar mannitol verilmesinden sonra üriner yolla olan sıvı kayıplarını yerine koymadıklarında çalışmanın sonunda kan viskozitesini başlangıç değerinden daha yüksek bulmuşlardır. Bunun doğal sonucu olarak da arterlerde geç dönemde vazodilatasyon tesbit etmişlerdir. KİB'yi düşürmek için mannitol kullanılıp beraberinde sıvı kısıtlaması uygulanan protokoller; kan viskozitesinde artışa, serebral vazodilatasyona, serebral kan volümünde artışa ve sonuçta KİB yükselmesine yol açabilecektir (rebound fenomeni). Bu nedenle mannitol tedavisi

süresince kan viskozitesinin ölçümlerinin yanısıra hematokrit (Htc) düzeylerinin sık sık kontrol edilmesi tedaviye ve defisitlerin düzeltilmesine yol gösterici olabilecektir. Mannitol yada hiperosmolar tedavi uygulanımı sırasında önerilen laboratuvar monitorizasyonuna yönelik yayınlanmış bir kılavuz olmamakla beraber, Tablo 1'de kullanılacak kriterler verilmiştir. Bu monitorizasyon ile serum osmolalitesi ve elektrolit dengesi yakın takip edilerek tedavide yol gösterici olacaktır.

Mannitolün güçlü diüretik özelliğinden dolayı intravasküler hacimde azalma ve hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyona bağlı sekonder iskemik hasar gelişebileceğinden hipovolemiden kaçınacak sıvı replasmanı yapılmalıdır.²⁸ Mayi kısıtlaması ile birlikte uzun süre mannitol kullanılması elektrolit kaybı ve hiperosmolalite ile sonuçlanabilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalardan birisinde, Manninen ve ark³⁰ hastalardan bir gruba 1 gr kg⁻¹, diğerine 2 gr kg⁻¹ mannitol vermişler; her iki grupta da, serum Na⁺ ve HCO₃⁻ konsantrasyonlarında belirgin azalma ve serum osmolalitesinde artış gözlemlenmiştir. Serum potasyum düzeyinde ise, düşük doz mannitol uygulaması sırasında hafif bir azalma, yüksek dozda ise önemli artış olduğu saptanmıştır. Ravussin ve ark²¹ gönüllülerde 1gr kg⁻¹ mannitol vererek yaptıkları çalışmada, infüzyondan 2 dakika sonra potasyum düzeyinde belirgin azalma, fakat 37 dakika sonra 0.6 mmol L⁻¹ düzeyinde bir artış gözlemlenmiştir. Donato ve ark¹⁷ yaptıkları deneysel çalışma ile mannitol dozuna bağlı olarak, serum potasyum düzeyinde %11-25 oranında bir artış saptamışlardır. Serum potasyum düzeyindeki bu artışın, solvent madde veya plazma osmolalitesindeki artışa bağlı olarak hemolizden kaynaklanabileceği belirtilmiştir.³¹

Mannitol kullanımında idrar çıkışının gözlenmesi ve normovoleminin idamesinin sağlanması için mutlaka idrar sondası bulunmalıdır. Mannitolün maksimal etki gösterebilmesi için hastaların normovolemik olması gerektiği, hipovolemik hastalarda ve serum osmolalitesi 320 mosm dL⁻¹ den yüksek olanlarda intrakranial olarak küçük bir etkiye sahip olduğu belirtilmektedir.²⁶ Serum osmolalite

düzeinin 330-340 mosm dL⁻¹ aştığı zaman böbreklerde ve diğer organlarda zedelenme olabildiği, beyin cerrahi hastalarının kortikosteroid kullanımına sekonder hiperglisemi, dehidratasyon veya gastrointestinal sistem kanamasına sekonder BUN artışı gibi sebeplerle osmolarite artışına meyilli oldukları bilindiğinden bu hastalara laboratuvar tetkikler yapılmaksızın mannitol verilmemesinin uygun olacağı belirtilmektedir.^{10,11,26}

Kanamaş anevrizma olgularında ve kafa travmalarında otoregölasyonun nörolojik durum ile ilişkili olduğu, subaraknoid kanama (SAK) sonrası nörolojik durum ne kadar kötü ise otoregölasyonun ve CO₂ reaktivitesinin de o kadar bozulmuş olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^{32,33} Özellikle anevrizma olguları için mannitolün dura açılmadan yada cerrahi başlangıcı ile verilmesinin, anevrizma duvarındaki transmural basıncı artıracığından relatif olarak kontrendike sayıldığı göz önüne alınırsa zamanlamanın dikkatli yapılması gerekir. Vasküler lezyonu olan olgularda (anevrizma, arterio-venöz malformasyon) kemik flep kaldırılmadan önce mannitol verilmesi tavsiye edilmemektedir. Böyle bir durumda mannitol velirse KİB'de düşmeye neden olup damar duvarında oluşan transmural gradienti (transmural basınç=Ortalama Arteriyel Basınç-KİB) artırarak perforasyon ihtimalini artırdığı kabul edilmektedir.^{32,33} Diğer yandan intrakranial kanamanın söz konusu olduğu vakalarda, mannitol sonrası beyin dokusunun büzülmesi sonucu hematoma genişlemesi söz konusu olabilir. Yaşlı hastalarda beyinin aniden büzülmesi, sagittal sinüse giren frajil venin rüptürüne yol açarak subdural hematoma neden olabilmekte ya da hematoma daha da büyülebilmektedir.³⁴

Kafa içi basıncı yüksek ve beraberinde konjestif kalp yetmezliği gibi hemodinamik yüklenmeyi tolere edemeyecek olan hastalarda mannitol kullanılmaması, furosemid'in tercih edilmesi gerektiği belirtilmektedir.³⁵ Mannitol ve furosemid kombine kullanımı sadece mannitol kullanımına göre daha etkili bulunmuştur; ancak KİB ve beyin kütesini daha fazla düşürürken derin hipovolemilere ve sıvı-elektrolit dengesizliğine neden olduğu belirtilmektedir.³ Schettini ve ark¹¹ 1.4 gr kg⁻¹ mannitol ve 1.4 gr kg⁻¹ mannitol + 0.3 mg kg⁻¹ furosemid kombinasyonunun intrakranial girişimlerde karşılaştırılmasında; furosemid+mannitolün yalnız mannitol kullanımından daha fazla hiponatremi, hipokloremi, hipokalemi ve hiperozmolariteye neden olduğunu gözlemişlerdir. Postoperatuar erken dönemde

furosemid kullanılan bazı hastalarda letarjik tablo gözlemişler ve buna hiponatremi, hipokloremi ve osmotik gradientdeki değişimin neden olabileceğini; Na⁺ ve Cl⁻ defisitinin replase edildiği zaman bilinç düzeyinin dramatik olarak düzeldiğini belirtmişlerdir.

Berry ve ark.³⁶ kronik böbrek yetmezliği olan 2 olguda mannitol kullanımı sonrası hiponatremi geliştiğini bildirmişlerdir. Eğer renal fonksiyon çok az veya hiç yoksa mannitol klirensi sağlanamadığı için suyun ekstraselüler alana osmotik hareketi ile hiponatremi gelişeceğini belirtmektedirler. Ayrıca mannitolün böbrek yetmezliğini hızlandırdığı da gösterilmiştir.³⁷ Kurnik ve ark³⁸ mannitol uygulaması ile plazma osmolaritesindeki artışın atrial natriüretik peptid (ANP) salınımını stimüle ettiğini, bunun da mannitol sonrası oluşan hiponatremiye yol açtığını göstermişlerdir. Cottrell ve ark³⁹ ise, intravasküler alan artışının mannitolün böbreklerden atılımından hızlı olduğu durumlarda volümdeki bu artışın KİB'yi artıracığını, bu nedenle diürezin geciktiği ve KİB'si yüksek olan hastalarda mannitol yerine furosemid kullanılabileceğini vurgulamışlardır.

Kafa içi basıncını osmotik olarak düşürmek için mannitolden başka, hipertonic salin solusyonları da kullanılabilir.^{4,40} Qureshi ve ark⁴⁰ deneysel kafa içi hemorajilerde mannitol ve hipertonic salin solusyonlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; Hipertonic salin solusyonlarının %3 ve %23.4'lük formlarının intrakranial hipertansiyonlarda mannitol kadar etkili olduğunu gözlemişlerdir. Akut KİB düşürmede en etkili %23.4 hipertonic salin solusyonu gözlenirken, %3 lük solüsyon ile en uzun etki elde edildiğini belirtmişlerdir.

Sonuç olarak; intrakranial cerrahi sırasında, kafa içi basıncının rutin ölçümü genellikle mümkün olamamaktadır. Bu nedenle klinik uygulamada anestezi yöntemi ve hasta takibi özellikle önemlidir. Ameliyat öncesi KİB'nin yüksek olduğu düşünülüyorsa mannitolün cerrahi başlamadan önce proflaktik kullanılmasına gerek olmayabileceği, ancak beyin yeterince rahatlamadığı ve cerrahi koşulların yeterince oluşmadığı zamanlarda mannitolün kullanılabilmesi gerektiği kanısındayız.

Mannitol In Neuroanesthesia

Abstract:

Mannitol is widely used either in patients with elevated ICP or patients undergoing neurosurgical procedures as an osmotic diuretic agent. Various side effects of mannitol, which is also used as a proflactic agent during neuroanesthesia practice, should be

kept in mind. Therefore, the aim of this review is investigation of the mechanism of mannitol action and side effects of mannitol administration, in the neuroanesthesia with the support of the literature.

Key Words: mannitol, neuroanesthesia, neurosurgery

Kaynaklar

- Alphin RS, Gravenstein N. Fluid Management of The Neurosurgical Patient. In: Cuchiara RF, Black S, Michenfelder JD, eds. Clinical Neuroanesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1998; 229-247.
- Frost EAM. Anaesthesia for Neurosurgery. In: Nunn, Utting, Brown, eds. General Anesthesia 5th ed. Butterworth international editions, Inc. London, 1989; 911-929.
- Sulek CA. Intracranial Pressure. In: Cuchiara RF, Black S, Michenfelder JD, eds. Clinical Neuroanesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1998; 73-124
- Progaccio F, Stocchetti N, Citerio G, Berardino M, Beretta L, Della Corte F, D'avella D, Brambilla GL, Deflini R, Servadei F, Tomei G: Guidelines for the treatment of adults with severe head trauma (part I, part II). J Neurosurgical Sciences 2000; 44: 1-18.
- Wothley LIG, Cooper DJ, Jones N: Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. J Neurosurg 1988; 68: 478-481.
- Drummond JC, Patel PM. Cerebral Physiology and the Effects of Anesthetics and Techniques. In: Miller RD ed. Anesthesia 5th ed. Churchill-Livingstone, Inc. Philadelphia 2000, 695-733.
- Black S, Cuchiara RF. Tumor Surgery In: Cuchiara RF, Black S, Michenfelder JD, eds. Clinical Neuroanesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1998; 343-365.
- Kaufman AM, Cardosa ER: Aggregation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. J Neurosurgery 1992; 77: 584-589.
- Nau R: Osmotherapy for elevated intracranial pressure. Clin Pharmacokin 2000; 38: 23-40.
- Lang F: Osmotic diuresis. Renal Physiology 1987; 10:160-173.
- Schettini A, Stahurski B, Young HF: Osmotic and osmotic-loop diuresis in brain surgery. J Neurosurg 1982; 56: 679-684.
- Lehman LB. Intracranial pressure monitoring and treatment: A contemporary view. Ann of Emerg Med 1990; 19: 295-303.
- Silver P, Nimkoff L, Siddigi Z, Estrada R, Sagy M: The effect of mannitol on intracranial pressure in relation to serum osmolality in a cat model of cerebral edema. Intensive Care Med 1996; 22: 434-438.
- Ravussin P, Abou-Madi M, Archer D, Chiolero R, Freeman J, Trop D, De Tribolet N: Changes in CSF pressure after mannitol in patients with and without elevated CSF pressure. J Neurosurg 1988; 69: 869-876.
- Nath F, Galbraith S: The effect of mannitol on cerebral white matter content. J Neurosurg 1986; 65: 41-43.
- Artru AA. Cerebrospinal Fluid Dynamics In: Cuchiara RF, Black S, Michenfelder JD, eds. Clinical Neuroanesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1998; 41-72.
- Donato T, Shapiro Y, Artru AA, Powers K: Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. Anesth Analg 1994; 78: 58-66.
- Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. J Neurosurgery 59: 1983; 822-828.
- Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP: Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. J Neurosurg 1984; 61: 700-706.
- Ravussin P, Archer DP, Meyer E, Abou-Madi M, Yamamoto L, Trop D: The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs. Can Anaesth Soc J 1985; 32: 506-515.
- Ravussin P, Archer DP, Tyler JL, Meyer E, Abou-Madi M, Diksic M, Yamamoto L, Trop D: Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume. J Neurosurgery 1986; 64:104-113.
- Cote CJ, Greenhow DE, Marshall BE: The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. Anesthesiology 1979; 50: 30-35.
- Domaingue CM, Nye DH: Hypotensive effect of mannitol administered rapidly. Anaesth Intens Care 1985;13: 134-136.
- Smith HP, Kelly DL, McWhorter JM, Armstrong D, Johnson R, Transou C, Howard G: Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. J Neurosurg 1986; 65: 820-824.
- Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, Shapiro HM: Mannitol dose requirements in brain-injured patients. J Neurosurgery 1978; 48: 169-172.
- Atkinson JLD, Faust RJ. Central Nervous System Trauma. In: Cuchiara RF, Black S, Michenfelder JD, eds. Clinical Neuroanesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1998; 539-556.
- McGraw P, Howard G: Effect of mannitol on increased intracranial pressure. Neurosurgery 1983;13: 269-271.
- Knapp J M: Hyperosmolar Therapy in the treatment of severe head injury in children –

- mannitol and hypertonic saline. AACN Clinical Issues 2005; 16: 199-211.
29. Ambuhl PM, Ballmer PE, Krahenbühl S, Kapf R: Quantification and predictors of plasma volume expansion from mannitol treatment. Intensive Care Med 1997; 23: 1159-1164.
 30. Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, Brown SC: The effect of high dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. Can J Anaesth 1987; 34: 442-446.
 31. Hirota K, Hara T, Hosoi S, Sasaki Y, Hara Y, Adachi T: Two cases of hyperkalemia after administration of hypertonic mannitol during craniotomy. J Anesth 2005; 19: 75-77.
 32. Black S, Sulek CA, Day AL. Cerebral Aneurysm and Arteriovenous Malformation. In. Cuchiara RF, Black S, Michenfelder JD, eds. Clinical Neuroanesthesia 2nd ed. Churchill Livingstone, Inc. New York, 1998; 265-318
 33. Dangor AA, Lam AM: Anesthesia for cerebral aneurysm surgery. Neurosurgery Clinics of North America 1998; 9: 647-659.
 34. Hartle R, Bardt TF, Kiening KL, Sarrafzadeh AS, Schneider GH, Unterberg AW: Mannitol decreases ICP but does not improve brain-tissue pO₂ in severely head-injured patients with intracranial hypertension. Acta Neurochirurgica (suppl) 1997; 70: 40-42.
 35. Drummond JC, Patel PM. Neurosurgical Anesthesia In. Miller RD ed. Anesthesia. 5th ed. Churchill- Livingstone, Inc. Philedelphia, 2000; 1895-1933.
 36. Berry AJ, Peterson ML: Hyponatremia after mannitol administration in the presence of renal failure. Anesth Analg 1981; 60: 165-167.
 37. Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P: Mannitol-induced acute renal failure. Medicine 1990; 69: 153-159.
 38. Kurnik BRC, Weisberg LS, Askenase AD, Kurnik PB: Mannitol stimulates atrial natriuretic peptide release in humans. American J Kidney Disease 1991; 17: 62-68.
 39. Cottrell JE, Robustelli A, Post K, Turndorf H: Furosemide and mannitol induced changes in intracranial pressure and serum osmolality and electrolytes. Anesthesiolog 1977; 47: 28-30.
 40. Qureshi AI, Wilson DA, Traystam RJ: Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: Comparison between mannitol and hypertonic saline. Neurosurgery 1999; 44: 1055-1064.