NÖROLOJİK YOĞUN BAKIM TEMEL KİTABI

Editörler
Prof. Dr Hadiye Şirin
Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu

NÖROLOJİK YOĞUN BAKIM TEMEL KİTABI

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz.

Creative Commons Attribution - Non Commercial 4.0 (CC BY - NC 4.0) ticari olmayan amaçlar için, makalelerin dağıtımlarına veya kopyalanmalarına, ortak bir çalışma içinde kullanılmalarına, makalenin değiştirilmemesi ve kaynak gösterilmesi koşuluyla izin verir.

Bu eser Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Ankara - 2022

ISBN: 978-605-73097-4-7

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 9

1. Baskı

YAYINCI:

Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Örnek Mah., Dr. Suphi Ezgi Sok., Saray Apt., No: 11, D: 6, 34704 Ataşehir, İstanbul

Tel: +90 216 317 41 14

e-posta *(e-mail)*: info@baycinartibbiyayincilik.com

Yayıncı Sertifika No: 52284

BASKI:

EMSAL Matbaa Tanıtım Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti.

Bahçekapı Mah., 2477 Sokak, No: 6, Etimesgut, Ankara

Tel : +90 312-278 82 00 - Faks: +90 312-278 82 30

Etimesgut V.D.: 3340992742

Sertifika no: 46753

Basım tarihi: Aralık 2022

Baskı adedi: 1000

Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

ÖNSÖZ

Değerli okuyucu,

Son çeyrek asır için nörolojik yoğun bakım yeni hasta izleme, teşhis ve tedavi yetenek ve imkânlarının geliştirilmesi ile nörolojinin bir alt uzmanlığı olarak büyümüş ve olgunlaşmıştır. Nörolojik yoğun bakım veya kısaca nöroyoğun bakımın amacı hem nörolojik hem de vital ve hedef organ fonksiyonunun etkili takibi yardımıyla akut tedavi ve uygun müdahaleleri hızla ve zamanında sunmaktır. Ağır nörolojik hastaların uzmanı tarafından yönetimi genel olarak "ölüm" ve "kalım" ya da "normal yaşama yeniden kavuşma" veya "ölene kadar sakatlık" arasındaki çizgiyi çizer.

Nöroyoğun bakım nörovasküler hastalıklar, ağır nöromusküler hastalıklar, refrakter nöbet ve status epileptikus, bilinç değişiklikleri ve koma yanı sıra yoğun bakım gerektiren nöroimmünolojik hastalıklar, nörotravmalar, nöroonkolojik hastalıklar, enfeksiyonlar gibi çok çeşitli nörolojik hastalıkların çağdaş ve etkili yönetimi için gerekli olan tıbbi bilgi ve teknik becerilerin yatak başında uygulanması disiplinidir. Ayrıca sistemik hastalıkların nörolojik semptom ve komplikasyonları nöroyoğun bakımın ilgi alanı içinde yer alır. Beyin ölümü, glisemi sodyum ve diğer elektrolitlerin disregülasyonu, beslenme, sedasyon, ağrı yönetimi, nöromonitörizasyon ve ventilasyon stratejileri de kapsamdadır. Yani, bu elinizdeki kitapta nöroyoğun bakımın temel ve kritik konularının en güncel halini kısa ve öz olarak bulacaksınız. Sadece nörolojik yoğun bakım uzmanı olanların değil tüm nörologların ihtiyacı olan günlük pratikte karşılaşılan cümle soru ve durumlara ilişkin berrak ve somut bilgi daha doğrusu çözümler bu kitapta.

Bu kitapta "Nörolojik yoğun bakım ünitelerinin kurulması ve organizasyonu", "Nörokritik hastalıklar" ve "Genel yoğun bakım yönetim ve protokolleri" olarak 3 bölüm halinde 29 başlık var. Nörokritik hastalıklar bilinç değişikliği ve koma; intrakraniyal basınç artışı; inme; epilepsi; sinir sistemi enfeksiyonları; metabolik ensefalopatiler; hipoksik serebral hasar; kafa ve spinal travma; nörotoksikoloji; nöromusküler hastalıklar ve inflamatuvar; onkolojik ve nutrisyonel serebrospinal hastalıklar yanı sıra gebelik ve lohusalıkta görülen nörokritik hastalıklar ve postoperatif ve girişimsel nöroloji işlemleri sonrası hasta takibi gibi özel konular ile beyin ölümü ve donör bakımı ikinci bölümde ele alınmıştır. Yoğun bakımın genel ilke ve konularının ele alındığı üçüncü bölümde havayolu yönetimi; mekanik ventilasyona başlama ve ayrılma; hemodinamik monitörizasyon; nörolojik görüntüleme ve monitörizasyon; ateş; enfeksiyon ve sepsis yönetimi; sedasyon ve analjezi; glisemi yönetimi; tromboemboli ve stres ülser profilaksisi; nütrisyon; nörorehabilitasyon ve nörolojik yoğun bakımda bilinmesi gereken ilaçlar tartışılmıştır.

Bu zengin ve bilimsel içerikli ama pratik ve verimli kitap ciddi ve yaşamı tehdit eden nörolojik hastalıkları olanların yatak başı bakımı için her daim yardımcınız ve rehberiniz olacaktır.

Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu
Editör

Prof. Dr. Hadiye Şirin
Editör

Yazar İndeksi

A. Özcan Özdemir, Prof. Dr.
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Ali Çayır, Uzm. Dr.
Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir

Ayşe Güler, Doç. Dr.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İzmir

Bijen Nazlıel, Prof. Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Burcu Acar Çinleti, Uzm. Dr.
Demokrasi Üniversitesi, İzmir

Canan Togay Işıkay, Prof. Dr.
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Cansu Uzunoğlu, Uzm. Dr.
Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Çağla Erdoğan, Uzm. Dr.
Pamukkale Üniversitesi, Denizli

Derya Tatlısuluoğlu, Uzm. Dr.
Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, İstanbul

E. Murat Arsava, Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültes, Ankara

Erdem Yaka, Prof. Dr.
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Ersel Gülsunar, Uzm. Dr.
Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Ezgi Sezer Eryıldız, Uzm. Dr.
Manisa Şehir Hastanesi, Manisa

Fatma Altuntaş Kaya, Uzm. Dr.
Ordu Devlet Hastanesi, Ordu

Fatma Ger Akarsu, Uzm. Dr.
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Fergane Memmedova, Uzm. Dr.
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Hadiye Şirin, Prof. Dr.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Hamza Gültekin, Uzm. Dr.
Şırnak Devlet Hastanesi, Şırnak

İrfan Kenan, Uzm. Dr.
Ankara Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

İzlem Evren Sivaslı, Uzm. Dr.
Mardin Devlet Hastanesi, Mardin

Kayıhan Uluç, Prof. Dr.
Acıbadem Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Levent Güngör, Prof. Dr.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun

Leyla Döşlü, Uzm. Dr.
Aydın Devlet Hastanesi, Aydın

Lütfiye Gülçin Koç Yamanyar, Uzm. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Mehmet Akif Topçuoğlu, Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Mehmet Yasir Pektezel, Doç. Dr.
Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş

Murat Terzi, Prof. Dr.
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Mustafa Eser, Uzm. Dr.
Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Mustafa Gökçe, Prof.Dr.
Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kahramanmaraş

Nazan Yaman, Uzm. Dr.
Sbü Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Neşe Dericioğlu, Prof. Dr.
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Özkan Özmuk, Uzm. Dr.
İzmir Bozyaka Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Özlem Aykaç, Dr. Öğr. Üyesi
Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Rümeysa Çetinkaya, Uzm. Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Seçil Özercan, Uzm. Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Semra Sevingil, Uzm. Dr.
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Tamer Bayram, Uzm. Dr.
Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Tuğçe Mengi, Uzm. Dr.
Niğde Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Niğde

Tülay Güler, Uzm. Dr.
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Ülgen Yalaz Tekan, Uzm. Dr.
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul

Vesile Öztürk, Prof. Dr.
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Zaur Mehdiyev, Uzm. Dr.
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Zehra Bozdoğan Şenel, Uzm. Dr.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Zehra Uysal Kocabaş, Uzm. Dr.
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Bölüm 1

Nörolojik Yoğun Bakım Ünitelerinin Kurulması Ve Organizasyonu
Zaur Mehdiyev, Hadiye Şirin **3**

Bölüm 2: Nörokritik Hastalıklar

Bilinç Değişikliği ve Koma
Zehra Uysal Kocabaş, Ayşe Güler **11**
İntrakraniyal Basınç Artışı
Fatma Ger Akarsu, Levent Güngör **23**
Sinir Sistemi Enfeksiyonları
Ezgi Sezer Eryıldız, Vesile Öztürk **35**
Metabolik Ensefalopatiler
Cansu Uzunoğlu; Mehmet Akif Topçuoğlu **47**
Hipoksik İskemik Beyin Hasarı ve Hipotermi Tedavisi
Derya Tatlısuluoğlu, Mehmet Akif Topçuoğlu **57**
Nöromusküler Hastalıklar
Tülay Güler, Kayıhan Uluç **61**
Epilepsi
Fergane Memmedova, Neşe Dericioğlu **73**
İnme
Mehmet Yasir Pektezel, A Özcan Özdemir **83**
Kafa Travması ve Spinal Travma
İzlem Evren Sivasli, Erdem Yaka **97**
Santral Sinir Sistemi Toksikolojisi
Tuğçe Mengi, İrfan Kenan, Canan Togay Işikay **117**
Alkol İntoksikasyonlari ve Geri Çekilme Sendromları
Seçil Özercan, Mehmet Akif Topçuoğlu **127**
Sinir Sisteminin Nütrisyonel Hastalıkları
Rümeysa Çetinkaya, E. Murat Arsava **133**
Merkezi Sinir Sisteminin İnflamatuvar Hastalıkları
Leyla Döşlü, Murat Terzi **139**
Nöroonkolojik Hastalıklar
Çağla Erdoğan, E. Murat Arsava **155**
Gebelik ve Lohusalıkta Nörokritik Hastalıklar
Ülgen Yalaz Tekan, Bijen Nazliel **167**
Postoperatif ve Girişimsel Nöroloji Sonrası Bakım
Özlem Aykaç, A Özcan Özdemir **179**
Beyin Ölümü ve Donör Bakımı
Tuğçe Mengi, Hadiye Şirin **189**

Bölüm 3: Genel Yoğun Bakım Yönetim ve Protokolleri

Solunum Yetmezliği, Havayolu Yönetimi, Mekanik Ventilasyon ve weaning
Özkan Özmuk, Erdem Yaka **203**
Hemodinamik Monitörizasyon ve Yönetim
Zehra Bozdoğan Şenel, Ayşe Güler **213**
Nörolojik Görüntüleme ve Monitörizasyon
Ali Çayır, E. Murat Arsava **221**
Nörolojij Yoğun Bakım Ünitesinde Girişimsel İşlemler
Hamza Gültekin, Mustafa Gökçe **231**
Ateş, Enfeksiyon ve Sepsis Yönetimi
Nazan Yaman, Hadiye Şirin **237**
Sedasyon, Analjezi ve nöromusküler blokaj protokolü
Tamer Bayram, E. Murat Arsava **247**
Yoğunbakımda Glisemi Yönetimi
Mustafa Eser, Mehmet Akif Topçuoğlu **255**
Tromboemboli Profilaksisi Protokolü
Fatma Altuntaş Kaya, Levent Güngör **259**
Stres Ülser Profilaksisi protokolü
Burcu Acar Çinleti, E. Murat Arsava **267**
Nörolojik Yoğun Bakımda Nütrisyon
Ersel Gülsunar, Levent Güngör **277**
Nörorehabilitasyon
Lütfiye Gülçin Koç Yamanyar, Levent Güngör **287**
Nörolojik Yoğun Bakımda Bilinmesi Gereken İlaçlar
Semra Sevingil, Levent Güngör **296**

BÖLÜM 1

Nörolojik Yoğun Bakım Ünitelerinin Kurulması ve Organizasyonu

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0003

Nörolojik yoğun bakım ünitelerinin kurulması ve organizasyonu

Zaur Mehdiyev, Hadiye Şirin

ORCID; ZM: 0000-0002-0917-0036, HŞ: 0000-0003-0262-3706

Nöroyoğun bakım kritik nöroloji ve nöroşirurji hastalarının optimal yönetimine odaklanan farklı bir alt uzmanlık alanıdır. Son 20 yılda doğrudan nörolojik yoğun bakım alanında gerçekleşen teknolojik, tıbbi ve lojistik ilerlemeler, daha önceden katastrofik durumlar sayılan ve çaresiz kalınan akut iskemik inme, intraserebral kanama, nöromüsküler hastalıklar ve refrakter status epileptikus gibi hastalıklarda dikkate değer prognostik iyileşme sağlamıştır. Yaşamları kurtaran, sakatlığı önleyen ve hayat kalitesini artıran bu gelişmenin temel unsuru nöroyoğun bakımı merkeze alan çağdaş nörolojik tedavi stratejileridir. Sinir sistemine yönelik birincil hastalığı tedavi etmekle birlikte ikincil nörolojik hasarı önlemeyi ve iyileştirmeyi amaçlar. Tıp tarihçileri nöroyoğun bakımın başlangıcının 16. yüzyıla kadar uzandığını belirtiyor(1). Kritik hastalar gruplaştırılarak sağlık hizmeti verildiğinde daha kaliteli bakım gördüklerini hemşireler de fark etmiştir. 1860'lı yıllarda Florence Nightingale ameliyattan çıkan hastalar için hastanede ayrı bir alan oluşturmanın avantajlarını yazmıştır. Nitekim 1923 yılında Dr. W.E. Dandy tarafından nöroşirürjikal ameliyat sonrası hastaları takip etmek için Johns Hopkins Hospital'da üç yataklı ünite kuruldu. Bu ilk cerrahi yoğun bakım, aynı zamanda ilk nöroyoğun bakım ünitesidir. Yoğun bakım kavramı İkinci Dünya Savaşı sırasında daha da fazla gelişti. Savaşta yaralanan ve ameliyat edilen askerlerin resüsitasyon ve bakımı için "şok koğuşları" olarak isimlendirilen alanlar oluşturuldu. Bunun ardından gelişen poliomyelit salgını sırasında sağlık hizmeti sağlayıcıları sarsıcı ölüm oranlarıyla karşı karşıya kaldı. Bulbar poliomyelite bağlı gelişen solunum yetmezliğinin tedavisine olan ilgi bilimsel ve tıbbi çabaları daha da artırdı. Bu çabalar sonucunda Danimarka'da endotrakeal tüp yoluyla aralıklı pozitif basınç uygulayan mekanik ventilatörler geliştirildi ve mekanik ventilasyonun ilk büyük ölçekli kullanımı için zemin hazırlanmış oldu. Poliomyelit salgını sırasında oluşturulan solunum yetmezliği tedavi ilkeleri daha sonra tüm kritik nöroloji ve nöroşirurji hastalarında kullanılmaya başlandı, modern nöroyoğun bakımın temelini oluşturan unsurlardan birine çevrildi. Geçtiğimiz yüzyılda kritik nörolojik hasta fazlalığı nedeniyle nörologlar trakeotomiler açmaya, rijit bronkoskoplar kullanmaya, minör cerrahi prosedürler yapmaya başladı ve bu uygulamalar yoğun bakım tıbbını gerektiriyordu(2-4). O dönemdeki nörologlar yoğun bakım becerilerinin öğretiminde aktif rol oynamışlardır. Nörologlar sadece nöroyoğun bakım eğitiminde ve bir uzmanlık alanı olarak nöroyoğun bakımın gelişmesinde rol oynamadılar, aynı zamanda genel yoğun bakımın büyümesinde de kilit roller üstlendiler. 1970li yıllarda Case Western Reserve Üniversitesi'nde nörolog olarak çalışan Dr. David Jackson ilk genel yoğun bakım eğitim programlarından birini yönetti. Aynı zamanda Amerikan Nöroloji Akademisi'nin yıllık yoğun bakım kursunu da başlattı(5).

Tarihe baktığımızda nörologların kritik hastalıkların yönetimine karşı ilgi düzeylerinde dalgalanmalar olduğunu görebiliriz. Poliomyelit aşısı bulunduktan sonra hastalık insidansında azalmayla birlikte nörologlar genel nöroloji konsültasyonuna geri döndüler(3). Fakat 1970'li yılların sonlarında dahiliyeci ve nörolog, ilk Amerikan nöroyoğun bakım kitabının otörlerinden biri Dr. Allan Ropper'in Massachusetts General Hospital'da nöroloji-nöroşirurji yoğun bakım servisini kurmasıyla nörologların kritik hastalıkların yönetimine karşı ilgisi tekrar artmaya başladı. Johns Hopkins-'de Dr. Daniel Hanley, Columbia Üniversitesinde Dr. Matthew Fink, Virginia Üniversitesinde Dr. Thomas Bleck gibi dahiliyeci nörologlar tarafından nöroyoğun bakım eğitim programları oluşturuldu(5). 2002 yılında ise Yoğun Bakım Tıbbı Derneği'nin (Society of Critical Care Medicine) desteği ile Nöroyoğun Bakım Derneği (Neurocritical Care Society) kuruldu(6). 2005 yılında Amerikan Birleşik Nörolojik Altdisiplinler Kurulu (United Council of Neurological Subspecialties (UCNS)) nöroyoğun bakımı resmi olarak tanıdı ve kabul etti. Bununla da alt uzmanlık sertifika sınavlarının ve nöroyoğun bakım programlarının akreditasyonunun önü açıldı. Ayrıca 2008 yılında Leapfrog Group kendi güncellemelerinde nöroyoğun bakım ihtiyacını belirtti ve eğitim sürecini tanıdı. Bu nöroyoğun bakımı tanıyan ilk nörobilim dışı profesyonel organizasyon olduğu için önemli bir başarı olarak kabul edildi(7). Türkiye'de ise ilk NYBÜ'si 1976 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı bünyesinde kurulmuştur. 2004 yılında yapılan çalışmada Türkiye genelinde 57 nöroloji eğitim kliniğinin 32'sinde NYBÜ olduğu görülmüştür. 2002 yılında ise Türk Nöroloji Derneği Nöroyoğun Bakım Bilimsel Çalışma Grubu oluşturulmuştur. Bu çalışma grubu tarafından 2005 yılında Türkiye'de ilk Nöroyoğun Bakım Sempozyumu organize edilmiştir(8, 9).

Nöroyoğun bakıma üstünlük kazandıran özellikler nöromonitorizasyon (intrakraniyal basınç ölçümü, EEG, nöromüsküler elektrofizyoloji, beyin metabolizma ve oksijenasyonu, serebral kan akımı vs.), mikrocerrahi yaklaşımlar ve yeni tedavi modaliteleridir (trombolitik tedavi ve trombektomi, endovasküler anevrizma tedavileri, hipotermi). Bununla birlikte nöroyoğun bakımcılar sadece birincil beyin hasarını yönetmiyor, aynı zamanda sistemik değişikliklerin yarattığı ikincil hasarları tahmin ediyor, önlüyor ve tedavi ediyor(10). Nörokritik hastalar genel yoğun bakım ünitesine değil nöroyoğun bakım ünitesine yatırılır; takip ve tedavisi orada yapılırsa hem sağ kalım artar hem de yaşam kalitesi artarak iyi fonksiyonel sonlanım oranı yükselir. Genel yoğun bakım ünitesi ile karşılaştırıldığında nöroyoğun bakımda tedavi edilmesi ile özellikle akut inme, subaraknoid kanama, kafa travması, intraserebral kanama, status epileptikus, Guillain-Barre ve miyastenik krizde bariz fark oluşmaktadır. Bu farkın nedenleri akut inmede yüksek trombektomi oranları, intraserebral kanamalarda hematom genişlemesinin daha iyi kontrolü, subaraknoid kanama olgularında vazospazmın yatak başı tanı ve tedavisinin daha hızlı yapılabilmesi, yatak başı EEG çekim ve yorumlayabilme ile nonkonvülzif nöbetlerin tanınabilmesi, kafa içi basınç artışı ve beyin ödeminin daha etkin monitörizasyonu ve tedavisi, hidrosefali tedavisi ve hemikraniektomi zamanlamasındaki başarı, sistemik hastalıkların nörolojik etkilerinin daha erken tespit ve etkin tedavisini içerir ancak bu sayılanlarla da sınırlı değildir.

Modern teknolojinin ortaya çıkmasıyla nöromonitörizasyon ve kanıta dayalı sağlık hizmeti günümüzdeki nöroyoğun bakımın temelini oluşturmaktadır(11). Tedavide ve nöromonitörizasyondaki ilerlemeler nöroyoğun bakım uzmanlarının bu hastalıkların sonucunu etkilemesini mümkün kılmıştır. Çalışmalar protokole da-

yalı nöroyoğun bakım ünitelerinin kritik nörolojik hastalıklarda etkinliğini kanıtlamaktadır. Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli kafa travması olan hastalarda kanıta dayalı tedavi algoritmasının kullanılmasının iyi fonksiyonel sonlanımı %40,4'ten %59,6'ya çıkardığı gösterildi. Benzer sonuçlar Elf ve arkadaşlarının çalışmasında da yerini buldu; tüm kafa travması olan hastalarda, sadece mortalite oranlarında azalma değil, aynı zamanda iyi fonksiyonel sonlanım oranlarında da artma görüldü; eski kayıtlardaki sonuçlarla kıyasladıklarında şiddetli kafa travması olan hastaların Nöroyoğun Bakım Ünitesinde (NYBÜ) kanıtlanmış tedavi algoritmalarıyla tedavi edilmesi iyi prognostik sonlanımı %40'tan %84'e kadar çıkardı(12, 13). Olumlu sonuçlar sadece kafa travmalı hastalarda değil aynı zamanda intraserebral hemorajisi olan hastalarda da saptandı. Diringer ve ark. intraserebral hemorajisi olan ve yoğun bakıma yatırılan hastalarda prognozu etkileyen faktörleri analiz ettiler ve NYBÜ'de takip edilmenin ölüm oranını azalttığını gösterdiler (OR 3.4 %95 CI 1.65-7.6)(14, 15). Sonuç olarak nöroyoğun bakım ünitesinin bir etiket değil "yaşam biçimi" olduğunu kabul etmek gerekir(16). Fakat burada gözden kaçırılmaması gereken husus; kritik nörolojik hastalar her zaman tek organ (beyin) yetmezliği ile devam etmez, hastaların gelişinde veya takibinde çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Zygun ve ark. yaptığı çalışmada NYBÜ'deki hastaların %80'inde solunum yetmezliği, %82'sinde kardiyak yetmezlik saptadı(17, 18). Dolayısıyla nöroyoğun bakım genel yoğun bakım için "alt başlık" değil, "üst başlık" olması gerekmektedir ve önemi sadece yüksek kaliteli hizmetle ilişkili değil, aynı zamanda organizasyonel gelişim, eğitim ve araştırma için gereken altyapıyı sağladığı için de önemlidir.

Yukarıda anlatılanlara rağmen kritik nörolojik hastalığı olan hastaların halen genel yoğun bakımlarda takip edilmesi aslında olgunlaşmaya başlayan yeni bir uzmanlık alanının zorunluluğunu doğrulamaktadır. Yeni, gelişimini tamamlamamış, yerini tam olarak bulamamış bir alan olmasından dolayı da nöroyoğun bakım eğitim olanakları, akreditasyon şartları tam belirlenmemiştir. Erişkin nöroyoğun bakım standartları için Amerika Birleşik Devletleri'ne bağlı Neurocritical Care Society (NCS) NYBÜ için kullanılacak kaynakları ve standartları belirlemek için 2015 yılında NCS üyelerinden oluşan multidisipliner çalışma grubu kurmuş, hazırlanan kılavuz niteliğindeki açıklama 2018 yılında yayınlamıştır(19). Türkiye'de ise nöroyoğun bakım servisi için akreditasyon şartları ayrıca belirlenmemiş olup Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğe göre yoğun bakım servisi tanımlaması "Bir ya da daha fazla organ veya organ sistemlerinde ciddi işlev bozukluğu nedeniyle yoğun bakım gereksinimi olan hastaların iyileştirilmesini amaçlayan, fiziksel alt yapısı ve konumu itibariyle hasta bakımı açısından özellik taşıyan, ileri teknolojiye sahip cihazlarla donatılmış, yaşamsal göstergelerin izlendiği, hasta takip ve tedavisinin 24 saat esasına dayalı olarak kesintisiz sağlandığı, fonksiyonel olarak, dahili yoğun bakım servisi, cerrahi yoğun bakım servisi, nöroyoğun bakım servisi, anestezi yoğun bakım servisi, kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım servisi, koroner yoğun bakım servisi, genel yoğun bakım servisi şeklinde adlandırılan erişkin, çocuk ve yenidoğan hasta birimleri" şeklindedir(20).

Nöroyoğun bakım ünitesinde seviyelendirme

Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğe göre yoğun bakım servisleri; yatak kapasitesi, kabul ve tedavi edeceği hastaların özelliği ve klinik durumu, sahip olduğu fiziki şartlar, bulundurulması zorunlu uzmanlık dalları ve uzman tabip sayısı, tabip dışı personel sayısı ve niteliği, tıbbi araç gereç ve donanım standartları ile bünyesinde faaliyet gösterdiği sağlık tesisinin statüsü gibi ölçütler dikkate alınarak seviyelendirilir. Türkiye'de yoğun bakım I, II ve III basamak şeklinde seviyelendirilmiştir ve her basamak için minimum 4 yatak planlanmıştır.

I Basamak yoğun bakım servisi; Yaşamsal risk doğurabilecek tıbbi durumların yakın takip edildiği, invaziv olmayan monitörizasyon yöntemlerine sahip, temel destek tedavilerin ve ilk stabilizasyonun sağlanabildiği, gerektiğinde ilgili kliniklerin içinde de yapılandırılabilen, II veya III basamak yoğun bakım servislerine hasta transferi yapabilen birimlerdir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği'ne (The European Society of Intensive Care Medicine) göre hemşire/hasta oranı 1/3 şeklinde planlanmıştır. Türkiye'de tebliğe göre bu oran 1/5 şeklinde bildirilmiştir. I basamak yoğun bakım servisine aşağıdaki özellikleri taşıyan nörolojik hastalar yatırılabilir;

- Solunum yetmezliği dışındaki komplike olmayan, akut gelişen, tek organ yetmezlikleri
- Takip ve tedavileri için rutin yöntemlerin yeterli olmadığı, yaşamsal fonksiyonların aniden bozulma olasılığı bulunan ve sürekli gözlemi gereken hastalar
- II veya III basamak yoğun bakım servislerinden çıkarılan henüz taburcu edilemeyecek durumdaki hastalar
- Cerrahi sonrası yakın takibi gereken hastalar
- Komplike olmayan psikiyatrik, nörolojik acil vakalar

I basamak yoğun bakım servisinde her yatak için bir monitör (invaziv monitörizasyon gerekmez), iki adet laringoskop, transport özelliği olan ventilatör, hastanede kolay ulaşılabilir defibrilatör, resüsitasyon için gerekli donanım olması gerekir. Verilmesi gereken sağlık hizmeti olarak orotrakeal entübasyon, torasentez, solunumsal ilaç uygulaması, defibrilasyon, kan gazı ve EKG yorumlaması, kardiyopulmoner resüsitasyon belirtilmiştir. I basamak yoğun bakım servisi için temas ve solunum izolasyon odası zorunluluğu bulunmamaktadır.

II Basamak yoğun bakım servisi; Temel monitörizasyon ve temel destek tedavilerin yanında, invaziv monitorizasyon ve tedavilerin de yapılabildiği, III basamak yoğun bakım servislerine hasta transferi yapabilen yoğun bakım servisleridir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği'ne göre hemşire/hasta oranı 1/2 olmalıdır. Türkiye'de tebliğe göre bu oran 1/3 şeklinde bildirilmiştir. II basamak yoğun bakım servisine I basamak yoğun bakım hasta özelliklerine ilave olarak aşağıdaki özellikleri taşıyan nörolojik hastalar yatırılabilir;

- Kısa süreli, detaylı ve nitelikli gözlem, girişim (invaziv monitörizasyon) ve yaşamsal destek gereksinimi bulunan hastalar
- Santral sinir sistemi patolojisi ve cerrahisi (akut iskemik inme, minimal epidural, subdural hematom, posterior fossa patolojileri, kraniyal kırıklar, spinal lomber drenaj vb.)
- Status epileptikus
- Solunum desteği gereken nöromüsküler hastalıklar, non invaziv mekanik ventilasyon gereken hastalar
- Gebeliğin hayatı tehdit eden santral sinir sistemi komplikasyonları, (PRES, serebral venöz tromboz)
- Tek organ yetmezliğinin acil tedavisi gereken tıbbi durumları (plazmaferez, mekanik ventilasyon vb.) mevcut hastalar
- Cerrahi öncesi yoğun hazırlık ve destek ihtiyacı olan riskli hastalar
- Düzeltilemeyen fizyolojik veya metabolik bozukluklar
- Hayatı tehdit eden zehirlenmeler ve kanamalar
- Ağır enfeksiyonlar
- Ağır malnütrisyonu olan hastalar
- III Basamak yoğun bakım servislerinden çıkarılan ancak henüz taburcu edilemeyecek durumda olan hastalar

II Basamak yoğun bakım servisinde I basamağa ilave olarak her yatak için tek kanallı basınç monitörizasyonu yapabilen invaziv bir monitör, her 2 yatak için bir ventilatör (servis kapasitesi 6 yataktan büyük ise her 3 yatak için 1 ventilatör), hastanede portabl röntgen cihazı, infüzyon pompası, kan gazı cihazı, servis içerisinde defibrilatör, kesintisiz güç kaynağı, hastanede EKO yapabilen portabl USG cihazı olması gerekir. Verilmesi gereken sağlık hizmeti olarak I basamak yoğun bakım servisine ilave olarak santral ven kateterizasyonu (internal juguler ven ve/veya subklavyen ven ve/veya femoral ven), hemodiyaliz kateteri yerleştirilmesi işlemi, arteriyel kateterizasyon, lomber ponksiyon, beslenme tüpü takılması, invaziv veya non invaziv mekanik ventilasyon, geçici pacemaker takılması belirtilmiştir. II basamak yoğun bakım servisi için temas ve solunum izolasyon odası zorunluluğu bulunmamaktadır.

III Basamak yoğun bakım servisi; Çoklu organ işlev bozukluğu gibi tüm komplike hastaların kabul edildiği, solunum desteği, renal replasman tedavisi, plazmaferez gibi destek tedavilerin sağlanabildiği, en üst düzeyde tıbbi bakım ve tedavi hizmeti verilen yoğun bakım servisleridir. Avrupa Yoğun Bakım Derneği'ne göre III basamak yoğun bakım servislerinde hemşire/hasta oranı 1/1 olmalıdır. Türkiye'de tebliğe göre bu oran 1/2 olarak bildirilmiştir. III Basamak yoğun bakım servisine I ve II basamak yoğun bakım hasta özelliklerine ilave olarak aşağıdaki özellikleri taşıyan nörolojik hastalar yatırılabilir;

- Uzun süreli nitelikli gözlem ve girişim, uzun süreli yaşamsal destek gereksinimi bulunan veya çoklu organ yetmezliği gelişmiş hastalar
- Kronik organ bozukluğunun günlük aktiviteyi bozacak şekilde ilerlediği hastalar
- Kontrol edilemeyen veya masif transfüzyon gereken kanamalar
- HELLP, ağır preeklampsi, eklampsi
- Ağır sepsis, septik şok, ARDS gibi yakın takip ve tedavi gerektiren akut sorunlar
- Organ bozukluğu yapan zehirlenmeler
- Cerrahi sonrası gelişen birden fazla dahili komplikasyonlar (koroner sendromlar, sepsis, böbrek veya karaciğer yetmezliği vb.)
- Birden fazla organı ilgilendiren sistemik hastalıkların akut sorunları
- Yoğun bakımda izolasyonu gereken hastalar (dirençli enfeksiyonlar, immünsuprese hastalar)
- Ciddi santral sinir sistemi patolojisi ve cerrahisi (sinüs üzerinde kanama, çökme fraktürü, ciddi serebral ödem, subaraknoid kanama, diffüz aksonal yaralanma, spinal şok, kord ödemi gibi)
- Glaskow skoru 8 ve altında olan hastalar
- Çoklu travma hastaları

III Basamak yoğun bakım servisinde II basamağa ilave olarak her yatak için invaziv hemodinamik monitörizasyon yapabilecek bir monitör, her 4 yatak için üç ventilatör, kan, serum ve hasta ısıtma sistemleri, beslenme pompası, hastanede sürekli venö-venöz, arterio-venöz hemofiltrasyon cihazı olması gerekir. III Basamak yoğun bakım servisinde II basamağa ilave olarak ileri hava yolu uygulamalarının yapılması, perkütan veya cerrahi trakeotomi, gastrostomi, enterostomi gibi minör cerrahiler, servis içinde sürekli veya aralıklı hemodiyaliz veya hemofiltrasyon yapılması, gastrointestinal tüp yerleştirilmesi verilmesi gereken hizmetlerdir. Bu basamak için temas ve solunum izolasyon odası zorunluluğu mevcuttur. Tebliğde temas izolasyon odası; ilk 12 yatağa kadar bir adet, 12 yatak ve üzerinde her altı yatağa kadar ilave bir adet (aynı hastalık grubunda kullanılmak kaydıyla 2 yataklı düzenlenebilir) belirtilmiştir. Solunum izolasyon odası ise bakanlık tarafından uygun görülen sağlık tesislerinde dörtten fazla temas izolasyon odası için en az 1 adet olacak şekilde planlanmıştır.

Yukarıda belirtildiği üzere ülkemizde nöroyoğun bakım servisi için ayrı bir asgari donanım, personel ve hizmet standartı belirlenmemiştir. Nöroyoğun Bakım Derneği (Neurocritical Care Society (NCS)) ise nöroyoğun bakım için farklı seviyelendirme ve standardizasyon planı oluşturmuştur(19). Bu planda nöroyoğun bakım 1.seviye, 2.seviye ve 3.seviye olarak seviyelendirilmiştir. 1.seviye NYBÜ ileri müdahale gerektiren, kompleks nörolojik hastalığı olan hastalar için en kapsamlı nöroyoğun bakım hizmeti verebilen yataklı servis olarak tanımlanmıştır. 1.seviye nöroyoğun bakımda eksiksiz monitörizasyon, tüm cerrahi ve medikal tedavilerin uygulanması planlanmıştır. Bu seviye yoğun bakımlarda ileri uygulama eğitimleri ve araştırmaların yapılması öngörülmüştür. Bu nedenle de 1.seviye nöroyoğun bakım üniteleri genellikle akademik kurumlarla ilişkilendirilmiştir. 2.seviye NYBÜ akut nörolojik hastaların stabilize edildiği ve sonrasında hastalığın güvenli şekilde yönetildiği, gerektiğinde 1.seviye yoğun bakım ünitesine hasta transferi yapabilen servis olarak tanımlanmıştır. 3.seviye yoğun bakım üniteleri ise nörolojik acillerle başvuran hastaların değerlendirilmesi ve stabilizasyonunu sağlayan, gerektiğinde 1. ve 2.seviye yoğun bakım ünitelerine hasta transferi gerçekleştirebilen yoğun bakım servisleri olarak tanımlanmıştır. Nöroyoğun bakım seviyeleri tanımlanmasına rağmen stabilize edildikten sonra ihtiyaç halinde hastaların ileri takip ve tedavisi amaçlı bir üst basamak nöroyoğun bakım servisine hızlı ve güvenli şekilde sevkini sağlayan protokoller belirlenmemiştir. Ama en azından mevcut seviyelendirme sistemi ileri araştırma, akademik ve cerrahi olanaklar olmadan da belirli nörolojik acil durumu olan hastalara kaliteli nöroyoğun bakım hizmeti temin edilmesini sağlar.

Genel organizasyon ve altyapı

Nöroyoğun Bakım Ünitesi (NYBÜ) yaşamı tehdit eden nörolojik hastaların yönetimine ve izlenmesine olanak sağlayan, özel olarak donatılmış, özel eğitimli hemşirelerin bulunduğu, hastane içinde diğer bölümlerden ayrı bir alana sahip bir birimdir. NYBÜ'ne genellikle aşağıdaki tanılı hastalar yatırılır;

- İskemik inme
- İntraserebral hemoraji
- Subaraknoid kanama
- Akut non-travmatik güçsüzlük
- Epidural ve subdural hematom dahil olmak üzere travmatik beyin ve omurilik yaralanmaları, diffüz aksonal hasar
- Anoksik beyin hasarı
- Koma
- İntrakraniyal hipertansiyon
- Menenjit ve ensefalit
- Spinal kord kompresyonları
- Status epileptikus

Hızlı ve güvenli hasta transferini kolaylaştırmak için NYBÜ hasta, ziyaretçi ve hastane personelinin genel kullanım alanlarından ayrı, tercihen asansör, ameliyathane, acil servis, laboratuvar ve görüntüleme birimlerine yakın olacak şekilde yapılandırılır. NYBÜ hasta sevki ve kabulü için ambulans ve/veya helikopter pistine sahip olmalıdır.

Her hasta bakım alanında hasta için yeterli alan, bakım için yeterli ekipmanın yanı sıra elektrik, oksijen, basınçlı hava çıkışları ve vakum sistemleri bulunmalıdır. Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğe göre erişkin yoğun bakım servislerinde destek alanları hariç, yataklar arasındaki mesafe en az 1,5 m olacak şekilde, her yatak için en az 12 m2 alan ayrılır. Ayrıca her yatak için ayrı olmak

üzere zeminde olmayan ve hasta başı en az on iki çıkışlı elektrik paneli bulunur, en az iki basınçlı hava çıkışı, iki oksijen çıkışı ve iki vakum sistemi bulunur.

Ünitenin hem kendi ilaç istasyonu hem de eczaneye veya uydu eczaneye hazır erişimi olmalıdır. Eczaneden hazır olarak temin edilemeyen ve servis içerisinde hazırlanması gereken ilaç ve infüzyonlar için destek alanı içerisinde ayrı bir hazırlama alanı oluşturulur. Atıkların uzaklaştırılacağı, kirli malzeme ve cihazların geçici muhafazası, gerekirse temizlenebilmesi için içerisinde bir tezgâh, lavabo, musluk, sabun, kâğıt havlu ve ayakla kontrol edilebilen çöp kovası ile atık giderinin bulunduğu bir malzeme odası bulundurulur. Bu odanın çıkışı, kirli malzemeler servis içerisinden geçirilmeyecek şekilde düzenlenir. Ayrıca hasta alanı haricinde olmak kaydıyla, sürgü ve idrar kapları için temizleme ve muhafaza alanı ile tek kullanımlık malzemeler için kullanım öncesi muhafaza alanı ayrılır. NYBÜ'de acil durum ekipmanı, acil durum elektrik prizleri mevcut olmalı, yangın güvenliği, kablosuz bağlantı, sıhhi tesisat, elektrik ve havalandırma için uygun şekilde dizayn edilmelidir.

Sorumlu uzman tabip

Tüm seviye nöroyoğun bakım ünitelerinde sorumlu uzman tabip bulunmalı ve sorumlulukları, görev ve yetkileri ayrıntılı olarak tanımlanmalıdır. NCS kılavuzunda 1. ve 2. seviye NYBÜ için atanacak olan sorumlu uzman tabibin resmi olarak tanınan nöroyoğun bakım sertifikasyon eğitimi alması veya daha önceleri belirlenen uzmanlık sertifikası kriterlerini karşılaması gerektiği belirtilmiştir. Bu kriteri karşılayan uzman tabip bulunmadığı halde uygun nitelikli hekimlerden biri sorumlu uzman tabip olarak görevlendirilmelidir. Hasta veri tabanının devamlılığını denetlemek, kalite güvencesine nezaret etmek ve iyileştirmek, personel eğitimini sağlamak, doktorların klinik yeterliliğini denetlemek sorumlu uzman tabibin sorumluluğundadır. 1.seviye NYBÜ'de sorumlu uzman tabibin aynı zamanda tıbbi araştırmalara olanak tanıması da tavsiye edilir.

Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğe göre ise ülkemizde *yoğun bakım servisi sorumlusu uzman tabip* üniversite hastanelerinde ilgili ana bilim dalı başkanının görüşü alınarak ilgili klinik hekimlerinden baştabip tarafından görevlendirilir. Eğitim ve araştırma hastanelerinde yoğun bakım servis sorumlusu, ilgili kliniğin öncelikli olarak eğitim sorumlusu, ihtiyaç halinde ise idari sorumlusu olacak şekilde hastane yöneticisi tarafından görevlendirilir. Eğitim verilmeyen sağlık kuruluşu ve kliniklerin yoğun bakım servis sorumlu hekimi olarak hastane yöneticisi tarafından ilgili uzmanlık dalındaki bir uzman görevlendirilir. Tebliğe göre hastanın takip ve tedavisinden; tek branş yoğun bakım servislerinde yoğun bakım servis sorumlu uzman tabibi primer sorumludur. Sorumlu uzman tabip aynı zamanda hizmetin koordinasyonu ve organizasyonundan, bir bütün olarak planlanıp yürütülmesinden ve ekibinde görevli tüm personelden ilgili eğitim sorumlusu veya anabilim dalı başkanına, eğitim verilmeyen sağlık tesislerinde ise hastane yöneticisine karşı sorumludur.

Doktor kadrosu

Ciddi nörolojik hastalığı olan hastalar nöroyoğun bakım deneyimi ve uzmanlığı olan hekimler ve interdisipliner ekip tarafından takip edildiğinde daha iyi sonuçlar elde edildiği çalışmalarda ve meta analizlerde gösterilmiştir. Nöroyoğun bakım uzmanı liderliğinde interdisipliner yaklaşım mortalite azalması ve bazı hastalıklar için daha iyi fonksiyonel sonlanım ile ilişkili bulunmuştur(21-23). NCS kılavuzuna göre 1.seviye ve 2.seviye nöroyoğun bakımda çalışan doktorlar nöroyoğun bakım eğitimi almış olmalı ve nöroyoğun bakım sertifikasına sahip olmalıdır. 3.seviye nöroyoğun bakımda çalışan doktorlar ise sertifikalı olmasalar da nöroyoğun bakım eğitimi aldıklarına dair kanıt sunmaları gerektiği belirtilmiştir. Doktorların sertifika geçerliliğini devam ettirmek için yılda belli sayıda nöroyoğun bakımla ilgili eğitimlere katılması gerekmektedir. Ek olarak 1.seviye ve 2.seviye nöroyoğun bakımda çalışan doktorların yılda 6 haftası NYBÜ'de olmak üzere toplam 12 hafta yoğun bakımda çalışmaları gerekir.

NCS kılavuzuna göre 1.Seviye NYBÜ'de 7gün/24saat nöroyoğun bakımcı bulunmak zorundadır. Eğer nöroyoğun bakımcı 7gün/24saat NYBÜ'de bulunmayacaksa hastaları hastane içi başka bir doktora devredebilir. Böyle bir durumda ihtiyaç halinde arandığında nöroyoğun bakımcı doktor 5 dakika içinde çağrıları cevaplamak zorundadır ve görevlendirilen diğer doktor ise 5 dakika içinde hasta başında olmalı veya teletıpla bağlanmalıdır. Nöroyoğun bakımcı doktor olmadığında görevlendirilecek olan doktor nöroyoğun bakım yandal asistanı (fellowship), serebrovasküler hastalıklar konusunda eğitimi olan bir doktor veya nöroyoğun bakım rotasyonunu tamamlamış, en az ikinci senesinde olan asistan doktor olmalıdır. Görevlendirilen doktorların aynı zamanda Acil Nörolojik Yaşam Desteği (Emergency Neurologic Life Support) sertifikasına sahip olmaları veya eğitimlerinde ilgili müfredatı tamamlamış olmaları gerekmektedir. Türkiye'de 2009 yılında yeni ihdas edilen Yoğun Bakım Yandal Uzmanlık eğitiminden sonra NCS kılavuzuna göre 1.Seviye NYBÜ'lerinin karşılığı olan 3.cü düzey NYBÜ sorumlu hekimlerinin Nöroloji kökenli YB Uzmanları olmalıdır.

Hemşirelik

Uzman hemşireler ve yeterli personel kaliteli hasta bakımına önemli katkılar sağlar. NCS kılavuzuna göre NYBÜ için baş hemşirenin nöroloji ve yoğun bakım eğitimli olması gerekmektedir. Diğer hemşirelere ise ilk başladıklarında uyum eğitimi verilmeli ve devamlı mesleki eğitimi sağlanmalı, yıllık performans değerlendirilmesi ve sürekli yetkinlik değerlendirilmesi yapılmalıdır. Uyum eğitimi, yetkinlik değerlendirilmesi ve yıllık performans değerlendirilmesi genel yoğun bakım kavramlarını içermelidir. Devamlı mesleki eğitimde nöroyoğun bakım kavramları, nöromonitorizasyon, nörolojik işlemler ve cihazlarla ilgili, en yaygın nöroyoğun bakım hastalıkların bakımı ile ilgili eğitimler verilmelidir.

NCS kılavuzunda NYBÜ'de hemşire/hasta oranları ile ilgili kriterler tam belirlenmemiştir. Genel yoğun bakım ünitesi uygulamasını esas alarak 1/2, daha yoğun hemşire bakımı gerektiren hasta gruplarında ise 1/1 oranı kullanılabilir.

Eczane hizmetleri

Eczacılar nöroyoğun bakım ekibinin temel üyelerinden biridir. Yapılan çalışmalarda yoğun bakım ünitesinde eczacı bulunmasının ilaç maliyetlerini düşürdüğü(24-27), ilaç-ilaç etkileşimini ve ilaç yan etkisini azalttığı(28-31), tromboembolik olayları azalttığı(32), ventilatörde kalış süresini kısalttığı(33), morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği, yoğun bakım ünitesi/hastane kalış süresini azalttığı gösterilmiştir(32-35). Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (The Society of Critical Care Medicine) ve Eczacılık Uygulayıcıları Ortak Komisyonu (The Joint Commission of Pharmacy Practitioners) eczacıları daha fazla farmakoterapi uygulamaları konusunda teşvik eder ve tüm ilaç tedavilerini yönetmekten sorumlu olmak üzere bir eczacının yoğun bakım ünitesi ekibine entegre edilmesini önerir(36, 37).

NCS kılavuzunda 1.seviye NYBÜ için telefonla 24 saat ulaşılabilir ve yoğun bakıma özel eczacının olması önerilmektedir. NYBÜ eczacısı hasta başı vizitlere, günlük order düzenleme ve ilaç revizyonuna katılarak hasta bakımına doğrudan aktif olarak dahil edilmelidir.

Solunum tedavisi hizmetleri

Solunum komplikasyonları genellikle NYBÜ'ne yatırılan hastalarda bulunur veya hastanın takibi sırasında gelişir. Bu nedenle solunum terapistlerinden oluşan ekiple iş birliği önemlidir. NCS kılavuzunda 1.seviye ve 2.seviye NYBÜ'de kritik nörolojik hastalıklar konusunda bilgili ve deneyimli, günde 24 saat kurum içinde olan, kadrolu solunum terapisti bulunması önerilmektedir. Mevcut kanıtlar ventilatörden ayırma, trakeostomi yönetimi ve oksijen titrasyonu uygulamalarının protokollere uygun şekilde, solunum terapisti desteği ile yapıldığında maliyet etkinliğinin ve sonuçların daha iyi olduğunu gösteriyor(38). 1. ve 2.seviye NYBÜ'de aynı zamanda Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) uyumlu ventilatörler de bulunulmalıdır.

Fizyoterapist, konuşma ve dil terapisi hizmetleri

Fizyoterapist, konuşma ve dil terapisti NYBÜ'nin temel personellerinden biridir. NCS kılavuzuna göre 1. ve 2.seviye NYBÜ'de haftanın 7 günü nöroyoğun bakım hasta popülasyonuna özel uzmanlığa sahip terapistlere ulaşılabilir olmalıdır.

Beslenme desteği

NCS kılavuzuna göre 1. ve 2.seviye NYBÜ'de hastalık ve malnütrisyon arasındaki karmaşık ilişkiyi değerlendirebilecek kayıtlı diyetisyenlere günlük konsültasyon yoluyla ulaşılması mümkün olmalıdır.

Tıbbi teçhizat- nöromonitorizasyon

En basit ve en sık kullanılan nöromonitorizasyon yöntemi hasta başında yapılan nörolojik muayenedir. Önemi tartışılmaz olmasına rağmen, yoğun bakımda yatan hastalarda sedatif ilaç kullanımının sık olması ve böyle bir durumda nörolojik muayenenin sensivitesinin azaldığını kabul etmek gerekir. Diğer önemli nokta nörolojik muayenenin daha çok kalitatif, daha az kantitatif yöntem olduğudur. Nörolojik muayene ile status epileptikusu, kafaiçi basınç artışının erken dönemini, beyin metabolizmasını değerlendirmenin mümkün olmadığını da unutmamak gerekir. Bu dezavantajlardan dolayı nöroyoğun bakımda farklı nöromonitorizasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları;

- Eksternal ventriküler drenaj sistemleri ve intrakraniyal basınç ölçüm cihazları
- Juguler venöz oksimetre
- Statik ve sürekli EEG monitorizasyonu
- Transkraniyal doppler
- Yakın infrared spektroskopisi
- Xenon-133 klirens
- Lazer-doppler flowmetre
- Termal difüzyon flowmetre
- Mikrodiyaliz kateterleri
- Beyin dokusu probları
- Hedeflenen sıcaklık yönetimi cihazları

Bu monitorizasyon yöntemlerinden hiçbiri ideal değildir. O nedenle de ikincil hasarı tahmin ve tespit edip tedavi edebilmek için multimodal monitorizasyon yöntemlerini kullanmak mantıklı olacaktır(10).

Yukarıda Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ esas alınarak tıbbi cihaz ve donanım konusunda asgari şartlar belirtilmiştir. Fakat ülkemizdeki tebliğin tüm yoğun bakımları kapsadığı, nöroyoğun bakım için ayrıca standartlar belirtilmediği için NCS'nin nöroyoğun bakımı ilgilendiren ilave önerilerini belirtmek gerekir. NCS kılavuzuna göre her üç seviye NYBÜ'de 24 saat ulaşılabilir ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi olması gerekmektedir. 1. ve 2.seviye NYBÜ'de ise ilave olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve anjiografik görüntülemeye (digital subtraction angiography) de 24 saat ulaşım şartı aranmaktadır. Transtorasik ekokardiyografiye her üç seviye NYBÜ'de 24 saat ulaşılabilmeli, 1. ve 2.seviye NYBÜ ise ek olarak transözofageal ekokardiyogram sağlayabilmelidir. Sürekli ve statik EEG'yi hem 1.seviye, hem de 2.seviye NYBÜ'lerde temin edilmeli, doppler ultrasonografi ise 1.seviye NYBÜ için önerilmektedir. Bunun dışında yukarıda belirtilen ileri multimodal monitorizasyon yöntemleri kılavuza göre NYBÜ için opsiyonel olup 1.seviye NYBÜ'de mevcut kılavuzlara ve iyi klinik uygulamalara dayalı olarak kullanılabilir.

Yoğun bakımda güvenlik ve kalite kontrolü

Yoğun bakımda güvenlik, yüksek kaliteli sağlık hizmeti sunmak için gerekli olan temelin önemli bir parçasıdır. Güvenli tedavi riskleri minimalize eden, faydaları optimize eden tedavi olarak tanımlanmıştır(39). Yoğun bakım hastaları için risk; Tıp Enstitüsü (Institute of Medicine) tarafından tanımlanan tanısal, tedavi, nozokomiyal, prosedürel ve profilaktik tıbbi hataları içeriyor. Yeterli bir yoğun bakım alt yapısı, çalışma ekibi ve yoğun bakım kültürü oluşturmak bu hataları önlemede yardımcı olacaktır. Ayrıca kanıta dayalı iyi klinik uygulamaların desteklenmesi yoğun bakım güvenliği ve yüksek kaliteli hizmet için kritik öneme sahiptir.

Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı'nın Sağlıkta Kalite Standartları Hastane (Sürüm 6.1) kitabında yoğun bakımların kalite standartları açıklanmıştır. Bu kitaba göre kalite standartlarının amacı; yoğun bakım hizmeti alan hasta grupları ve bu gruplara hizmet verilen bölümlere özgü bakım uygulamalarının, bilimsel kurallar ve kabul görmüş yaklaşımlar çerçevesinde standardize edilerek mümkün olan en iyi klinik sonuçlara ulaşılmasıdır.

Kalite kontrolü için "Sağlıkta Kalite Standartları Hastane (Sürüm 6.1)" kitabında belirtilen kalite standartları veya NCS'nin kalite ölçekleri kullanılabilir(40). Kalite iyileştirmek için düzenli kalite toplantıları yapmak, veri toplama ve raporlama sistemi oluşturmak, morbidite ve mortalite toplantıları yapmak, personellerin fazla bulunduğu alanlara gösterge panelleri yerleştirmek gerekir.

KAYNAKLAR

1. Cowley LT, Young E, Raffin TA. Care of the dying: an ethical and historical perspective. Crit Care Med. 1992;20(10):1473-82.
2. Ropper AH. Neurological intensive care. Annals of Neurology. 1992;32(4):564-9.
3. Cohen MM. The American Academy of Neurology: The First 50 Years 1948-1998: American Academy of Neurology; 1998. 225-7 p.
4. Bryan-Brown CW, Dracup K. Millennial resolutions. Am J Crit Care. 2000;9(1):3-5.
5. Chase CM, Ulatowski JA. Organization of a Neuroscience Critical Care Unit. In: Suarez JI, editor. Critical Care Neurology and Neurosurgery. Totowa, NJ: Humana Press; 2004. p. 9-21.
6. Neurocritical Care Society Web site [Available from: http://www.neurocriticalcare.org.
7. Markandaya M, Thomas KP, Jahromi B, Koenig M, Lockwood AH, Nyquist PA, et al. The role of neurocritical care: a brief report on the survey results of neurosciences and critical care specialists. Neurocrit Care. 2012;16(1):72-81.
8. Topcuoglu MA, Sağduyu Kocaman A, Öztürk Ş, Nazlıel B, Şirin H. Neurocritical Care in Turkey. Turkish Journal of Neurology. 2011;17(1):7-16.
9. Sagduyu AK. First Neuro-Intensive Care Symposium in Turkey. Neurocritical Care. 2006;4(1):93-4.
10. Suarez JI. Outcome in neurocritical care: advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. Crit Care Med. 2006;34(9 Suppl):S232-8.
11. Calvin JE, Habet K, Parrillo JE. Critical care in the United States. Who are we and how did we get here? Crit Care Clin. 1997;13(2):363-76.
12. Patel HC, Menon DK, Tebbs S, Hawker R, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Specialist neurocritical care and outcome from head injury. In–

tensive Care Med. 2002;28(5):547-53.
13. Elf K, Nilsson P, Enblad P. Outcome after traumatic brain injury improved by an organized secondary insult program and standardized neurointensive care. Crit Care Med. 2002;30(9):2129-34.
14. Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. Crit Care Med. 2001;29(3):635-40.
15. Cook SF, Visscher WA, Hobbs CL, Williams RL. Project IMPACT: results from a pilot validity study of a new observational database. Crit Care Med. 2002;30(12):2765-70.
16. Kochanek PM, Snyder JV, Sirio CA, Saxena S, Bircher NG. Specialty neurointensive care--Is it just a name or a way of life? Crit Care Med. 2001;29(3):692-3.
17. Zygun DA, Doig CJ, Gupta AK, Whiting G, Nicholas C, Shepherd E, et al. Non-neurological organ dysfunction in neurocritical care. J Crit Care. 2003;18(4):238-44.
18. Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendoça A, Passariello M, et al. Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med. 1999;25(4):389-94.
19. Moheet AM, Livesay SL, Abdelhak T, Bleck TP, Human T, Karanjia N, et al. Standards for Neurologic Critical Care Units: A Statement for Healthcare Professionals from The Neurocritical Care Society. Neurocrit Care. 2018;29(2):145-60.
20. Yataklı Sağlık Tesislerinde Yoğun Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Tebliğ [Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2020/08/20200821-7.htm.
21. Suarez JI, Zaidat OO, Suri MF, Feen ES, Lynch G, Hickman J, et al. Length of stay and mortality in neurocritically ill patients: impact of a specialized neurocritical care team. Crit Care Med. 2004;32(11):2311-7.
22. Lott JP, Iwashyna TJ, Christie JD, Asch DA, Kramer AA, Kahn JM. Critical illness outcomes in specialty versus general intensive care units. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(8):676-83.
23. Kramer AH, Zygun DA. Do neurocritical care units save lives? Measuring the impact of specialized ICUs. Neurocrit Care. 2011;14(3):329-33.
24. Weant KA, Armitstead JA, Ladha AM, Sasaki-Adams D, Hadar EJ, Ewend MG. Cost effectiveness of a clinical pharmacist on a neurosurgical team. Neurosurgery. 2009;65(5):946-50; discussion 50-1.
25. Patel NP, Brandt CP, Yowler CJ. A prospective study of the impact of a critical care pharmacist assigned as a member of the multidisciplinary burn care team. J Burn Care Res. 2006;27(3):310-3.
26. Montazeri M, Cook DJ. Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary intensive care unit. Crit Care Med. 1994;22(6):1044-8.
27. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. Intensive Care Med. 2003;29(5):691-8.
28. Wang J, Dong M, Lu Y, Zhao X, Li X, Wen A. Impact of pharmacist interventions on rational prophylactic antibiotic use and cost saving in elective cesarean section. Int J Clin Pharmacol Ther. 2015;53(8):605-15.
29. Rivkin A, Yin H. Evaluation of the role of the critical care pharmacist in identifying and avoiding or minimizing significant drug-drug interactions in medical intensive care patients. J Crit Care. 2011;26(1):104.e1-6.
30. Ng TM, Bell AM, Hong C, Hara JM, Touchette DR, Danskey KN, et al. Pharmacist monitoring of QTc interval-prolonging medications in critically ill medical patients: a pilot study. Ann Pharmacother. 2008;42(4):475-82.
31. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. Jama. 1999;282(3):267-70.
32. MacLaren R, Bond CA. Effects of pharmacist participation in intensive care units on clinical and economic outcomes of critically ill patients with thromboembolic or infarction-related events. Pharmacotherapy. 2009;29(7):761-8.
33. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. Crit Care Med. 2008;36(2):427-33.
34. Netzer G, Liu X, Shanholtz C, Harris A, Verceles A, Iwashyna TJ. Decreased mortality resulting from a multicomponent intervention in a tertiary care medical intensive care unit. Crit Care Med. 2011;39(2):284-93.
35. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. Crit Care Med. 2008;36(12):3184-9.
36. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy Task Force on Critical Care Pharmacy Services. Crit Care Med. 2000;28(11):3746-50.
37. The Joint Commission announces the 2009 National Patient Safety Goals and requirements. Jt Comm Perspect. 2008;28(7):1, 11-5.
38. Kollef MH, Shapiro SD, Silver P, St John RE, Prentice D, Sauer S, et al. A randomized, controlled trial of protocol-directed versus physician-directed weaning from mechanical ventilation. Crit Care Med. 1997;25(4):567-74.
39. Stockwell DC, Slonim AD. Quality and safety in the intensive care unit. J Intensive Care Med. 2006;21(4):199-210.
40. Livesay S, Fried H, Gagnon D, Karanja N, Lele A, Moheet A, et al. Clinical Performance Measures for Neurocritical Care: A Statement for Healthcare Professionals from the Neurocritical Care Society. Neurocrit Care. 2020;32(1):5-79.

BÖLÜM 2

Nörokritik Hastalıklar

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0011

Bilinç Değişikliği ve Koma

Dr. Zehra Uysal Kocabaş, Dr. Ayşe Güler

ORCID; ZUK: 0000-0000-21838-9988, AG: 0000-0003-4465-3743

Bilinç ve bilinç düzeyi değişiklikleri

Bilinç; kişinin kendisinin ve çevresinin farkında olma durumudur. Uyanıklık ve farkında olma hali olmak üzere iki komponenti vardır. Bu bileşenlerde ki herhangi bir bozulma akut bilinç değişikliğine ve komaya neden olabilir. Uyanıklık, nöroanatomik olarak Asendan Retiküler Aktivatör Sistem (ARAS) tarafından sağlanır. Farkındalık ise düşünme, muhakeme etme, bilişsellik deneyimleri içeren bilinç algısını temsil eder ve korteks ve subkortikal bağlantılar tarafından sağlanır (1).

Normal bilinçlilik kişinin tam olarak uyanık olduğu, kendisinden ve çevresinden haberdar olduğu bir durumken; koma bunun tam tersidir ve bu iki durum arasında ara kademeler vardır.

Konfüzyon: Bilincin en hafif şekilde bozulduğu durumdur. Uyanıklıktan çok farkındalıkta azalma mevuttur. Genelde düşünme eyleminin akışkanlığında ve tutarlılığında bozulma vardır. Genellikle toksik veya metabolik nedenlere bağlı demans gibi beyni global olarak etkileyen durumlarda gelişmektedir. Algılama bulanıklığı olarak da tanımlanabilir (2).

Somnolans (Letarji): Hasta uykuya eğilimlidir. Sesli uyaranlarla uyanıp doğru cevaplar verebilir ancak kendi haline bırakıldığında tekrar uyku haline geçer.

Obduntasyon: Letarji ile stupor arası bir tablodur. Hastada mental küntleşme ya da durgunluğun oluştuğu ağır uyku durumudur. Hasta ancak güçlü uyaranlarla uyandırılabilir.

Stupor: Sesli uyaranlarla hasta uyandırılamaz ancak daha kuvvetli ve tekrarlayan ağrılı uyaranlara hastadan yanıt alınabilir. Komadan önceki durumdur ve prekoma olarak da değerlendirilebilir. Hastada oryantasyon ve kooperasyon tam olarak bozulmuştur. Ağrılı uyaran kesildiği takdirde sözel uyaranlar hastayı uyanık tutmak için yeterli olmaz ve hasta hemen tekrar uykuya dalar.

Koma: hastanın dış uyaranlarla uyandırılamamasıdır. Hafif ve orta seviyedeki komada (semi koma) ağrılı uyaranlara ekstremite veya yüz mimikleriyle hafif cevap alınabilirken derin komada ağrılı uyaranlara cevap yoktur ve hatta beyin sapı refleksleri dışında diğer belirli nörolojik muayene bulguları (derin tendon refleksleri, motor hareketler vb.) bile yoktur. Ancak otonomik fonksiyonlar korunmuştur.

Anatomi ve nörofizyoloji

Beyin sapının derin kısımları, subtalamus, hipotalamus ve talamus boyunca yer alan nöronal ağa retiküler formasyon denmektedir. Retiküler formasyonun beyin sapının üst yarısındaki bölümü ile ponsun üst kısmındaki paramedian bölgeler ve mezensefalik tegmentumda yer alan ARAS bilincin anatomik yapısını oluşturmaktadır.

ARAS'ın 3 temel asendan yolu vardır. İlk kısmı talamusun retiküler çekirdeğine, buradan da spesifik talamik çekirdekler üzerinden kortekse yayılmaktadır ve bu yolak korteks üzerine inhibitör etkilidir. İkinci kısmı hipotalamus üzerinden limbik sistem ve ön beyin ile ilişkilidir. Üçüncü kısmı ise direkt olarak neokortekse yayılmaktadır(3). Şekil 1'de ARAS ve kortikal projeksiyonları şematize edilmiştir. Bilinç düzeyi serebral korteks, ARAS ve kortigofugal yollar arasındaki bağlantılar tarafından düzenlenir. Tam bir bilinçlilik için ARAS, üst beyin sapı ve korteks arasındaki yolların sağlam olması gerekir. Dominant hemisfer lezyonlarında nondominant hemisferden daha belirgin bilinç bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Bilinçliliği en fazla tegmentumun boydan boya ve iki taraflı lezyonları etkilemektedir. Tersine periaquaduktal ya da tek taraflı sınırlı olan lezyonlar genellikle uyanıklık durumunu pek etkilemezler (4).

ARAS hasarından bağımsız olarak serebral hemisferlerin hasarı da bilincin niteliğini azaltır. Fokal lezyonlar yüksek kortikal fonksiyonları bozarken daha yaygın lezyonlar etkilenen dokunun hacmi ile de orantılı olarak bilinçte baskılanmaya neden olabilirler.

Komayı oluşturan yapısal veya metabolik olmak üzere başlıca 2 mekanizma vardır. Birinci mekanizma rostral beyin sapı ve alt diensefalondaki lezyonlardan ya da hemisferdeki daha yaygın patolojik değişikliklerden kaynaklanır. Bu yapısal lezyonlar ARAS ve bağlantılarını hasara uğratacak şekilde bası yaparak etki ederken diğer bir mekanizma olan metabolik nedenlerde nöronal aktivitenin supresyonu komadan sorumludur. Hipoksi, global iskemi, hipoglisemi, ozmolarite bozuklukları, asidoz, alkaloz, elektrolit bozuklukları, intoksikasyonlar, ilaçlar, alkol alımı gibi durumlarda serebral metabolizmanın veya serebral kan akımının azalması ile paralel bir şekilde bilinçte de azalma görülür.

Özel tablolar

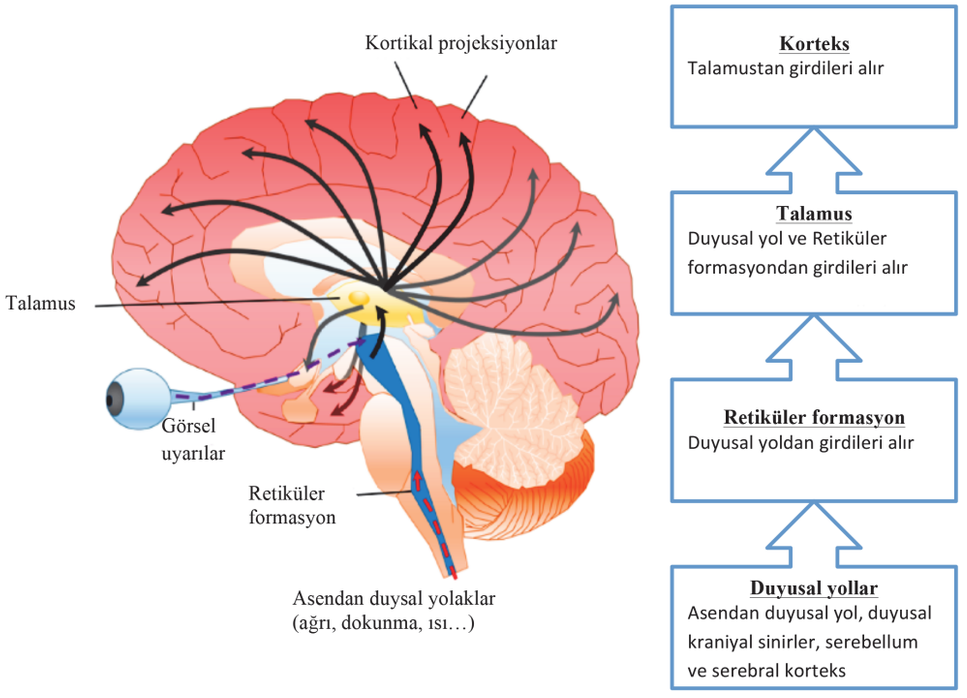
Ciddi sistemik hastalıkların ve serebral hasarın tedavisinde tıbbi tedavi olanakları arttıkça, anlamlı mental fonksiyonlarını kazanmadan yaşamlarını sürdüren hasta sayısı gittikçe artmıştır (2). Aşağıda bahsedilecek tabloların hepsinde etyoloji, etkilenen lokalizasyonlar ve klinik bulgular tanımlanmış olsa da hasta başında net tanımlamalara ek olarak hastanın muayene bulgularını (sözel uyarana yanıt, ağrılı uyarana yanıt, beyin sapı refleksleri vb…) da ayrıntılı bir şekilde sunmak oluşabilecek karışıklıkları ortadan kaldıracaktır.

Bitkisel yaşam (Vejetatif durum): Ciddi anoksik beyin hasarı sonrası uyanıklığın olduğu ancak farkındalığın olmadığı hasta grubunu tanımlamak için ilk kez 1972 yılında kullanılmıştır (5, 6).

- Hastalar ortama tamamen ilgisizdir, çevrenin ve kendi ihtiyaçlarının farkında değillerdir
- Görsel, işitsel, dokunsal veya zararlı uyaranlara karşı sürekli ve tekrarlanabilir yanıt yoktur
- Uyku uyanıklık döngülerinin olduğu aralıklı uyanıklık mevcuttur
- Hipotalamik ve beyin sapı otonomik fonksiyonları korunmuştur. Hastalarda stimülasyona cevap olarak solunum hızlanabilir ve yutkunma, diş gıcırdatma, yüzünü buruşturma, inleme gibi çeşitli otomatizmalar görülebilir
- Barsak ve mesane inkontinansı mevcuttur
- Spinal refleksler ve kraniyal sinir refleksleri değişken seviyelerde korunmuştur

- Hastalar ara sıra göz kapaklarını açabilirler ancak bilişsel işlevlerden tamamen yoksundurlar

İsimlendirmeler ve süreler ülkelere göre değişiklik gösterse de; bitkisel yaşamın 4 haftadan uzun sürmesine 'persistan vejetatif durum', travmatik hastalarda 1 yıldan uzun sürmesine ya da travmatik etyolojiye sahip olmayan hastalarda 3 aydan uzun sürmesine ise 'permanent vejetatif durum' denir (7). En sık nedenler kapalı kafa travmasına bağlı beyin hasarı, kardiyak arrest sonrası yaygın hipoksi ve farklı nedenlere bağlı meydana gelen talamik nekrozdur. Prognozu önceden belirleyebilmek mümkün olmasa da beyin hasarının türü, şiddeti, hastanın yaşı, göz açmaya EEG yanıtı ve vejetatif durumda kalma süresi prognozda belirleyici olabilir (8). Süre uzadıkça geri dönüş ihtimali azalmakla birlikte literatürde bu şekilde iyileşmenin görüldüğü sadece izole vakalar bildirilmiştir.



https://doi.org/10.3390/neurosci2030018 esinlenilmiştir

Şekil 1. ARAS ve kortikal projeksiyonları

Minimal bilinç durumu (MBD): Bitkisel yaşam ve koma kriterlerini karşılamayan ancak ciddi bilinç değişikliği olan hastaları tanımlamak için önerilmiştir. Geçici veya sürekli olacak şekilde minimal bir bilinçlilik, farkındalık hali vardır (9).

- Hastalar işlevsel olarak iletişim kurmasalar da, basit komutları takip edebilirler
- Hareketle veya sözlü olarak evet/hayır yanıtı verebilirler (yanıtlar doğru olmayabilir)
- Anlaşılabilir sözlü ifadede bulunabilirler
- Gülme veya ağlama gibi duygusal davranışlar gösterebilirler
- Hareketli bir cismi veya aynada kendilerini takip edebilirler
- Otonom fonksiyonlar korunmuştur

Hastalarda bilinç seviyesinde ki azalmanın temelinde afazi, agnozi, apraksi veya sensorimotor bozukluğun olmadığından emin olmak gerekir. Minimal bilinç durumunun altında yatan sebepler ve patolojik değişiklikler bitkisel yaşamdakilere benzer ve aradaki fark önemsenmeyecek kadar azdır. Ancak prognozlarına baktığımızda aralarında fark olması hastanın takibi sırasında klinik ayrımı net yapabilmeyi gerektirmektedir. MBD hastalarının takip verilerine bakıldığında bitkisel yaşamdaki hastalara göre prognozun az da olsa daha iyi olduğuna dair veriler mevcuttur ve geç iyileşmenin gözlendiği MBD hastalarının etyolojilerinde anoksiden ziyade travmatik beyin hasarı olduğu görülmüştür (10).

Akinetik mutizm: Aslında bir koma durumu değil komayla karışabilen bir durumdur. Uyanık koma 'coma vigile', yanıt vermeyen uyanıklık sendromu olarak da bilinir. İlk kez 1941 yılında hareket etmeyen (akinezi) ve konuşmayan (mutizm), 3. ventrikülde epidermoid kisti olan bir hastayı tanımlamak için kullanılmıştır (11).

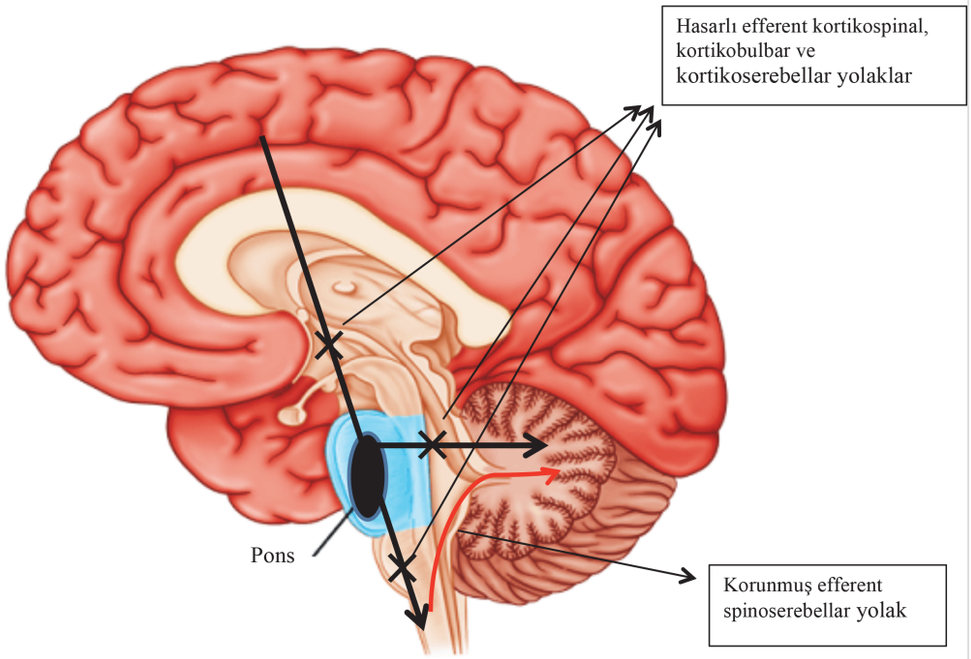
- Hastalar uyanık görünümdedirler ancak hareketsiz yatarlar (hareketsizlik paraliziden değil motor hareketleri başlatmaktaki problemden kaynaklanır)
- Gözleri ile takip edebilirler ancak başka hareket başlatamaz ve komutlara uyamazlar
- Hastalar ile iletişim kurulamaz, bilinçli değillerdir
- Hastalar konuşamaz, apatiktirler
- Refleksler ve tonus sıklıkla normaldir

Nöroanatomik lokalizasyona göre 3'e ayrılabilir; telensefalik (medial frontal loblarda etkilenme), diensefalik (talamik ve bazal gangliyalarda etkilenme), mezensefalik (üst beyin sapında etkilenme) (12).

En sık neden bilateral ciddi frontal lob hasarıdır. Talamus ve singulat girus hasarlarında, bilateral anterior serebral arter enfarktlarında, anterior serebral arter anevrizma rüptürlerinde, nörotoksik maddelere maruziyet sonrası (tacrolimus, siklosporin vb.), Creutzfeldt-Jakob hastalığı, hidrosefali, yaygın serebral hipoksi, olfaktor oluk menengiomları, 3. ventrikül kistleri gibi daha pek çok durum akinetik mutizm tablosuna neden olabilir (12-14).

Ayırıcı tanıda depresyon, deliryum ve locked-in sendromu mutlaka düşünülmelidir. Doğru tedaviyi verebilmek için doğru teşhis çok önemlidir. Akinetik mutizm tedavisinde etyolojiye yönelik tedaviler dışında magnezyum, levodopa, amantadin, bromokriptin, donepezil ve memantin gibi tedaviler de denenmekte ancak alınan yanıtlar hastaya ve etyolojiye göre değişmektedir (15-17).

Locked-in sendromu: 'Kilitlenme sendromu' aslında bir bilinç bozukluğu tablosu olmayıp akinetik mutizmde de olduğu gibi koma ile karışabilecek bir tablodur. Bu sendromda kortikospinal, kortikopontin ve kortikobulbar motor yolların bilateral etkilenmesi sonucu klinik ortaya çıkar. Şekil 2'de locked-in sendromunda ventral beyin sapı lezyonu şematize edilmiştir.



Pistoia F. Commentary: embodied medicine: mens sana in corpore virtuale sano. Front Hum Neurosci 11. 2017 den esinlenilmiştir

Şekil 2. Locked-in sendromunda ventral beyin sapı lezyonunun şematizasyonu

- Hastalar konuşamaz ve ekstremitelerini hareket ettiremezler
- Bilinçleri açıktır ve uyanıktırlar. Kognitif fonksiyonları normaldir
- Tetraplejiktirler, sadece vertikal göz hareketleri korunmuştur, göz kırpabilirler
- Hastalar konuşamaz ve yutkunamaz ancak duyabilirler
- Uyku uyanıklık siklüsleri vardır

Locked-in sendromunun en sık nedeni beyin sapının iskemik veya hemorajik inmeleridir (18). Sıklıkla da baziller arter tıkanıklıklarında görülür. Pons tegmentum kısmının kollateral dolaşımının daha iyi olması nedeniyle bu bölge korunurken pons basisinin paramedian kısmında etkilenme daha sıktır. Bilinç, solunum, kardiyak ve vazomotor fonksiyonların kontrolünü sağlayan retiküler formasyonun tegmentum kısmında bulunması bu fonksiyonların sıklıkla korunmuş olmasını anatomik olarak açıklamaktadır. Ancak bazı hastalara da hasarın tegmentuma kadar uzanması hastalarda koma, horizontal bakış parezisi, internuklear oftalmopleji, solunum yetmezliği gibi bulguların eşlik etmesine yol açabilir. Vertikal göz hareketlerinin de beyin sapının daha rostral kısmı (medial longitudinal fasikilüsün rostral interstisyel çekirdeği ve interstisyel Cajal çekirdeği) tarafından kontrol edilmesi ve etkilenmemiş olması locked-in sendromunda tetraplejik hastanın vertikal göz hareketlerini devam ettirerek iletişim sağlayabilmesini açıklamaktadır (19, 20).

Diğer locked-in sendromuna yol açabilecek nedenler arasında santral pontin myelinolizis, travmatik beyin sapı hasarı, beyin sapında özellikle ponsta yer kaplayan kitleler (tümör, apse vb.), nörotoksik ajanlar sayılabilir. Tetraplejik hastada locked-in sendromu tanısını netleştirmeden önce anamnez, klinik muayene bulguları ve destekleyici tetkiklerle benzer tablolar mutlaka dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda ise Amyotrofik lateral skleroz, Guillain Barre sendromu, Myastenia gravis, poliomyelit, bitkisel yaşam, koma ve beyin ölümü düşünülmelidir.

Bilinç düzeyinin takibi ve skalalar

Yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastaların bilinç durumlarındaki değişikliklerin izlemi oldukça önemlidir. Bu nedenle bilinç durumunu değerlendirmek için çeşitli koma ya da sedasyon skalaları kullanılmaktadır. Koma değerlendirmesi için kullanılan skorlama sistemleri; her hasta için uygulanabilir olmalı, uygulayanlar için kolay olmalı, bilinç düzeyini değerlendirmede uygulayanlar arasında tutarlı olmalı, bilinçteki ani değişiklikleri sınıflandırabilmeli ve aynı zamanda mortalite, morbidite tahmini açısından yol göstermelidir (4).

Glasgow koma skalası (GKS): İlk kez kafa travması sonrası hastaların bilincini değerlendirmek için 1974 yılında geliştirilmiş ve 1976 yılında revize edilerek son halini almıştır (21). Hasarın nedeni ne olursa olsun günümüzde hastaların bilinç durumunu değerlendirmek için en yaygın kullanılan uluslararası klinik skaladır. Hastaların bilinç durumları hekim ve hemşireler tarafından hızlıca bu skala ile değerlendirilebilir.

GKS; göz açma, sözel ve motor cevap olmak üzere 3 ayrı bölümde puanlama yapılarak hesaplanır. Puanlarda hastanın vermiş olduğu en iyi yanıt esas alınır. Ayrıntıları Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Glasgow koma skalası (21)

Göz açma (E)	**Puan**
Spontan	4
Sözel uyaran ile *(uykudan uyandırılan kişi 4 puan alır)*	3
Ağrılı uyaran ile *(sırasıyla tırnak yatağına, supraorbital veya sternuma)*	2
Yanıtsız	1
Gözde ciddi hasar, ilaçlarla sedasyon/paralizi	Değerlendirilemez
Motor yanıt (M)	**Puan**
Komutlara uyarak	6
Ağrıyı lokalize ederek	5
Ağrı ile geri çekilme, normal fleksiyon	4
Ağrı ile anormal fleksör yanıt (dekortike)	3
Ağrı ile anormal ekstansiyon (deserebre)	2
Yanıtsız	1
Spinal kord hasarı, ilaçlarla sedasyon /paralizi	Değerlendirilemez
Sözel yanıt (V)	**Puan**
Oryante	5
Konfüzyon, dezoryantasyon	4
Anlamsız kelimeler	3
Anlamsız sesler	2
Yanıtsız	1
Entübasyon, sağırlık, lisan problemi, ilaçlarla sedasyon/paralizi	Değerlendirilemez

Hastanın aldığı toplam puan 3-15 arasında değişir

- 15 puan tam uyanıklık ve farkındalık
- 8'in altında ki puanlar derin komayı işaret eder, yoğun bakım da takip gerektirir ve kötü prognoz işaretidir
- 3 puan en düşük puan ve derin koma

GKS'de hem toplam puan, hem de her 3 grup için hastanın verdiği en iyi cevap esas alınarak ayrı ayrı puanlar belirtilir (ör: GKS:15, E4M6V5). İnme nedeniyle hemiparezik bir hastanın GKS'si hesaplanırken hastanın motor yanıtında en iyi cevabı esas alınacağı için parezik olmayan taraftaki motor yanıta göre hesaplanır (22). GKS, hızlı uygulanabilmesi, basit olması, tekrarlanabilmesi gibi pek çok avantajı olmasına rağmen; entübe ve afazik hastalarda sözel yanıtın değerlendirilememesi, beyin sapı reflekslerinin ve solunum paterninin değerlendirilememesi, 9-12 puan aralığında güvenilirliğinin tartışmalı olması nedeniyle farklı skalalara ithiyaç duyulmuştur.

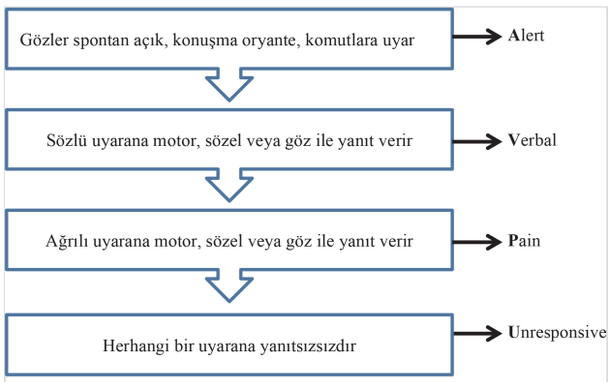
Full outline of unresponsiveness (FOUR) skoru: Beyin sapı değerlendirmesini de içerdiği için koma tanısında GKS'den daha faydalı olacağı düşünülerek 2005 yılında geliştirilen alternatif bir skorlama sistemidir (23). İki bin on yılında ise türkçe çevirisi ve güvenirlik çalışması yapılarak nöroloji yoğun bakım ünitelerinde günlük pratikte yerini almıştır (24). FOUR skoru her birinden maksimum skoru 4 olmak üzere 4 farklı komponent içermektedir (göz, motor, beyin sapı refleksleri ve solunum). Skorlama 0-16 arası toplam 17 puanlık bir skorlamadır. GKS'de olduğu gibi puan düştükçe klinik kötüleşmektedir. Ayrıntıları Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Full outline of unresponsiveness (FOUR) skoru (23)

Göz açma	**Puan**
Gözler açık ya da açılır, emir ile takip ya da göz kırpma	4
Gözler açık ancak takip yok	3
Gözler kapalı, yüksek sesli uyaranla açılır	2
Gözler kapalı, ağrılı uyaranla açılır	1
Gözler ağrılı uyaranla açılmaz	0
Motor yanıt	**Puan**
Komut ile el hareketleri	4
Ağrıyı lokalize ederek	3
Ağrı ile fleksiyon cevabı	2
Ağrı ile ekstansiyon cevabı	1
Ağrılı uyaran cevabı yok ya da jeneralize myokloniler	0
Beyin sapı refleksleri	**Puan**
Pupilla ve kornea refleksi var	4
Bir pupilla geniş ve fikse	3
Pupilla ya da kornea refleksi yok	2
Pupilla ve kornea refleksi yok	1
Pupilla, kornea ve öksürük refleksi yok	0
Solunum	**Puan**
Entübe değil, düzenli solunum paterni	4
Entübe değil, Cheyne-Stokes solunumu	3
Entübe değil, düzensiz solunum	2
Ventilatör hızından yüksek hızda solunum	1
Ventilatör hızında solunum ya da apne	0

Sözel yanıtın FOUR skorunun bir komponenti olmaması, entübe hastalarda da kullanılabilmesini sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda FOUR skorunun duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve pozitif tahmin değeri açısından GKS'den daha iyi biyoistatistiksel özelliklere sahip olduğu görülmüştür (25). "Avrupa Nöroloji Akademisi Koma ve Diğer Bilinç Bozuklukları" 2020 kılavuzunda da; yoğun bakımda bilinç değişikliği olan hastalarda bilinç düzeyini belirlemek için GKS yerine FOUR skorunun kullanılması önerilmektedir. Kılavuzda GKS'nin aksine FOUR skorunda ki göz hareketlerinin değerlendirilmesinin 'locked-in sendromu' ve 'minimal bilinç durumu' arasında ki yanlış teşhisi azalttığı ve komatöz hastalarla iyileşen hastalar arasında daha kesin ayrım yapılmasına izin verdiği vurgulanmıştır (26). Skorlamanın beyin sapı reflekslerini içeriyor olması ayrıca beyin ölümü açısından GKS'ye göre daha değerli bilgiler sağlamaktadır.

AVPU skalası: C. Anne Kelly ve arkadaşları tarafından 2004 yılında kasıtlı veya kaza sonucu zehirlenen hastalarda GKS'ye karşılık olarak hastaların bilinç düzeyini değerlendirmek için geliştirilmiş bir skaladır (27). Sıklıkla acil servislerde kullanılmaktadır. Dört komponenti olup değerlendirici gereksiz testlerden kaçınmak için her zaman en iyiden (Alert) en kötüye (Unresponsive 'yanıtsız') doğru çalışmalıdır. Çok basit ve hızlı uygulanabilmesine rağmen bir hastanın uzun süreli nörolojik gözlemi için çok uygun değildir. Ayrıntıları Şekil 3.'de verilmiştir.



Şekil 3. AVPU skalası algoritması

JFK koma iyileşme skalası gözden geçirilmiş 'Coma Recovery Scale-Revised' (CRS-R): İlk olarak 1991'de tanımlanmış ve 2004'de revize edilerek yayınlanmıştır (28). CRS-R, maddeleri refleks davranışlardan, bilişsel aracılı süreçlere kadar hiyerarşik olarak düzenlenmiş 6 alt ölçekten oluşan 23 maddelik bir skaladır. Ayrıntıları Tablo 3'de verilmiştir.

Toplam puan 0 (en kötü) ile 23 (en iyi) arasında değişir. Duyarlılığı ve geçerliliğinin yüksek olması nedeniyle kılavuzlarda da bilinç düzeyini sınıflandırmak için bu skalanın kullanılması önerilmektedir (26). Ancak uygulamanın uzun sürmesi (15-60 dk) ve deneyimli personel tarafından uygulanması gerekliliği skalayı günlük kullanımda biraz daha geri planda bırakmaktadır.

Bilinç bozukluklarının basitleştirilmiş değerlendirmesi 'Simplified Evaluation of Consciousness Disorders' (SECONDs):Ağır beyin hasarı olan bireylerde bilinç düzeyini belirlemek için CRS-R altın standart olsa da uygulamanın uzun sürmesi günlük uygulamada daha hızlı ve kolay uygulanabilecek SECONDs'ı ön plana çıkarmıştır. SECONDs bilinç bozukluğu olan hastalarda bilinç düzeyini değerlendimek için hızlı, umut verici ve kullanışlı bir araçtır (29). Bu ölçek 6 zorunlu öğeden (gözlem, komut takibi, görsel takip, görsel fiksasyon, yönelimli hareketler ve uyarılma) ve 2 koşullu öğeden (iletişim, ağrı lokalizasyonu) oluşur. Değerlendirmeyi objektif ve sıralamaya göre yapabilmek için üzerinde değerlendirme notlarının da yazılabileceği kartlardan takip etmek en doğru yaklaşımdır. Puan 0-8 arasında değişir. Son puan en yüksek başarılı öğenim puanına karşılık gelir ve tanıyı doğrudan yansıtır. Ayrıca daha doğru bir hesaplama yapabilmek ve bilinç düzeyinin zaman içerisinde izlenmesini sağlamak için ek endeks puanı hesaplanır. Her ayrıntılı değerlendirmenin puanı ayrı olarak not edilerek sonunda hepsi toplanır. Puan 0-100 arasında değişir ve bu puanlama sonucu tanıdan bağımsız olarak hastanın takibindeki değişiklikleri daha net fark edebilmeyi sağlar. Ayrıntılar Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Coma recovery scale-revised (CRS-R) Koma İyileşme Skalası Gözden Geçirilmiş (28)

İşitsel fonksiyon skalası	Görsel fonksiyon skalası	Motor fonksiyon skalası
4- Komuta uyumlu hareket	5- Nesne tanıma	6- Fonksiyonel nesne kullanımı
3-Komuta tekrarlanabilir hareket	4- Nesne lokalizasyonu, ulaşma	5- Otomatik motor cevap
2- Sese lokalizasyon	3-Görsel takip	4- Nesne manipülasyonu
1- İşitsel irkilme	2- Fiksasyon	3- Zararlı uyarıya lokalizasyon
0- Hiçbiri	1- Görsel irkilme	2- Fleksiyon geri çekilmesi
	0- Hiçbiri	1- Anormal duruş
		0- Hiçbiri/gevşek
Oromotor/sözel fonksiyon skalası	**İletişim skalası**	**Uyarılma skalası**
3- Anlaşılır şekilde ifade etme	2- Fonksiyonel: doğru	3- Dikkat
2- Seslendirme/ağız hareketi	1- Fonksiyonel olmayan: istemli	2- Uyarı olmadan göz açma
1- Refleksif ağız hareketi	0- Hiçbiri	1- Uyarıyla göz açma
0- Hiçbiri		0- Uyarılamayan

Tablo 4. SECONDs skoru puanlama ve ilişkili tanılar (29, 30)

Davranışsal maddeler	Skor	Tanı
İletişim	8	EMBD
	7	MBD+
Komut takibi	6	
Oryante davranışlar	5	MBD-
Görsel takip	4	
Görsel fiksasyon	3	
Ağrı lokalizasyonu	2	
Uyanıklık	1	VD
	0	Koma

Kısaltmalar: EMBD: Minimal bilinç durumundan kurtulma; MBD: Minimal bilinç durumu; VD: Vejetatif durum

Koma nedenleri ve ayırıcı tanılar

Koma bir hastalık olmayıp, çeşitli etiyopatolojik süreçler sonucunda meydana gelen klinik bir tablodur. Hem intrakraniyal hem de sistemik kökenli birçok neden komaya yol açabilir. Spesifik tedaviye hızlıca başlamak için komaya yol açan durum ivedilikle ortaya konmalıdır.

Yapısal olarak tek taraflı veya her iki hemisferi de etkileyen durumlarda (hematom, tümör, apse veya iskemi) dokunun direkt hasarlanması sonucu veya kitle etkisi ile normal dokunun basınca bağlı yer değiştirmesi neticesinde klinik tablo ortaya çıkabilir. Bilinç bozukluğu oluşması için her iki hemisferde diffüz bozukluk olması ya da tek taraflı bir lezyonun karşı taraf hemisfer ya da beyin sapı üzerine uzak etki yapacak kadar geniş olması gerekir. Radyolojik olarak incelendiğinde tek taraflı hemisferik bir lezyonun kitle etkisine bağlı corpus pinealenin orta hattan karşı tarafa 3-5 mm'lik kaymasının somnolansa, 5-8 mm'lik kaymasının stupora ve 8 mm'den fazla kaymasının ise komaya yol açabildiği görülmüştür (31).

Toksik, metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlar gibi yapısal olmayan koma nedenlerine bakıldığında aslında mekanizma çoğunda nedene özgüdür. Genel olarak ise bu durumlarda beyine oksijen ve substrat iletiminde bozulma olduğu ve bunların neticesinde serebral metabolizmada, nöronal uyarılabilirlikte ve sinaptik fonksiyonlarda azalma olduğu söylenebilir.

Yoğun bakımlardaki travmatik olmayan koma nedenlerine bakıldığında inme en sık neden olarak görülmektedir. Diğer nedenler olarak anoksi sonrası koma, zehirlenmeler ve metabolik olaylar sıralanabilir (32). Koma tablosuna yol açabilecek veya ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken durumlar Tablo 5 de belirtilmiştir.

Tablo 5. Koma nedenleri ve ayırıcı tanılar (33, 34)

Yapısal		Yapısal olmayan
Simetrik	**Asimetrik**	**Toksinler**
Supratentoriyel		Kurşun, talyum, mantar, siyanür, metanol, etil alkol, karbon monoksit
Bilateral İKA/ASA oklüzyonu	İntraparankimal hematom	İlaçlar
Sagittal sinüs trombozu	Trombotik trombositopenik purpura, Dissemine intravasküler koagulasyon	Sedatifler, barbitüratlar, diğer hipnotikler, trankilizanlar, alkol, opiatlar, paraldehit, salisilat, psikotroplar, antikolinerjikler, amfetamin, lityum, monoamin oksidaz innhibitörler
Subaraknoid kanama	Yağ embolisi	Metabolik
Talamik kanama	Pituiter apopleksi	Hipoksi, hiperkapni, hipernatremi, hipoglisemi, hiperglisemik nonketotik koma, diabetik ketoasidoz, laktik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi, hipermagnezemi, hipertermi, hipotermi, Reye sendromu, porfiri, hepatik ensefalopati, üremi, hipotiroidizim
Travmatik beyin hasarı	Creutzfeldt-Jakob hastalığı	Enfeksiyonlar
Hidrosefali	Serebral apse	Bakteriyel menenjit, viral ensefalit
Akut lökoensefalopati	Subdural kanama	Sifiliz, sepsis, malarya, tifo
Multiple metastatik kitleler	OSA enfarktı	Subdural ampiyem, paraenfeksiyöz ensefalomyelitler
İnfratentoriyel		Psikojen nedenler
Baziler oklüzyon	Serebellar lezyonlar	Konversiyon, katatoni, simülasyon
Orta hat beyin sapı tümörleri	Beyin sapı enfarktı	Diğer
Pons kanaması	Beyin sapı kanaması	Epileptik nöbet, postiktal dönem, NKS
Santral pontin myelinolizis	Beyin sapı tromboensefaliti	Diffüz iskemi (miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, aritmi)
		Hipertansif ensefalopati, hipotiroidizim

Kısaltmalar: İKA: İnternal karotis arter, ASA: Anterior serebral arter, OSA: Orta serebral arter, NKS: Nonkonvulzif status

Komalı hastaya klinik yaklaşım

Acil servise getirilen veya yoğun bakıma alınan koma tablosunda ki bir hastada tanının esas amacı uygun tedaviye başlayabilmektir. Tanıyı koyabilmek için de hasta yakınlarından alınacak ayrıntılı anamnez, yapılacak sistemik ve nörolojik muayene, tanısal tetkikler ile hastaya algoritmik olarak yaklaşılmalıdır. Altta yatan etiyolojik neden saptandıktan sonra da hangi tedavi yaklaşımının daha uygun olacağına karar verilmelidir.

Anamnez: Öncelikle hastanın hava yolu, solunum ve dolaşımı stabilize edildikten sonra ayrıntılı değerlendirmeye geçilmelidir. Komadaki hastadan anamnez alınamayacağı için aile, arkadaş veya görgü tanıklarından olayın başlangıç şekli öğrenilmelidir. Travma eşlik ediyor mu? Epileptik nöbet düşündürecek ayrıntı var mı? Ani mi (inme) yoksa yavaş yavaş mı (beyin tümörü) gelişmiş? Fluktuasyon gösteriyor mu (subdural hematom, metabolik ensefalopati)? Bilinç kaybına fokal bulgu eşlik ediyor mu? Öz geçmişinde özellik var mı? Son zamanlarda yeni tanı almış bir hastalık var mı? Fonksiyonel ve davranışsal olarak değişiklik oldu mu (ateş, baş ağrısı, kişilik değişikliği, unutkanlık vb.)? Hastanın kullandığı ilaçlar, sigara, alkol ve madde kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Ulaşılabiliyorsa hastanın eski hastane kayıtlarına ulaşılıp incelenmelidir.

Fizik muayene: Altta yatan etyolojiye yönelik ipuçları vereceğinden komadaki hastalarda fizik muayene (vital bulgular, solunum paterni, derinin inspeksiyonu) oldukça önemlidir.

Ateş yüksekliği daha çok pnömoni, bakteriyel menenjit ya da viral ensefalit gibi sistemik durumlara bağlı ortaya çıkabilir. Sıcak çarpması, antikolinerjik ilaç intoksikasyonu, malign nöroleptik sendrom da akılda tutulmalıdır. Hipotermi soğuğa maruz kalma durumunda, hipotiroidizim, adrenal yetmezlik, sepsis, ilaç-alkol intoksikasyonu ve primer olarak hipotalamik disfonksiyonda görülebilir.

Tansiyon yüksekliğinde hipertansif ensefalopati, hipertansif intraserebral kanama, subaraknoid kanama ve kafa içi basınç artışı (KİBAS) akla gelmelidir. Tansiyon düşüklüğü durumunda ise sepsis, kalp yetmezliği, Addison hastalığı, aort diseksiyonu, myokard enfarktüsü, hipovolemi düşünülmelidir. Eğer bradikardi var ise trisiklik antidepresanlara ve antikonvulzanlara bağlı kalp bloğu akla gelmelidir. Yine inferior myokard enfarktüsünde de bradikardi olabileceği unutulmamalıdır. Hipoglisemi, ritim bozuklukları ve enfeksiyona sekonder de taşikardi izlenebilir.

Hastanın solunum paterni de bize hastanın durumu ile ilgili ayrıntılı bilgiler verebilir. Entübe olmayan hastanın solunumu gözlemlenerek paternine bakılabilir. Entübe hastada ise (sedasyon almazken) mekanik ventilatörün basınç destekli moda alınması (ör: 5 cm PEEP, 10 cm basınç desteği) hastaya solunum hızını ve derinliğini müdahale olmadan yönlendirebilme imkanı sunar. Tablo 6'da ayrıntıları verilmiştir.

Tablo 6. Komalı hastada solunum paternleri (2)

Solunum tipi	Klinik
Cheyne-Stokes solunumu	Bilateral serebral hemisfer hasarı, KİBAS, transtentoriyal herniasyon, hipoksi, hipertansif ensefalopati, ciddi kalp yetmezliği
Santral Nörojenik Hiperventilasyon	Mezensefalon- üst pons seviyesinde hasar, metabolik asidoz, solunumsal alkaloz, psikojen
Apneik solunum	Orta-alt pons seviyesinde hasar, hipoglisemik koma, herniasyon, menenjit
Ataksik solunum	Medullar beyin sapı hasarı (en kötü prognozlu solunum paternidir)

Kısaltmalar: KİBAS: Kafa içi basınç artış sendromu

Komalı hastanın cildinin değerlendirilmesi de bize oldukça fazla bilgi verebilir. Dudakların ve tırnakların siyanozu yetersiz oksijenizasyonu gösterir. Derinin kiraz kırmızısı renk alması karbon monoksit zehirlenmesi için tipiktir. Skalpta ekimozlar, rakun gözü, kulak veya burundan beyin omurilik sıvısı (BOS) kaçağı kraniyal fraktür ve intrakraniyal travmayı akla getirmelidir. Yüzün ve konjunktivaların hiperemik olması, telenjektazilerin bulunması alkolizmin sık bir bulgusudur. Miksödemde yüzde şişlik vardır. Subunkal ve konjunktival kanamalar endokardit durumunda görülebilir. Kollarda olabilecek iğne izleri madde kullanımını düşündürebilir. Dilde ki ısırıklıklar geçirilmiş bir nöbet akla getirmelidir. Aşırı terleme, hipoglisemi, hipertermi ve şok durumlarında sıktır. Aşırı derecede kuru cilt ise diabetik ve üremik durumlarda gözlenebilir. Yine üremi de soluk, kül rengi görünüm mevcuttur. Trombotik trombositopenik purpura, dissemine intravasküler koagülasyon ve yağ embolisinde vücutta yaygın peteşiler olabilir. Makülopapüler döküntüler özellikle ense sertliği ve ateşi olan hastada akla meningokok enfeksiyonunu getirmelidir.

Nefes kokusu da bazen komanın etyolojisi hakkında fikir verebilir. Bozuk meyve kokusu diabetik koma, idrar kokusu üremi, hoş olmayan küf kokusu hepatik koma, yanmış badem kokusu siyanür zehirlenmesinde görülebilir. Yine alkol kokusu da rahatlıkla fark edilebilir.

Nörolojik muayene: Komadaki bir hastada nörolojik muayene çok kritik bir öneme sahiptir. Çoğu zaman lezyonun yapısal mı metabolik mi olduğuna dair ve lokalizasyon konusunda çok önemli bilgilere henüz radyolojik bir tetkik yapılmadan sadece nörolojik muayene ile ulaşılabilir. Nörolojik muayene kabaca şu 3 ana başlık altında toplanarak değerlendirilebilir: bilinç durumu, motor yanıtlar ve beyin sapı refleksleri.

Komadaki hastayı değerlendirirken bilinç durumu ve uyanıklık düzeyinin değerlendirilmesinden ve kullanılan skorlama sistemlerinden daha önce ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.

Hastanın motor muayenesini yaparken spontan hareketleri, uyarıya verdiği cevap, refleksleri, postürü, tonusu değerlendirilmelidir. Bunlarda bir asimetri olması sıklıkla hemipareziyi gösterir. Hemiparezik bacak eksternal rotasyon pozisyonunda, diğer tarafa göre daha geniş ve düz olarak gözlenir (benzer pozisyon femur fraktüründe de meydana gelebilir). Çoğu vakada hemiparezi kontralateral hemisfer lezyonunu işaret eder ve gözler sıklıkla paralizi olan tarafın karşı tarafına döner (frontal lezyonlarda konjuge bakış alanı hasarlanmasına bağlı gözler karşı tarafa bakamayacağı için hastanın gözleri lezyona bakacaktır 'Vulpian belirtisi'). Beyin sapı lezyonlarında ise tam tersi söz konusudur, hasta lezyon tarafına bakamaz, parezisine bakar.

Serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom, malign hipertermi, epileptik nöbet ve subakut-kronik dönem beyin hasarlarında kas tonusu artmış olarak saptanabilir. Akut yapısal lezyonlarda ise kas tonusunda azalma görülür. Farklı kas gruplarında yaygın, rastgele ve asenkron olarak görülen multifokal myoklonus sıklıkla toksik veya metabolik bir etyolojiyi gösterir. Yüz kaslarında ve parmaklarda görülen daha ince, daha senkron, ritmik myoklonik seğirmeler ve spontan nistagmus NKSE olasılığını arttırmaktadır. Üst ekstremitede, boyun ya da tüm vücutta ani ve geçici postural tonus kaybı olan asteriksis ve daha çok ekstremitenin aktif hareketinde ortaya çıkan tremor ise metabolik ensefalopatiyi düşündürmelidir.

Komalı hastada kendiliğinden veya ağrılı uyaranla ortaya çıkan 2 motor fenomen vardır:

- Dekortike postür; üst ekstremiteler fleksiyon ve adduksiyonda, alt ekstremiteler ise ekstansiyondadır. Lezyon orta beyin red nukleusun üstündedir (serebral hemisferler, internal kapsül ve talamus). Hasta GKS'de motor komponentten 3 puan alır. Prognoz deserebre postüre göre sıklıkla daha iyidir.
- Deserebre postür; üst ekstremiteler ekstansiyon ve adduksiyonda, alt ekstremiteler de ekstansiyondadır. Lezyon orta beyin red nukleusun altında beyin sapındadır. Toksik/metabolik nedenlere bağlı da gelişebilir. Hasta GKS'de motor komponentten 2 puan alır. Prognoz dekortike postüre göre daha kötüdür.

Beyin sapı fonksiyonunun değişik göstergelerinin arasında en kullanışlı olanları pupil boyutu ve reaktivitesi, göz hareketleri, okülosefalik ve okülovestibüler reflekslerdir.

Komalı hastanın tanısında pupil reaksiyonlarının büyük önemi vardır. Pupil büyüklüğüne, eşit olup olmadıklarına ve her iki gözde ayrı ayrı ışık yanıtına bakılır. Pupiller genellikle eşit boyutta ve 3-7 mm boyutundadır. Ancak sağlıklı erişkinlerde bile her iki pupil arasıda %20 oranında fark olabilir. Komadaki hastada görülen anormal pupil cevabı metabolik hasardan çok yapısal hasarın varlığını gösterir. Ayrıca pupil boyutu ve reaktivitesi yapısal lezyonun konumunu lokalize etmeye yardımcı olur.

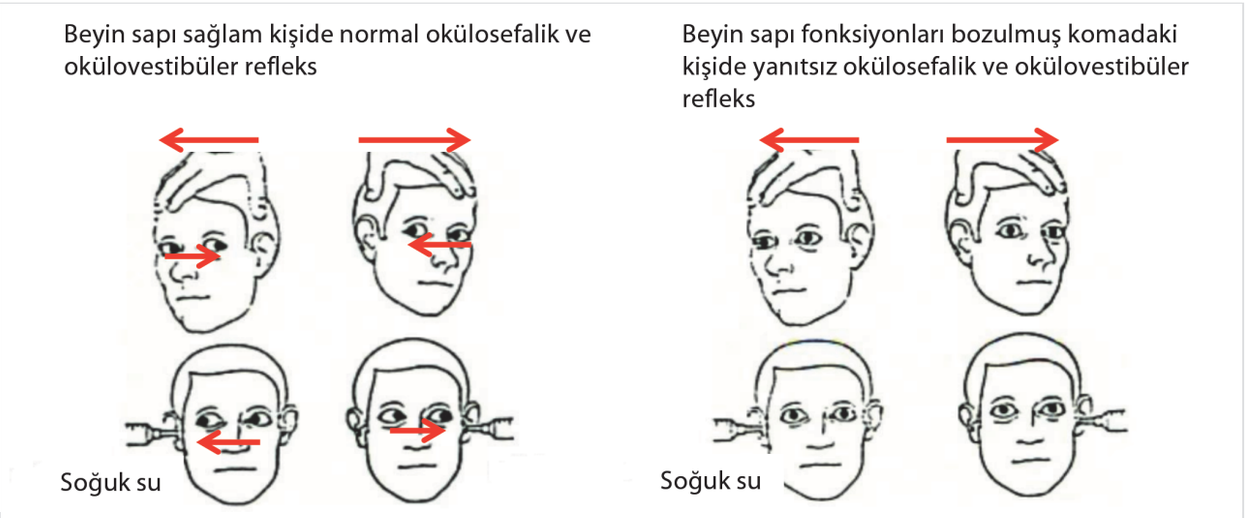
- Komalı hastada pupiller normal büyüklükte, eşit ve ışık refleksi normal olabilir.
- İki taraflı ileri derecede dar pupillalar olabilir (iğne başı, <1mm). Bu durum talamus (ışık refleksi yoktur, gözler aşağı ve içe bakar) ve pons (ışık refleksi korunmuştur) kanamalarında görülebilir. Opiyat zehirlenmelerinde ve kolinerjik ajanlara bağlı da benzer bir durum olabilir.
- Tek taraflı geniş ve ışığa cevabı azalmış pupil varlığı, geniş pupil tarafında okülomotor sinir hasarını düşündürmelidir. En acil olan tablo da pupilin dilate olduğu tarafta beyin hemisferinde kitle etkisi yapan lezyonun temporal lob unkusunu tentoriyum serebelliden aşağı doğru herniye etmesidir. Yine posterior komunikan arter anevrizmasına bağlı okülomotor sinir felcinde, mezensefalonda okülomotor sinir çekirdeğinin hasarlanması durumlarında da bu tablo ile karşılaşılabilir. Aerosol seklinde uygulanan beta2 adrenerjik agonistlerin göze kaçması durumunda da o tarafta midriyazisin geliştiği bildirilen izole vakalar vardır.
- İki taraflı genişlemiş (>5 mm) ve ışık cevabı alınamayan pupillerin varlığı, orta beyin yapılarının ağır ve geniş şekilde etkilendiğini ve iki taraflı okülomotor sinirden parasempatik çıktı kaybı olduğunu gösterir. Bu tablo supratentoriyel yer kaplayan lezyona bağlı orta hat yapılarının santral transtentoriyel herniasyonuna bağlı gelişebilir ve mortalite oldukça yüksektir. Yüksek doz antikolinerjik ajanlara (atropin vb.) bağlı ve derin metabolik koma durumlarında da görülebilir.

Komalı hastada göz kürelerinin değerlendirilmesi Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Komalı hastada göz hareketleri (2, 35)

Göz hareketleri	Klinik ve lokalizasyon
Bilateral konjuge göz hareketinin olması (spontan salınım hareketi)	Sağlam beyin sapı
Orta hatta hareketsiz	Beyin sapı sağlam ancak aktif göz hareketi yoktur veya beyin sapı işlev bozukluğunda bu hareketler yapılamamaktadır
Tek tarafa persistan deviasyon	Hasta büyük serebral lezyonlarda lezyon tarafına (Vulpian belirtisi), pons lezyonlarında lezyonun karşı tarafına (hemiparezisine) bakar
Persistan göz deviasyonu + nistagmus	Epileptik nöbette görülebilir (deviasyon lezyonun karşı tarafınadır)
Laterale ve aşağıya deviasyon	Okülomotor sinir paralizisi
Mediyal deviasyon	Abdusens sinir paralizisi
Burna doğru aşağı ve içe deviasyon	Talamus ve beyin sapının iskemik/hemorajik lezyonlarında görülebilir
Oküler bobbing	Aşağı hızlı sıçrayıcı göz hareketini takiben orta hatta yavaş geri gelme. Mezensefalon ve pons tegmentum lezyonlarında görülebilir
Oküler dipping	Aşağı yavaş göz hareketini takiben orta hatta hızlı geri gelme. Anoksi ve ilaç intoksikasyonlarında görülebilir

Gözler orta hatta ve hareketsiz olabilir. Bu durumda 2 olasılık vardır ya beyin sapı sağlam ancak o sırada göz hareketi yoktur ya da beyin sapı işlevleri bozulduğu için bu hareketler yapılamamaktadır. Bu 2 durumun ayırıcı tanısı 2 oküler refleks ile yapılabilir (Şekil 4).



Şekil 4. Oküler refleksler (http://www.itfnoroloji.org 'dan esinlenilmiştir)

- Okülosefalik refleks (taş bebek gözleri): Öncesinde servikal bir kırık olmadığından emin olunduktan sonra hastanın başı ani olarak horizontal planda bir yönden diğer yöne çevrilir. Beyin sapı sağlam ise pozitif yanıt gözlerin karşı tarafa konjuge deviasyonudur (baş sağa deviye edildiğinde gözler sola deviye olmalıdır). Komanın beyin sapını etkilediği durumlarda ise okülosefalik reflekse yanıt yoktur, gözler ilk pozisyonda kalır.
- Okülovestibüler refleks (kalorik test): Kulak zarının intakt olduğundan emin olduktan sonra sırt üstü yatan hastanın başı öne doğru 60 derece eğilerek horizontal semisirküler kanal vertikal duruma getirilir ve dış kulak yoluna 30 derece veya altında, 10 ml kadar soğuk su enjekte edilir. Bu durumda horizontal semisirküler kanalın kulağa yakın olan kısmı soğur ve bu kısımda sıvı kondanse olur, hacmi küçülür. Bu kısma ampulladan sıvı akmaya başlar. Ampullofugal olan bu akıntı reseptörde inhibisyon oluşturur, bunun sonucunda diğer taraf vestibüler kanalların eksitatör uyarıları ile göz önce soğuk su verilen tarafa doğru deviye olur, sonra da hızlı fazı karşı tarafa doğru olan kompansatuar nistagmus ortaya çıkar. Her iki kulağa en az 5 dakika ara verilerek, refleks muayenesi yapılmalıdır. Komanın beyin sapını etkilediği durumlarda ise gözlerde bir hareket görülmez.

Göz dibi muayenesinde papil ödem olması komaya yol açan nedenin kafa içi basıncını arttırdığını gösterir ancak papil ödem gelişmesi için belirli bir zaman geçmesi gerektiği için akut durumlarda normal bir fundus muayenesi kafa içi basıncının normal olduğunu göstermez. Yine göz dibi muayenesinde saptanan subhyloid bir kanama anevrizmal subaraknoid kanama için tanısal olabilir (36).

Ense sertliği delillerinin olması da subaraknoid kanama veya menenjiti işaret edebilir ancak akut subaraknoid kanama da meningeal irritasyon bulgusunun olmayabileceği de akılda tutulmalıdır. Temporal lobun ya da serebellumun herniasyonu ve deserebrasyon rijiditesi boynun pasif fleksiyonunu kısıtlayarak ense sertliği ile karışabilir.

Tanısal tetkikler: Komalı bir hastada tanısal tetkiklerin esas amacı tedavi edilebilir nedenleri hızlıca saptayabilmektir. Klinik tabloya göre yapılacak testler seçilmelidir.

Laboratuvar testleri mutlaka tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kalsiyum, üre, kreatinin, fosfat, glukoz, karaciğer enzimleri, amilaz, arteriyel kan gazı, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanını içermelidir. Kan ve idrardan ilaç taraması yapılabilir. Bu tetkikler yeteri kadar yönlendirici olmazsa da adrenal ve tiroid fonksiyon testleri, kan kültürü, periferik yayma, D-dimer ve şüphe varsa da karboksihemoglobin düzeyi çalışılabilir.

Akut KİBAS bulguları olan hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ilk inceleme metodu olmalıdır. BT; subaraknoid kanama, diğer intrakraniyal hemorajiler, akut hidrosefali, tümörler, serebral ödem ve geniş iskemik lezyonlarda oldukça sensitiftir. MRG ise; herpes simpleks ensefaliti, erken iskemik inme (özellikle posterior sistem), hipoksik-iskemik durumlarda ve beyaz cevher patolojilerinde BT'den daha üstündür.

Gerekli hallerde beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi de yapılmalıdır. Öncesinde koagulasyon testleri kontrol edilmelidir. Lomber ponksiyon (LP)' a bağlı transtentoriyel herniasyonu önlemek için öncesinde mutlaka intrakraniyal bir kitle olmadığı gösterilmelidir. Menenjit ve diğer iltihabi sinir sistemi hastalıklarında ve subaraknoid kanama varlığında BOS incelemesinin tanı değeri büyüktür.

Eğer hastanın durumu nonkonvulsif nöbet düşündürüyorsa veya komanın sebebi belirlenememişse mutlaka elektroensefalografi (EEG) görülmelidir. Yaygın, yavaş bir EEG toksik-metabolik bir etyoloji düşündürürken lateralizasyon gösteren bulgular yapısal lezyon düşündürmelidir.

Kesin tanı konulana kadar destekleyici tedavi verilir. Beyin hasarını azaltmak için tedaviye erken başlanmalıdır. Eğer destekleyici bulgular varsa tehlikeli ve önemli hastalıkların ampirik tedavisine de başlanmalıdır. Komalı hastada havayolu (A), nefes alma (B) ve dolaşım (C) ilk planda sağlanmalıdır. Hipotansiyon var ise volüm genişleticiler ve/veya vazopresör ajanlarla tedavi edilmeli–

dir. Komanın sebebi bilinmiyorsa 25 gr (50 cc %5 dextroz) glukoz ve 100 mg tiamin vermekte fayda vardır.

Eğer klinik veya radyolojik olarak herniasyon düşünülüyorsa acil tedavi gerekmektedir. Mannitol (1 gr/kg iv), %3 NaCL, hiperventilasyon, pentobarbital infüzyonu ve hastaya spesifik cerrahi uygulanması mutlaka akılda tutulmalıdır. Hastanın ateş yüksekliği önlenmeli, yatak başı 30 derece kaldırılmalıdır.

Hastada bakteriyel menenjit veya viral ensefalit düşünülüyorsa ampirik antibiyoterapi (seftriakson 4gr/gün, vankomisin 2 gr/gün, asiklovir 30 mg/kg/gün) başlanmalıdır. Antibiyotik tedavi öncesi kan kültürü alınmalı ve lomber ponksiyon için antibiyotik tedavisinin başlatılması geciktirilmemelidir.

Epileptik nöbet varsa veya NKS şüphesi varsa antiepileptik tedavi başlanmalıdır. Travmatik beyin hasarında ve kardiyak arrest geçiren hastalarda hipoterminin nöroprotektif özelliğinden faydalanılabilir. Asit-baz ve elektrolit bozukluğu olan hastalarda uygun tedaviler verilmelidir. Bilinen veya kuvvetli şüphenilen ilaç intoksikasyonlarında ise spesifik antidotlar verilmelidir.

Komada prognoz

Komadaki hastalar genellikle 2-4 hafta sonunda ya iyileşir, bitkisel yaşam veya minimal bilinç durumuna dönebilir ya da mortalite ile sonuçlanabilir. Komanın nedeni prognoza doğrudan etkili bir faktördür. Her bir farklı nedene göre prognoz ayrıca belirlenmelidir. Genel olarak metabolik ve toksik komada iyileşme, kafa travması ve hipoksi nedeniyle oluşan komaya göre daha iyidir. Kısa süre içerisinde pupil, korneal veya okülovestibular refleksler alınamıyorsa, göz açma hareketi yoksa, koma başlangıcından 1-3 gün sonra halen ekstremiteler atonik ise, somatosensoriyel uyarı cevaplarının kortikal komponentleri her iki tarafta da alınamıyorsa prognoz daha kötüdür.

Glasgow sonlanım skalası; kafa travması gibi beyin hasarı olan hastalarda iyileşme derecesinin bir ölçeğidir. İlk tanımlama 1975'te Jenett ve Bond tarafından yapılmış olup 1981 yılında genişletilmiştir (37, 38). Tablo 8'de Glasgow sonlanım skalasının ve genişletilmiş Glasgow koma skalasının özellikleri verilmiştir. Bu skalalar günlük yaşama dönebilmek için uzun vadede bir tahmin sağlayabilirler.

Tablo 8. Glasgow sonlanım skalası ve genişletilmiş Glasgow sonlanım skalası (37, 38)

Glasgow sonlanım skalası	Genişletilmiş Glasgow sonlanım skalası
1. Ölüm	1. Ölüm
2. Persistan vejetatif durum	2. Vejetatif durum
3. Şiddetli sakatlık (Günlük işlerde sürekli yardıma ihtiyaç var)	3. Düşük düzeyde şiddetli sakatlık
4. Orta sakatlık (Günlük işlerde yardıma gerek yok, özel ekipman ile çalışma mümkün)	4. Yüksek düzeyde şiddetli sakatlık
5. Düşük sakatlık (hafif nörolojik ve psikolojik hasar)	5. Düşük düzeyde orta sakatlık
	6. Yüksek düzeyde orta sakatlık
	7. Düşük düzeyde iyileşme
	8. Yüksek düzeyde iyileşme

Modifiye Rankin Skalası (mRS); İnme veya başka bir nörolojik nedenle, iş görmezlik gelişen hastalarda iş görmezlik ve bağımlılık derecesini değerlendiren bir skaladır. Sıklıkla inmenin fonksiyonel etkisinin global bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır. Hastaların fonksiyonel durumunu değerlendiren bu ölçek 0-6 arasında hastaya en uygun maddenin belirlenmesi ile puanlanır. Tablo 9'da mRS'nin ayrıntısı verilmiştir.

Tablo 9. Modifiye Rankin Skalası (39)

Skor	Özellikleri	
0- Semptom yok		Bağımsız
1- Belirgin sakatlık yok	Semptomlara rağmen hasta günlük aktivitelerini ve görevlerini yerine getirebiliyor	
2- Hafif sakatlık	Hastalık öncesindeki tüm aktivitelerini yapamıyor ama yardımsız kişisel işlerini yapabiliyor	
3- Orta derecede sakatlık	Kendi işlerini görmek için kısmen yardıma ihtiyacı var, ama kendi başına yardımsız yürüyebiliyor	Bağımlı
4- Ağır sakatlık	Yardımsız yürüyemiyor ve yardımsız bedensel ihtiyaçlarını karşılayamıyor	
5- Çok ağır sakatlık	Yatağa bağımlı, inkontinans ve devamlı bakıma ve dikkate muhtaç	
6- Ölüm		

KAYNAKLAR

1. Stevens RD, Bhardwaj A. Approach to the comatose patient. Critical care medicine. 2006;34(1):31-41.
2. Ropper A, Adams SM. Victor's Principles of Neurology, Eigth Edition. Mcgraw-Hill; 2006.
3. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. Brain. 2003;126(7):1524-36.

4. Öztürk T. BİS, FOUR Skalası ve Glasgow Koma Skalasının prognoz tahminindeki önemi.
5. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. The Lancet Neurology. 2004;3(9):537-46.
6. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. The Lancet. 1972;299(7753):734-7.
7. Cranford R. Diagnosing the permanent vegetative state. 2006.
8. Estraneo A, Fiorenza S, Magliacano A, Formisano R, Mattia D, Grippo A, et al. Multicenter prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness. Neurology. 2020;95(11):e1488-e99.
9. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. Neurology. 2002;58(3):349-53.
10. Coleman M, Menon D, Fryer T, Pickard J. Neurometabolic coupling in the vegetative and minimally conscious states: preliminary findings. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2005;76(3):432-4.
11. Oldfield R, Pennybacker J, Whitteridge D. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the 3rd ventricle'. Brain. 1941;64:273.
12. Alnaami I, Alqahtani SA. Full recovery of Akinetic Mutism after corpus callosum infarction in post subarachnoid hemorrhage of ruptured distal anterior cerebral artery aneurysm. Neurosciences Journal. 2020;25(5):412-5.
13. Otto A, Zerr I, Lantsch M, Weidehaas K, Riedemann C, Poser S. Akinetic mutism as a classification criterion for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1998;64(4):524-8.
14. Sierra-Hidalgo F, Martínez-Salio A, Moreno-García S, de Pablo-Fernández E, Correas-Callero E, Ruiz-Morales J. Akinetic mutism induced by tacrolimus. Clinical Neuropharmacology. 2009;32(5):293-4.
15. Rozen TD. Rapid resolution of akinetic mutism in delayed post-hypoxic leukoencephalopathy with intravenous magnesium sulfate. NeuroRehabilitation. 2012;30(4):329-32.
16. Arnts H, van Erp WS, Lavrijsen JC, van Gaal S, Groenewegen HJ, van den Munckhof P. On the pathophysiology and treatment of akinetic mutism. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2020;112:270-8.
17. Ma HM, Zafonte RD. Amantadine and memantine: a comprehensive review for acquired brain injury. Brain Injury. 2020;34(3):299-315.
18. León-Carrión J, Eeckhout Pv, Dominguez-Morales MDR. Review of subject: The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. Brain injury. 2002;16(7):555-69.
19. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, Frucht SJ. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. Journal of clinical movement disorders. 2015;2(1):1-10.
20. Smith E, Delargy M. Locked-in syndrome. Bmj. 2005;330(7488):406-9.
21. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. The Lancet. 1974;304(7872):81-4.
22. Zeltzer L. Glasgow Coma Scale (GCS).
23. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: the FOUR score. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 2005;58(4):585-93.
24. Örken DN, Sağduyu AK, Şırın H, Işikara CT, Gökçe M, Sütlaş N, et al. Yeni Bir Koma Değerlendirme Ölçeği Olan FOUR Skorun Türkçe çevirisinin Güvenirlik çalışması. Medical Journal of Trakya University/Trakya Universitesi Tip Fakultesi Dergisi. 2010;27(1).
25. Khanal K, Bhandari SS, Shrestha N, Acharya SP, Marhatta MN. Comparison of outcome predictions by the Glasgow coma scale and the Full Outline of UnResponsiveness score in the neurological and neurosurgical patients in the Intensive Care Unit. Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2016;20(8):473.
26. Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. European journal of neurology. 2020;27(5):741-56.
27. Kelly CA, Upex A, Bateman DN. Comparison of consciousness level assessment in the poisoned patient using the alert/verbal/painful/unresponsive scale and the Glasgow Coma Scale. Annals of emergency medicine. 2004;44(2):108-13.
28. Kalmar K, Giacino JT. The JFK coma recovery scale-revised. Neuropsychological rehabilitation. 2005;15(3-4):454-60.
29. Aubinet C, Cassol H, Bodart O, Sanz LR, Wannez S, Martial C, et al. Simplified Evaluation of CONsciousness Disorders (SECONDs) in individuals with severe brain injury: a validation study. Annals of physical and rehabilitation medicine. 2021;64(5):101432.
30. Toplutaş E. Bilinç bozukluğu olan hastalarda eeg mikrodurum analizi ve klinik ile ilişkisi. 2021.
31. Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie: Georg Thieme Verlag; 2012.
32. Horsting MW, Franken MD, Meulenbelt J, van Klei WA, de Lange DW. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. BMC anesthesiology. 2015;15(1):1-8.
33. Kıyat-Atamer A, Krespi Y. Komanın nedenleri ve nörofizyopatolojisi. 2012.
34. Berger JR. Clinical approach to stupor and coma. Bradley WG, Daroff RB, Fenichol GM, Jankovic (eds) Philadelphia: Butterworsh&Heinemann. 2004:43-64.
35. Yaltkaya K. Nörolojik muayene: Palme Yayıncılık; 2005.
36. Wijdicks EF. The bare essentials: coma. Practical Neurology. 2010;10(1):51-60.
37. Jennett B, Bond M. Outcome after severe brain damage: A practical scale. Lancet. 1975;1:480-3.
38. Jennett B, Snoek J, Bond M, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1981;44(4):285-93.
39. Sümer M, Benbir G, Can U, Kutluk K, Uzuner N. Skalalar: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı Ve Tedavi Kılavuzu-2015. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 2015;21(3):185-8.

KISALTMALAR

ARAS:Asendan Retiküler Aktivatör Sistem

MBD: Minimal bilinç durumu

GKS: Glasgow koma skalası

FOUR: Full outline of unresponsiveness

CRS-R: JFK koma iyileşme skalası gözden geçirilmiş 'Coma Recovery Scale-Revised'

SECONDs: Bilinç bozukluklarının basitleştirilmiş değerlendirmesi 'Simplified Evaluation of Consciousness Disorders'

EMBD: Minimal bilinç durumundan kurtulma

VD: Vejetatif durum

İKA: İnternal karotis arter

ASA: Anterior serebral arter

OSA: Orta serebral arter

NKS: Nonkonvulsif status

KİBAS: Kafa içi basınç artış sendromu

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

EEG: Elektroensefalografi

mRS: Modifiye rankin skalası

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0023

İntrakranial Basınç Artışı

Uz. Dr. Fatma Ger Akarsu, Prof. Dr. Levent Güngör

ORCID; FGA: 0000-0003-3171-4535, LG: 0000-0002-3016-2137

Tanımlar

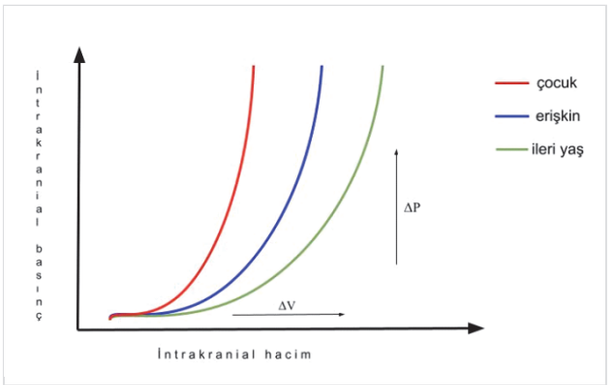
Kemiklerden oluşan kraniumun içinde kalan hacim sabittir. İntrakranial boşluğu dolduran beyin parankimi, beyin omurilik sıvısı (BOS), arteriyel-venöz kan, ihtiyaç olduğunda hacimlerini değiştirerek bu kapalı kutu içindeki basınç dengesinin sağlamaya çalışır. İntrakranial basınç (İKB) sistolik ve diyastolik arteriyel ve venöz basınçlardan etkilenir ve fizyolojik şartlarda dalgalanabilir. 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 (1, 2).

Supin pozisyonda istirahat halinde bir insanda intrakranial basınç 5-20 cmH2O (3-15 mmHg) ölçülür. İntrakranial basınç 20-25 cmH20 (20 mmHg) üzerinde çıktığında semptomlar, klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkar, kafa içi basınç artışından bahsedilir. Herhangi bir nedenle beyin ödemi geliştiğinde ve kafa içi basınç yükseldiğinde bunu kompanze etmek için ortaya çıkan ilk olay ventriküllerin ve dural sinüslerin basıya uğraması, kranium içindeki BOS'un kranium dışına, yani spinal kord etrafındaki subaraknoid boşluğa, lomber sisternlere 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 . Patolojik durumlarda, 30 mL'ye kadar olan ilk intrakranial hacim genişlemesi BOS ve venöz kanın kraniyum dışına hareketi ile iyi bir şekilde kompanze edilebilir. Ancak kafa içinde BOS ve kan miktarındaki ani artışlar (intrakranial hemoraji ve akut hidrosefali) kan ve BOS sıkıştırılamayacağı için, basınç hacim eğrisinde dik bir eğriye neden olur. Beyin parankimi nispeten sıkıştırılabilir bir dokudur bu nedenle tümör veya enfarktüs gibi patolojilerde hacim basınç eğirisi kademeli olarak yükselir (3, 4). İntrakranial hacim komponentlerinin birindeki artış sağlıklı bir erişkinde bir düzeye kadar başınç artmadan kompanze edilir. İntrakranial hacim artışı (beyin ödemi) durdurulamaz, azaltılamaz ve artmaya devam ederse bu kritik eşik değer üzerindeki çok küçük hacim artışları intrakranial basınçta büyük artışlara neden olur. Kompanzasyon yönteminin zayıf olduğu çocukların beyinlerinde bu krtik eşik hacim değeri çok daha düşükken, atrofiye gitmiş beyin parankimi bulunan yaşlılarda çok daha fazla hacim artışları tolere edilebilir (Şekil 1).

Beyin diyastolde perfüze olur. İntrakranial basınç, serebral perfüzyonun önemli belirleyicilerindendir. Serebral perfüzyon basıncı diastolik kan basıncı ile nabız basıncının üçte birinin toplamından intrakranial (venöz) basıncın çıkarılmasıyla hesaplanır. Willis poligonunu oluşturan kafa içindeki ana arterlerde ortalama basınç 50-60 mmHg'dır. İntrakranial basınç bu değerlere ulaştığında serebral kan akımı durma noktasına gelir. Distal arteriyel yatakta daha düşük basınç değerlerinde serebral kan akımı bozulabilir. İntrakranial basıncın düşürülmesinin serebral perfüzyonu artırmada da işe yarayacağı hep akılda tutulmalıdır.

Serebral Perfüzyon Basıncı = Diastolik Kan Basıncı + (Nabız basıncı/3) - İntrakranial venöz basınç

Hiperkapni gibi durumlarda kompanzatuar olarak serebral kan akımı artar. Serebral kan akımının artması zaten yüksek bir İKB'a sahip bir beyinde basıncın daha da yükselmesine neden olabilir (2).



Şekil 1. Serebral komplians - basınç-hacim eğrisi (ΔV:Hacim Değişikliği, ΔP:Basınç Değişikliği)

Fizyopatoloji

Beyin ödeminin sitotoksik ve vazojenik olmak üzere iki ana sınıfı Klatzo tarafından önerilmiştir (5). Günümüzde klinik teşhis için hala en sık bu sınıflandırma kullanılmaktadır. Bununla birlikte, ödem oluşumunun moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ile iyonik ödem kavramı bu sınıflandırma şemasına eklenmiştir. Bu ödem alt tiplerinin oluş mekanizması muhtemelen sıralı süreçler değil, daha çok hasarlı dokularda gözlemlenen eşzamanlı süreçlerdir. Örneğin, endotelyal hücrelerde (iyonik ödem) ve astrositlerde iyon dengesinde bozulma (sitotoksik ödem) ve transendotelyal iyon akışları (vazojenik ödem) farklı hücrelerde eş zamanlı olabilir (6). Bununla birlikte sitotoksik hücre şişmesinin ardından iyonik ödemin ve ardından vazojenik ödemin geliştiğini ve bu durumun bir süreklilik olduğunu savunan görüşler mevcuttur (7).

Beyin kapiller endotel hücreleri arasından fenestrasyonlar görülmez ve sıkı bağlantılar vardır. Perisit ve astrositler bu bağlantıları destekler. Vazojenik ödem, kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulmasına bağlı olarak beyin parankiminde ekstravazasyon ve hücre dışı sıvı birikmesi ile karakterizedir. Vazojenik ödem tipik olarak glioblastoma ve meningioma gibi SSS tümörlerinden, enfeksiyonlardan, inflamatuar hastalıklardan ve iskemiden sonraki geç fazdan kaynaklanır. Sitotoksik ödem, adenozin trifosfat (ATP) eksikliği durumunda kanalların çalışamaması ile hücre içi sıvı ve sodyum iyonlarının birikmesi nedeniyle hücre şişmesi ile karakterizedir. Vazojenik ve sitotoksik ödem oluşumunun ve iyileşmesinin patofizyolojik zaman pencereleri değişkendir ve sıralı bir şekilde meydana gelebilir, örneğin ilk gün iskemik inmeden sonra hızla iyileşen sitotoksik ödemin ardından sonraki 2-3. günlerde vazojenik ödem görülür. Vazojenik ödemin erken ve geç olmak üzere iki aşamada gerçekleştiği düşünülmektedir. İlki, iskemiden sonra 4-6

saat içinde görülüp daha benign kabul edilirken, ilerleyen günlerde meydana gelen ikinci vazojenik ödem periyodu beyaz cevher aksonları arasındaki gevşek bağlantılar boyunca uzanır ve daha agresif seyirlidir. Beyin korteksi nöronal konfigürasyon ve sıkı bağlantılar nedeniyle vazojenik ödem açısından elverişli değildir (8).

Sitotoksik ödemde hücre içi aşırı sıvı ve sodyum iyonları birikimi hücre şişmesine yol açar. Sitotoksik ödem tipik olarak travmatik beyin hasarı, intraserebral kanama, akut karaciğer yetmezliği ve serebral iskemi sonrası gelişir. Genel olarak hücre ölümüyle bağlantılıdır. Serebral iskemi kan akışını azaltır, bu da glukoz girdisini azaltır ve hücre içi ATP üretiminin azalmasına yol açar. ATP'nin olmaması, hücre içi/hücre dışı sodyum taşıma sisteminin başarısız olmasına ve daha sonra, hücre dışı sıvının hücrelere anormal akışıyla hücre şişmesine yol açan, sodyum iyonlarının aşırı hücre içi birikimine yol açar. Sitotoksik ödemin nihai sonucu nöronların onkotik ölümüdür (9).

Sıklıkla iskemik inmeden sonra görülen iyonik ödem; henüz kan beyin bariyerinin bozulmadığı ve protein geçişinin gözlenmediği dönemde meydana gelir. Sitotoksik ödemle eş zamanlı görülebilir, sitotoksik ödemden farkı sıvının ekstraselüler alanda birikmesidir. İyonik ödem mekanizması, sitotoksik ödem döneminde hücre içine geçen sodyum nedeniyle interstisyel alanda azalmış sodyumun vasküler alandan interstisyel alana su ile birlikte eş zamanlı çekilmesidir. İyonik ödem tipik olarak albumin içermez. Sur1 Trpm 4 kanalı, NKCC-, Na+-K+ cotransporter (KCC), Na+-H+ değiştirici, ve AQP4 gibi çeşitli iyon kanalları ve taşıyıcılar (transporter) aracılığı ile gelişir (10).

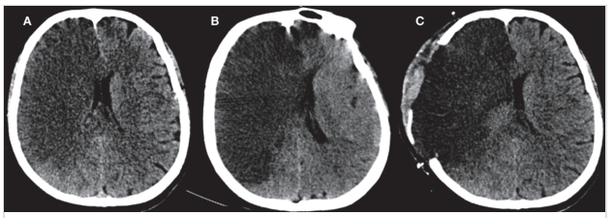
İnterstisyel (transependimal) ödem, hidrosefaliye sekonder olarak gelişen bir diğer ödem tipidir. İntraventriküler basınç artışı sonucu gelişen transepandimal BOS geçişine bağlıdır. BOS ventrikül komşuluğundaki beyaz cevherin ekstraselüler alanında birikir.

İskemik İnme

Nöroloji yoğun bakımda en çok yatırılan hastalık grubu olan iskemik inmedir. Serebral bir büyük ortaarterin tıkanması sonucu suladığı beyin bölgesindeki nöronlar ve glia hücrelerinde ATP tükenmesi, iyonik sodyum, potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişiklikler, artan laktat, asidoz, serbest oksijen radikallerinin birikimi, hücre içi ödem ve proteolitik süreçlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. İskemik inme sonucunda temel olarak sitotoksik ve vazojenik ödem gelişir. İskeminin ilk dakikalarında görülmeye başlanan sitotoksik ödem 100 gr beyin dokusu için kan akımının dakikada 30 ml'nin altına düşmesiyle başlar ve oluşan enerji eksikliği ile ATP bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarının çalışmaması sonucunda ortaya çıkar. Nöronlar, glia ve endotel hücreleri içlerinde 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 (2). İyonik dengesizlikle oluşan elektriksel uyarım sinapslarda glutamat miktarının artmasına; bu da hücre dışına K atılarak hücre içine daha fazla Na ve Ca iyonu akışına neden olur. Hücre içi Na artışı beraberinde su transferini de getirerek ödem giderek şiddetlenir. Eş zamanlı olarak Na artışı daha fazla glutamat salınımına yol açmakta ve eksitotoksisite meydana gelmektedir (11). Bu süreçte rol oynayan reseptör ve iyon değiştiriciler (exchanger) arasında: Sur1-Trpm4 (sulfonylurea receptor 1-immediate receptor potential melatonin 4), NKCC1 (Na+-K+-2Cl- cotransporter protein), AQP4 (aquaporin-4), Na+-H+ değiştirici (exchanger) ve Na+-Ca2+ değiştirici yer alır (10).

Vazojenik ödem genellikle iskemiden 4 ila 6 saat sonra başlasa da; kan beyin bariyenin bozulduğu her an görülebilir. İskemiden birkaç gün sonra ortaya çıkan geç vazojenik ödem mortalite üzerine daha belirleyicidir. Serebral kortekste hücreler arası sıkı bağlantılar nedeniyle vazojenik ödem yayılımı sınırlıyken beyaz cevherde özellikle intravasküler basıncı ya da vazodilatsyonu arttıran durumlarda masif vazojenik ödem görülebilmektedir (Resim 1).

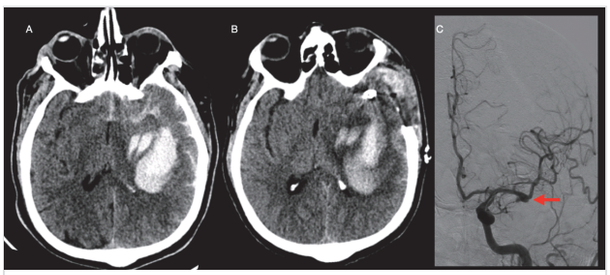
İskemik inmede görülen bir diğer ödem iyonik ödemdir. İskeminin başlangıcında daha önce bahsi geçen mekanizmalarla sodyumun hücre içine girmesi sonucunda vasküler alandan interstisyel alana Na ve beraberinde su geçişi ile sonuçlanır. Bu aşamada kan beyin bariyeri sağlamdır.



Resim 1: 51 yaş kadın hasta, semptom başlangıcından 14 saat sonra NHISS:19, başvuru esnasında çekilen BT'de sağ hemisferde subakut enfarkt alanı, sulkal silinme ve ventrikül asimetrisi gözlenmekte (A), Mannitol ve %3 hipertonik NaCl tedavisi sonrası 24. saatte çekilen BT'de orta hat shifti ve ödem etkisiyle sağ ventrikülün tamamen basıya uğradığı görülmekte (B). Malign total anterior sistem enfarktının antiödem tedavi altında bilinç değişikliğine ve klinik progresyona neden olması nedeniyle dekompresif kraniektomi uygulaması (C).

Hemorajik İnme

Hemorajik inmeler tüm inmelerin %10 ila %20'sini oluşturur. Hipertansiyon, travma, koagülopatiler, amiloid anjiyopati, vasküler anormallikler, inme ve metastazlara sekonder geniş intrakranial hemoraji alanlarının çevresinde sıklıkla vazojenik ödem görülür. Kanama oluşumu sırasında serum proteinlerinin (hemoglobin ve ürünleri) eksüdasyonunun perihematom inflamasyonuna ve kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açtığı varsayılmaktadır. Hematom genellikle 3-12 saat içinde büyür. Hematom genişlemesi, vakaların üçte birinde 3 saat içinde ortaya çıkar. Perihematomal ödem ise 24 saat içinde artar, 5-6 gün civarında pik yapar ve 14 güne kadar sürer (12). (Resim 2)

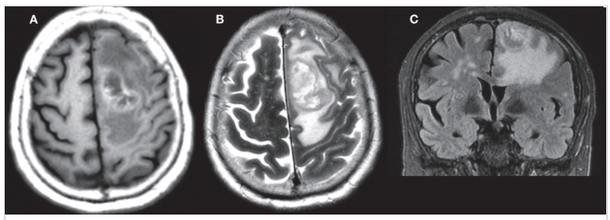


Resim 2: 62 yaş erkek hasta, GKS:6. BT'de sol hemisferde yaygın SAK ve intraparankimal hematom ve çevresinde ödem gözlenmekte (A). Kanama sonrası dekompresif kraniektomi gerçekleştirilmiş ve orta serebral arter (MCA) bifurkasyonda lokalize sakküler anevrizma klips ile cerrahi olarak kapatılmıştır. Semptom başlangıcından sonra 36. Saatte vazojenik ödemin progrese olduğu görülüyor (B). Dijital substraksiyon anjiyografisinde sol MCA bifurkasyonda anevrizmatik dilatasyon görülmekte (C).

Neoplazmlar

Hem benign hem de malign neoplazmalar, kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla birlikte tümör anjiyogenezinden kaynaklanan vazojenik ödem ile ilişkilidir. Peritümöral vazojenik ödem temel olarak ikiye ayrılır. Tip 1 menenjiyomlar ve metastazlar gibi

düşük dereceli ve nonglial tümörlerin yakın çevresinde görülür. Tip 1 ödemin, tümörün çıkarılmasından sonra bile devam eden sekonder iskemi ve nekroz ile parankimal kompresyona sekonder olduğu düşünülmektedir. Tip 2, yüksek derecede infiltratif olan ve kan-beyin bariyerinde ilave düzensizliklere neden olan yüksek dereceli glial tümörlerde ortaya çıkar. Bu ödem paterni, tümör mikroinvazyonunu yansıtan parmak benzeri çıkıntılar ile ipsilateral serebral hemisfer boyunca yayılır. Rezeksiyondan sonra, birkaç ay içinde ödem kısmen veya tamamen çözülebilir (Resim 3) (13).



Resim 3: 56 yaşında erkek hasta, sekonder baş ağrısı etyolojisi araştırılması nedeniyle çekilen MRI'da T1, T2 ve Flair kesitlerde kitle ve etrafında vazojenik ödem gözlenmekte.

Travmatik Beyin Hasarı

Ozmolar/kontüzyonel ödeme yol açar. Kontüzyonun nekrotik çekirdeği yüksek ozmolariteye sahiptir ve su hareketini kendine doğru yönlendirir. Bu, akut ödeme neden olur. Zaman içinde travma beyinde ikincil kaskatları tetikleyerek iyonik kanallar üzerinden sitotoksik ödeme ve ilerleyen saatlerde ortamda artan inflamatuar sitokinlerin etkisiyle kan beyin bariyerinin bozulması sonucunda vazojenik ödeme neden olur. Mekanik olarak meydana gelen hücresel hasar ve aksonal kopmalar pro-inflamatuar sitokinlerin hızlı salınımına ve klasik iskemiye göre daha agresif bir vazojenik ödem gelişmesine yol açabilir (14). Ödem; travmanın şiddeti, yönü, hastanın yaşı, komorbid hastalıkları gibi ek özelliklerden etkilenir.

Kardiyak Arrest

Kardiyak arrest sonrası beyin ödemi hem yaygın hem de erken dönemde görülen bir durumdur. Beyinde, global iskemi/reperfüzyon, glutamat salınımı, N-metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu, hücre içi kalsiyum akışı, reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin salınması ve mitokondriyal geçirgenlikte artış ile ilişkilidir ve mitokondriyal işlev bozukluğu ile sonuçlanır. İskemi/reperfüzyonun bu etkileri, beyin oksijen ve glikoz metabolizmasının bozulmasına ve nihayetinde nöronal ölüme yol açar. Tüm bu inflamasyonu tetikleyecek olaylar sonucunda arrest sonrası ilk etapta vazojenik ödem görülür, nöronal ölüm ile birlikte vazojenik ödeme sitotoksik ödem de eşlik eder (15). Hafif orta düzey beyin ödeminin vazojenik doğasından dolayı antiödem tedavilerle gerilediği gözlenebilir.

Semptamotoloji ve KİBAS

İntrakranial basınç 20-25 cmH20 (20 mmHg) üzerinde çıktığında klinik semptomlar ortaya çıkar. Buna kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) denir (2). Sepsis ve çoklu organ yetmezliği (karaciğer yetmezliği veya akut böbrek hasarı) ve intrakraniyal patolojisi olan kritik hastalarda serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve herniasyon gelişme riski daha yüksektir. Diyaliz gibi görünüşte zararsız olan tedavilerde dikkatli olunmalıdır, çünkü ani hacim değişiklikleri beyin ödemine neden olabilir veya bunu şiddetlendirebilir (16). Travmatik beyin hasarı, kafa içi yer kaplayan lezyonlar, intraparankimal kanama ve subaraknoid kanama, hepatit ensefalopati gibi çeşitli patolojilerde KİBAS ortaya çıkabilir. Artmış intrakranial basınç doğrudan azalmış beyin perfüzyon basıncıyla ve artmış mortalite ile ilişkilidir (17). kafa içi basınç artışının en kardinal bulgusu baş ağrısıdır. Yeni başlayan, beyinde bir ağırlık baskı hissi gibi tariflenen, sürekli devam eden, yatmakla artan, dik postürde zaman geçirince azalan özelliktedir. Bulantı ve kusma sık ve önemli bir diğer semptomdur. Özellikle intrakranial basıncın hızlı yükseldiği durumlarda belirgindir. Artan intrakranial basınç bileşik kaplar yasası gereği ventriküllere de yansır. Bu mekanik etkiyle 4.ventrikül tabanında yer alan kemoreseptör triger bölgesi (area postrema ve nucleus tractus solitarius) uyarılarak kusma tetiklenir. Cushing triadı, hipertansiyon, bradikardi ve düzensiz solunumdan oluşan klinik bir sendromdur ve KİBAS sonucu olarak yaklaşmakta olan beyin herniasyonunun bir işaretidir. ICP çok yüksek olduğunda meydana gelir, kan basıncının yükselmesi serebral perfüzyonu sürdürmek için bir refleks mekanizmasıdır. Yüksek tansiyon, refleks bradikardiye ve solunumu tetikleyen beyin sapının etkilenmesi irregüler solun paternine neden olur. Kafa içi basınç artmaya devam ettikçe, vizüel semptomlar ve bilinç değişikliği gelişir. Bazen ajitasyon olur. Tablo koma ve ölüme kadar gidebilir. Abdusens siniri intrakranial basınç artması sonucu sert duramater ile kafa tabanı arasında sıkışır ve rektus lateralis kası felç olur. Göz dışa bakamaz. Optik sinir kompresyonu ise bulanık görme, perdeli görme, puslu görme gibi semptomlara yol açar. Uzun dönemde optik atrofi ve kalıcı görme kaybı gelişebilir. Kafa içi basıncı artan hastalar genellikle fotofobiden yakınır. Sonuç olarak, yüksek intrakranial basınç nedeniyle kafatasının içeriği yer değiştirir ve potansiyel olarak ölümcül olabilen herniasyona neden olur.

Serebral Herniasyon

Beynin artmakta olan hacmi belli bir seviyeye kadar tolere edebilebilir; 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) Serebral herniasyon, fokal veya diffüz intrakraniyal kitle lezyonlarının veya BOS dolaşım bozukluklarının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir ve klinik sonuçlar herniasyonun nedenine, fıtıklaşan dokuya, komşu beyindeki düzensizliğin derecesine ve herniasyonun ilerlediği ve tersine döndüğü zaman sürecine bağlıdır. Çoğu durumda kontrolsüz ve yükselen İKB herniasyona yol açsa da, normal hatta düşük İİKB değerlerinde de herniasyonun meydana geldiği durumlar vardır (18).

Herniasyon olduğunda ise mevcut fokal nöroloji defisit artar ya da yeni nörolojik defisitler, piramidal bulgular gelişir. Bilinç kötüleşir. Santral nörojenik hiperventilasyon ve Cheyne Stokes solunumu gibi farklı solunum paternleri ortaya çıkar. Unkal hernmiasyon, yer kaplayıcı kitle tarafında mezensefalon ve okulomotor sinir çekirdeği basısı nedeniyle o tarafta pupil dilatasyonu ve anizokori ve aşağı, içe , yukarı bakış kısıtlığı, o taraf gözün dışa doğru kaymasına neden olur. Genelde anizokori geç bir bulgudur ve çoğunlukla geriye dönmez.

Serebral herniasyonun çok sayıda anatomik tipi vardır ve çoğu herniasyon şekli, zihinsel durumdaki akut değişiklik gibi belirli klinik özellikleri paylaşsa da, benzersiz ve nüanslı klinik belirtilerle ortaya çıkabilirler. Normalde kafa içindeki boşluklar arasında basınç farkı bulunmaz. Supratentoryal basınç artışına yol açan lezyonlarda sıklıkla subfalsin ve transtentorial herniasyon gelişirken, infratentorial lezonlarda tonsiller herniasyon gelişir (Tablo 2).

Tanı

Nöroyoğun bakımda, intrakranial basınç artışının tanısı, intrakranial patolojisi olan hastada semptom ve bulgulara dayanır. Basınç artışının laboratuar yöntemleriyle gösterilmesi, teşhisin doğrulanmasını, tedavinin planlanmasını ve tedaviye yanıtın izlenmesini sağlar.

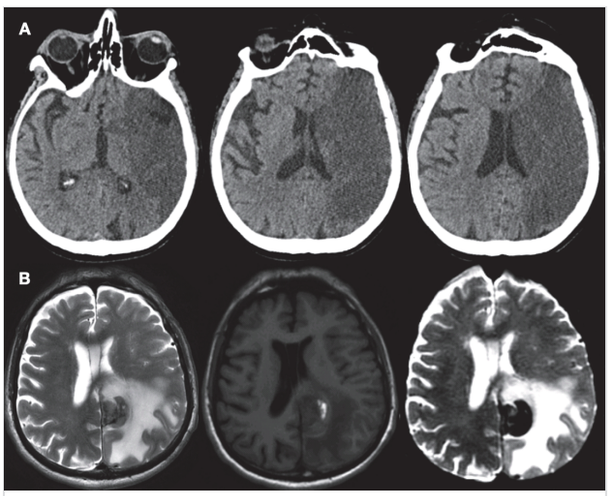
Tablo 2. Beyin Herniasyon Sendromları

Herniasyon Tipi	Etkilenen Beyin Bölgesi	Klinik Görünüm
DTH • Anterior lateral • Posterior lateral • Santral	Anterior temporal lob/incus Posterior parahipokampal girus Orta beyin, diensefalon	İpsilateral güçsüzlük, 3.CNS felci, PCA enfarktı Parinaud Sendromu PCA/SCA enfarktı, koma, pintin Duret kanamaları
Asendan Serebellar Transtentorial	Ortabeyin ve serebellum	Pinpoint pupiller, koma, bradikardi, ventriküler aritmi, respiratuar arrest
Tonsiller Herniasyon	Serebellar tonsiller, medulla ve pons	PICA enfarktı, obtundasyon, solunum adresti, hemodinamik instabilite
Transalar Hernasyon • Desendan • Asendan	İnferior frontal girus Anterior temporal alan	İpsilateral MCA enfarktı İpsilateral MCA/ACA enfarktı
Subfalsin Herniasyon	Singulat Girus	İpsilateral ya da bilateral bacak güçsüzlüğü, frontal lob sendromları, akut üriner retansiyon, somnolans
Transkalvaryal Herniasyon	Kraniektomi altındaki beyin dokusunun herniasyonu	Etkilenen beyin bölgesine göre değişiklik gösterir.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans İnceleme

Bu iki yöntemin maaliyeti arasında büyük bir fark yoktur. Bilgisayarlı tomografi (BT) radyasyona maruziyetin olumsuz risklerini taşır, ancak genel durumu bozuk, hemodinamik olarak instabil veya entübe ve ventilatör desteğindeki hastalarda hızlı ve hasta kontrolünün daha iyi yapılabilmesi nedeniyle Nöroyoğun bakım hastalarında özellikle izlem için tercih edilebilir (19) Manyetik rezonans (MR) görüntüleme tüm sekansların çekiminin biraz daha uzun sürmesi ve çekim esnasında hastaya ulaşımın daha kısıtlı olması nedeniyle mekanik ventilatördeki ve instabil hastalarda daha zor bir yöntemdir. Ancak MR özellikle beyin ödeminin tipi ve dağılımı konusunda tomografiye göre daha net bilgiler verir. Hangi yöntemin tercih edileceğine hasta ve sağlık kurumunun yerel imkanlarına göre karar verilmelidir.

Bilgisayarlı tomografide serebral ödem; serebral sulkuslarda silinme, gri-beyaz cevher ayrımının kaybolması, hipodansite ve ventriküler bası olarak görülür. Gri-beyaz cevher ayrımı korteks ile altındaki beyaz cevher sınırının keskinliğinin kaybolması ya da lentiform nukleus, kaudat nukleus başı, internal ve eksternal kapsüller ve insuler şeridin sınırlarının silinmesi olarak da farkedilir (Şekil 2-A) (20). Gelişmişse hidrosefali ve serebral herniasyonlar şüpheye yol açmayacak şekilde görülür. Vazojenik ödem özellikle beyaz cevherde daha belirgindir ve yol açan patolojinin kan-beyin bariyerini bozması nedeniyle erken dönemde kontrastlanma ile ayırt edilebilir. Beyaz cevher alanlarındaki vazojenik ödemin serebral girusların altına doğru ilerlemesi ve komşu korteksin sağlam olması, izodens girusların altına doğru uzanan hipodens girintiler olarak görünür ve klasik olarak "parmaksı ödem" olarak bilinir (Şekil 2-B). Sitotoksik ödem ise kortikal alanlarda daha belirgin olur, kontrastlanma geç bir bulgudur.



Şekil 2. A: Sol orta serebral arter enfarktı gelişen 73 yaşında hastanın BT'sinde; sol hemisferde sulkuslarda silinme, erken hipodansite ve sol ventrikülde bası etkisi görülmekte. B: 34 yaşındaki hastanın sol hemisferinde kitle nedenli oluşmuş vazojenik ödemin sırasıyla T2,T1 ve DWI-MRI sekanslarında sağlam korteks dokusu altına parmaksı ödem olarak uzanması görülmekte.

İntrakranial basınç artışından şüphelenilen hastada etyolojinin belirlenmesi, ayırıcı tanının sağlanması ve hastalığın şiddet ve yaygınlığının belirlenmesi için MR en azından kontrastlı ve kontrastsız T1, T2, FLAIR (FLuid Atenuation Inverse Recovery), DWI (Diffusion Weighted Image), ADC (Apparent Diffusion Co-efficient), SWI (Susceptibility Weighted Image) sekansları mutlaka içermelidir. MR'da ventriküler ve dural sinüslerde bası, kortikal şişme ve varsa hidrosefali, parankime BOS sızıntısı ve herniasyon net bir şekilde tespit edilir. Serebral ödem T1 ve ADC sekanslarda izo-hipointens, T2, FLAIR ve DWI sekanslarda hiperintens görülür. Özellikle sitotoksik ödem erken dönemde intraselüler alandaki bağlı su miktarının artması nedeniyle DWI sekanslarda diffüzyon kısıtlaması şeklinde parlak görülür (21) Bunun klasik örnekleri serebral enfarktüs, hipoksik beyin hasarı, ensefalit ve PRES'tir (Posterior reversible ensefalopati sendromu).

İnvaziv İntrakranial Basınç Monitörizasyonu

Kranium içersine yerleştirilen ucunda basınç probu olan bir kateter ile intrakranial basıncın sürekli olarak ölçülmesi invaziv intrakranial basınç monitorizasyonu olarak adlandırılır. Epidural, subdural, subaraknoid aralıklardan da ölçüm yapılabileceği gibi eksternal ventriküler drenaj (EVD) ve intraparankimal monitör (IPM) sistemleri ile invaziv intrakranial basınç izlemesi, ölçüm için altın standart teknikler olarak kabul edilir.

Fiber optik, gerinim ölçer ve pnömatik sensörler olmak üzere üç tip mikro dönüştürücü intrakranial basınç monitörü vardır: Bu intraparankimal probların EVD'ler kadar etkin ölçüm yaptığı bilinir; ancak EVD'lerin aksine, yerleştirmeden sonra yeniden kalibre edilemezler, oysa EVD'ler herhangi bir zamanda yeniden kalibre edilebilir. İntraparankimal probların yerleştirilmesi de cerrahi bir prosedür içerir ve sonuç olarak EVD'ye benzer riskler oluşturur; bununla birlikte, bu probların yerleştirilmesi ventriküler ponksiyon gerektiren EVD'lerden daha az invaziv olarak kabul edilir, bu nedenle ciddi komplikasyon riski daha düşüktür.

İntrakranial basınç seviyesi doğrudan izlenerek antiödem tedavi süre ve dozu daha güvenle düzenlenebilir. Santral sinir sistemi enfeksiyonu, intrakranial kanama ve yanlış yerleştirme gibi önemli, mortal gidebilecek komplikasyonlara yol açabilir. İnvaziv yöntemlerle intrakranial basınç takibinin klinik sonuçlarıyla ilgili

literatür çoğunlukla kafa travmalı hastalardan gelmektedir. 2012 yılında yayınlanmış (BEST:TRIP) çalışmasında intraparankimal monitörler kullanılarak intrakranial basıncın sürekli izlemesinin, klinik belirtilere ve nörogörüntülemeye dayalı yönetime kıyasla uzun vadeli sonuçları iyileştirmediğini görülmüştür (22). Travmatik beyin hasarı dışında intrakranial basınç artışı yaşayan hastalarda invaziv yöntemlerin işe yaradığını net bir şekilde gösteren veri yoktur. Kuzey Amerika ve Avrupa nöroyoğun bakım ünitelerinde invaziv intrakranial basınç monitorizasyonu halen yapılmaktadır. Beyin travma derneği Glasgow Koma Skalası 8'in altında olan hastalarda, anormal beyin bilgisayarlı tomografisi taraması, 40 yaşından büyük yaş, tek taraflı veya iki taraflı motor tutulumu, sistolik kan basıncı 90 mm Hg'nin altında olan hastalarda rutin olarak intrakranial basınç monitorizasyonu önermektedir (23).

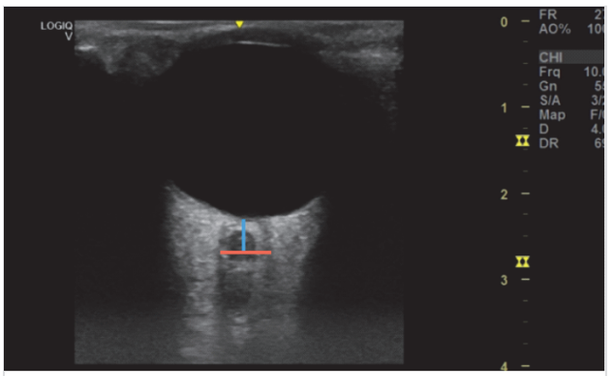
Antikoagülan kullanımı varlığında, kanama bozukluğu ve skalp enfeksiyonu olan, beyin absesi olan hastalarda kontrendikedir. İnvaziv metodu kullanacak kliniğin deneyimi, fiziksel koşulları ve enfeksiyon sıklığı karar verirken göz önünde bulundurulmalıdır. Sadece basınç monitorizasyonu yapmak için intrakranial bir kateter yerleştirilmesi travmatik beyin hasarı dışındaki intrakranial patolojilerde önerilmez. İntrakranial basıncı düşürmek için tedavi maksadıyla yapılan cerrahi müdahaleler için yerleştirilen bir drenaj sistemi varsa, basınç monitorizasyonu da yapılabilir. Bu tip hastalarda eksternal ventriküler drenaj ya da intraparankimal kateterlerin her manuplasyonunun enfeksiyon riskini artıracağı unutulmamalıdır (24).

Transkranial Doppler Sonografi-TKD

Transkranial doppler sonografi non-invaziv, maliyet etkinlik oranı yüksek, yatak başında yapılabilmesi ile yoğun bakımda kolaylıkla kullanılabilecek bir tetkiktir. Temel olarak 2 MHz frekansında bir ultrason probundan yayılan ultrasonik dalgalar ve geri dönen ekolar arasındaki frekans farkını kullanarak hareketi algılar. Ölçümün deneyime bağlı olması, hastaların yaklaşık %10-20'sinde hiperosteoz nedenli arteriyel akımın değerlendirilememesi, kraniyektomi gibi temporal pencerede defekt oluşturacak durumlar nedeniyle ölçüm yapılamaması dezavantajları arasında sayılabilir (25). Kalp hızı, kan basıncı, hematokrit ve $PaCO_2$ dahil olmak üzere serebral kan akışı (CBF) hızını etkileyebilecek durumlar ölçüm esnasında göz önünde bulundurulmalıdır. TKD ultrasonografide ortalama akış hızı (V_{mean}), pik sistolik akış hızı (V_s) ve diyastol sonu akış hızı (V_d), pulsatilite indexi (PI) gibi çeşitli ölçümler yapılır. $V_{mean} = (V_s - V_d/3) + V_d$ formülüyle hesaplanır. Ölçüm akıma paralel olmalıdır, probla ölçüm yapılan damar arasındaki açıda meydana gelen sapmalar hatalı sonuçlara neden olur (26). PI temel olarak vasküler direnci ve serebral perfüzyon basıncını tespit etmekte kullanılan ve $(V_{d-} V_{dia}) / V_{mean}$ şeklinde formüle edilen bir değerdir (2). Kafa içi basınç artışı söz konusu olan durumlarda sistolik pikte belirginleşme, V_d'de düşme ve PI artışı gözlenir.

Optik Sinir Kılıf Çapı Ölçümü-ONSD

Nöroloji yoğun bakımlarda ultrasonun artan kullanımıyla birlikte, optik sinir kılıfı çapı ölçümü intrakranial basınç arıtışının değerlendirilmesi için pratik bir alternatif olma yolundadır. Yüksek frekanslı lineer bir probla kapalı gözde baş 30 derece yüksekteyken temporalden görüntü alınır. Optik sinirin globa giriş yerinin 3 mm arkasından optik sinir, etrafındaki BOS ve hiperekoik kılıfı ölçülür (Şekil 3). Optik sinir ve kılıfı arasındaki mesafe, subaraknoid boşluğun devamı niteliğinde olup intrakranial basınç yükseldiğinde BOS hızlı bir şekilde retrobulber kılıfa iletilir. Optik sinir kılıf genişleyerek daha kolay ölçüm yapılabilir hale gelir. Her bir gözde 2-3 ölçüm yapılır. Hangi sınır değerlerin intrakranial basınç artışını gösterdiğine dair yaygın kabul görmüş bilimsel data olmasa da, 4,8-6,3 mm üzerindeki optik sinir çapı değerlerin intrakranial basınç yükselmesini gösterdiğine inanılır. Ucuz, hızlı ve yatak başında tekralanabilir olması kafa içi basınç artışı tanısının doğrulanması ve tedaviye yanıtın izlenmesinde büyük fayda sağlayabilir (17).



Şekil 3. Yüzeyel ultrason ile optik sinir kılıf çapı görüntülemesi. Optik sinirin intraoküler giriş noktasının 3 mm distalinden (mavi çizgi) alınan horizontal ölçüm ile saptanır (kırmızı çizgi)

Optik Koherans Tomografi-OCT

OCT papil ödemin tanısında ve peripapiller retinanın değerlendirilimesinde kullanılabilen non-invaziv bir metottur. Kafa içi basınç artışının papilödeme yol açtığı durumlarda kullanımı faydalıdır. Frisén papilödem derecelendirmesi gibi yaygın olarak kullanılan sınıflamaların intrakranial basınç artışı ile ilişkisi net olarak ortaya konmamış olup, optik disk atrofisi, intrakranial basınç artışının ileri aşamada papilödem olarak yansıması gibi nedenlerden dolayı kullanım alanı sınırlıdır (27).

Pupillometri

Pupillometre, pupil boyutu ve pupil refleksini nesnel olarak ölçen taşınabilir, el tipi bir cihazdır. (Şekil 4).. İlk olarak 1989 yılında tanıtılmasına rağmen, ülkemizde yoğun bakım pratiğinde kullanımı ne yazık ki sık değildir. Kızılötesi bir ışın yardımıyla pupil reaksiyonu ölçülür ve birçok parametre elde edilir (28). Maksimum konstrüksyon amplitüdü (MKA), pupiller ışık refleks amplitüdü (PIRA), konstrüksiyon hızı (KV), dilatasyon hızı (DV) ve nörolojik pupiller indeks (NPi) ölçülebilir. Pupil indexinin < 3 olması intrakranial hipertansiyonla ilişkilidir (2, 29).

Şekil 4. NPİ-300 pupilometri cihazı ve yapılmış bir ölçüm

Near-infrared Spektroskopi-NIRS

Frontal cilt yüzeyinden iki farklı sensör ile bölgesel oksijen satürasyonu ölçümü yapan bir yöntemdir. Beyin oksijen saturasyonu (StbO2), ölçüm yapılan alandaki total hemoglobin (Hb) ve oksijenijenize hemoglobinin (HbO2) absorbsiyon spektrumları arasındaki korelasyon katsayısı (KK) üzerinden değerlendirilir (30).

Odituar

Perilenfatik basınç değişimlerinin timpanik membranda ossilatuar yer değişimine yol açması timpanik membran yer değişimi olarak adlandırılır. Akustik refleks ile tetiklenir. Bu ölçümle İKB noninvaziv olarak saptanabilir. Anatomik olarak kohlear varyasyonlar ya da yaşa bağlı dejenerasyon nedenli ölçüm etkilendiği için rutin olarak önerilmez (31).

Oftalmik

Spontan retinal venöz pulsasyon (SVP), optik disk yakınındaki retinal damarların kalp döngüsüyle senkronize ritmik konstrüksiyonu ve dilatasyonudur. İntraoküler retinal venler arasındaki basınç ile santral retinal venlerin retrobulber kısmındaki düşük basınç arasındaki fark nedeniyle oluşur, SVP BOS basıncı arttığında kaybolma eğilimindedir; ancak bazı çalışmalarda %23'e varan oranda sağlıklı popülasyonda da gözlenmediği bildirilmiştir (32).

Elektrofizyolojik

Serebral ödem varlığının, hastada herhangi bir klinik belirti ortaya çıkmadan önce burst supresyonuna dönüşen EEG asimetrisi oluşturduğu bilinmektedir (33). Ayrıca, intrakranial basıncı artıran kitle, iskemik, hemorajik inme, ensefalit, gibi patolojiler nöbetlere de neden olabilir. Artan nöbet aktivitesiyle birlikte beyinde meydana gelecek hipermetabolizma ve serebral kan akımı artışı da intrakranial basıncı daha da yükseltecektir. Bununla birlikte intrakranial basınç artışı tanısında günümüz verileriyle EEG'nin yeri tartışmalıdır.

İntrakranial Basınç Artışının Tedavisi

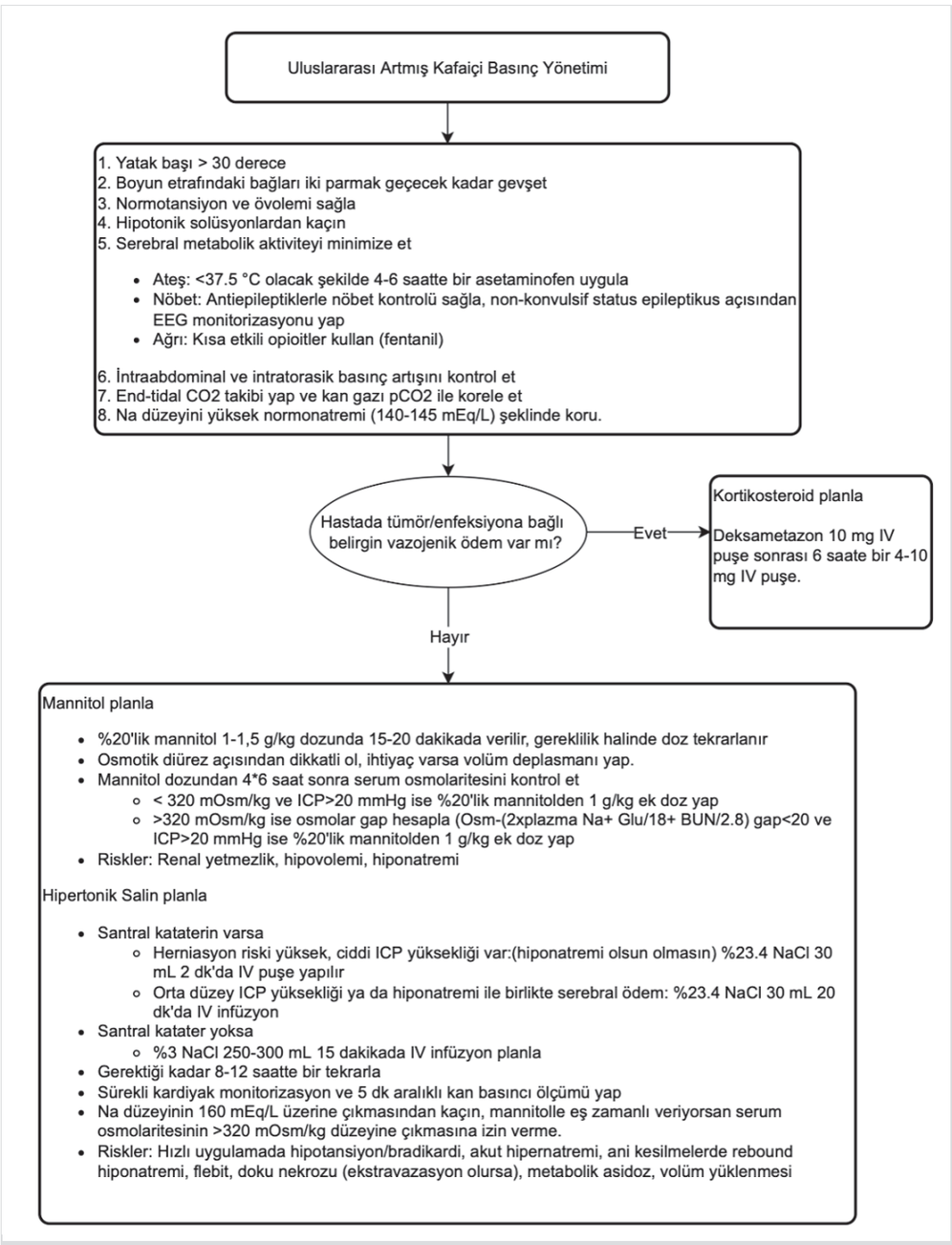
İntrakraniyal hipertansiyonun yönetimi, nöroyoğun bakımın başlıca konularından biridir. Farklı nedenlerle gelişen yüksek intrakranial basınç, tedavi edilmezse artan ikincil nöron hasarına neden olabilir, nöronal hasar da intrakranial basıncın daha da artmasına neden olur ve kontrol edilmesi zor bir kısır döngü oluşabilir. İntrakranial basınç artışının tedavisi, hiperozmolar ilaçlar, hipotermi ve yüksek doz barbitürat koması gibi nöroprotektif yöntemlerden, dekompresif cerrahi gibi invaziv terapilere kadar değişir.

Etyolojisi ne olursa olsun intrakranial basınç artışı, nöro-yoğun bakımda takibi gereken hasarsız beyin dokusunu korumaya yönelik önlemlerin hastanın yatağa alındığı anda başlatılması gereken özel bir durumdur. Baş 20-30 derece arasında tutulmalı, normokarbi sağlanmalı, hiperpreksiden kaçınılmalıdır (Şekil 5). Juguler ven basıncını dolayısıyla intrakranial basıncı arttıracağı için boyun etrafı sıkı bandajlardan kaçınılmalıdır. Hipoksi ve hiperkapni serebral vazodilatasyona yol açacağı için gerekli durumlarda non-invaziv ya da invaziv mekanik ventilasyon desteği ile solunum gaz dengesi sağlanmalıdır. Övolemi gözetilerek, üriner sisteme foley katater yerleştirilmesiyle hastanın toplam aldığı ve çıkardığı mayi miktarı yakın olarak takip edilmelidir. Hipotonik solüsyonlardan kaçınılmalıdır. İntraabdominal ve intratorasik basınç artışı sonucu intrakranial basıncın da yükseleceği akılda tutulmalı, mesane içi basınç ölçüm yöntemi ile hesaplanan intraabdominal basınç 12 mmHg üzerine çıkmamalıdır (34). Buna sebep olabilecek tıbbı durumlar ortadan kaldırılmalıdır. Kan şekeri 140-180 mg/dl arasında tutulmalıdır. Serebral ve sistemik hemodinami stabil hale getirildikten sonra, 10-20 ml/saat infüzyon dozunda trofik beslenmeye başlanmalıdır. (2)

Mannitol

Nöroloji yoğun bakımlarda en sık kullanılan ozmoterapi yöntemi intravenöz mannitol infüzyonudur. mannitol ($C_6H_8(OH)_6$) Mannitol kudret helvası veya dişbudak ağacı olarak da bilinen Fraxinus ornus bitkisinde bulunan yüksek molekül ağırlığına sahip bir şeker alkolüdür. Tıpta tedavi maksadıyla ilk kullanımına 13. yüzyılda bu bitkinin dal ve yapraklarının kaynatıldığı suyun ağrılı görme kaybı olan insanların gözlerine damlatılması şeklinde rastlanır (Glokom tedavisi). Günümüzde sükrozdan elde edilen fruktozun nikelin kofaktör olduğu bir reaksiyonla kimyasal olarak mannitole dönüştürülmesiyle üretilir. 1919'da kedilerde deneysel kafa travmasından sonra oluşan serebral ödemi düzeltmek için faydalı olduğu gösterilmiş, 1950'lerde travmatik beyin ödeminin tedavisi için insanlarda kullanılmaya başlanmıştır (35, 36)

Mannitol 1100 mOsm/L ile yüksek bir ozmolariteye sahiptir ve sağlam kan-beyin bariyerini geçemez. Serebral mikrosirkülasyonda kan tarafında 15-30 dakika sonra yüksek bir ozmolarite oluşturur ve beyin parankimindeki intraselüler ya da ekstraselüler alandaki fazla suyun (beyin ödemi) ozmotik gradiyenti dengelemek için kana geçmesini sağlar. İntravenöz olarak 15-30 dakikada infüze edilir. Yarı ömrü 40-100 dakika kadardır. Distal renal tübüllerden geri emilimi de söz konusu olmadığı için idrarla değişmeden atılır ve ozmotik diürez de sağlar (37). Doz 4-6 saatte bir tekrarlanır. Günlük 0.5-1.5 gr/kg dozda kullanılır. 100 ve 150 cc'lik %20 mannitol içeren kullanıma hazır infüzyon solusyonları tercih edilir. Bir sonraki mannitol dozundan bir saat önce serum ozmolaritesi fomrülle hesaplanmalı veya serum ozmolalitesi ölçülmelidir. Ozmolarite 320 mOsm/kg üzerine çıkmamalıdır. Formülle hesaplanan ozmolarite ile biyokimyasal olarak ölçülen ozmolalite arasındaki farka ozmolal gap denir ve 20 mOsm/kg üzerinde olmaması gerekir. Ozmolal gap veya serum ozmolalitesi yüksekse mannitol dozu atlanır. Mannitol alan her hastada günde en az bir defa ozmolalite ölçülmesi önerilir. Günlük toplam mannitol dozu 2 gr/kg üzerine çıkılması ciddi böbrek yetmezliği riski taşır (38).



Şekil 5. Uluslararası İKB artışı yönetimi

Mannitol tedavisi 1-3 gün sürdürülmelidir. Antiödem etkisine tolerans gelişebileceği için ve böbrek yetmezliği riski nedeniyle 5 günden uzun süreyle devam edilmesi önerilmez. Özellikle kan-beyin bariyeri bozukluğu gelişmiş hastalarda rebound beyin ödemine yol açma riski nedeniyle dozun kademeli azaltılarak kesilmesi önerilir (39). En korkulan ve sık görülen yan etki akut tübüler nekroz ve akut böbrek yetmezliğidir. Total olarak günde 200 gr üzerine çıkılması hemen daima böbrek hasarına yol açar. Mannitol kullanımı sırasında en sık ortaya çıkan yan etki hiponatremi ve hipokloremidir, 200 cc bolus mannitol uygulaması sonrası serum sodyumu 1.7 mEq/L, klorü 1.7 mEq/L düşer. Mannitolün diğer yan etkileri alkaloz, hipokalemi ve hipotansiyondur. Konjestif kalp yetmezliğini provake edebilir, akciğer ödemine yol açabilir. Azalmış renal perfüzyon, akut böbrek yetmezliği, şok, sepsis ve serum ozmolaritesinin 320 mOsm üzerinde olduğu durumlarda kontrendikedir. Diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamasına dikkat edilmelidir (40).

Mannitol ayrıca eritrositleri küçülterek kan viskozitesini artırır. Serbest oksijen radikallerini süpürücü etkisi olduğu ve nöronal hasar durumunda apoptozu inhibe ettiği yönünde bilgiler mevcuttur (41).

Hipertonik salin

Hipertonik salin mannitolden farklı olarak kan-beyin bariyerini bir miktar geçebilir ama intraselüler alana geçemez. Bu nedenle beyin parankiminde intraselüler alanla ekstraselüler arasında ve ekstraselüler alanla intravasküler alan arasında bir ozmotik basınç farkına yol açar. Bu basınç gradiyentini dengelemek için intraselüler alandaki fazla su yani ödem önce ekstraselüler alana oradan da kan beyin bariyerinden geçerek intravasküler alana geçer. Hi–

pertonik salinin diüretik etkisi yoktur. Bu nedenle mutlaka infüzyonunundan sonra diüretik verilmesi gerekir.

Piyasada %3 (1027 mOsm/L), %7.5 (2545 mOsm/L) ve %23.4'lük (8004 mOsm/L) kullanıma hazır solüsyonları mevcuttur. Farklı yoğunluk ve ozmolaritede NaCl solüsyonları da kimyasal olarak eczanelerde hazırlatılabilir. Periferik damar yoluna uygun en yaygın kullanılan form %3'lük NaCl infüzyonudur. 1-2 ml/kg dozda ya da 100-150 cc 6-8 saatte bir tekrarlanabilir. Her doz 20-30 dakika da yavaş infüze edilmeli ardından tercihen intravenöz diüretik verilmelidir. Serum ozmolalitesi, osmolar gap ve serum sodyum düzeyi, hastanın klinik durumu ve idrar çıktısı kontrol edilerek doz tekrarlanır. Serum sodyum düzeyi 150 mEq/L civarında tutulmalı, 160 mEq/L üzerine çıkmasına izin verilmemelidir (39).

Hipernatremi ve hiperkloremi en sık görülen yan etkilerdir. 100 cc %7.45 NaCl infüzyonu sonrası serum sodyumu 2.1 mEq/L, serum klor düzeyi 3.2 mEq/L artar. Hipokalemi ve asidoz olabilir. İnfüzyon sırasında hipotansiyon gelişebilir. Hipervolemi, pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, hemoliz, ozmotik demiyelinizasyon sendromu, aritmi ve koagülasyon bozuklukları görülebilir (42).

Mannitol ve hipertonik salinin intrakranial basıncı düşürmekte birbirine üstünlüğünü gösteren geniş randomize klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Hangi ajanın tercih edileceğine hastanın kardiyak performansı, volüm yükü, serum sodyum düzeyi ve idrar çıktısı göz önüne alınarak karar verilmelidir. İki ilaç bir arada da kullanılabilir. Akut şiddetli intrakranial basınç artışı durumunda önce mannitol, iki saat sonra hipertonik salin infüzyonu yapılıp, 2 saat sonra serum ozmolalitesi ve sodyumu görülüp değerlere göre 2 saat sonra uygun ilaç tekrarlanabilir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin iskemik inme, intrakraniyal kanama ve travmatik beyin hasarı gibi sitotoksik ödem tedavisinde klinik yararına dair net bir kanıt bulunmamaktadır. Spontan intraserebral kanaması olan hastalarda deksametazon kullanımı üzerine yapılan 7 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde, ölüm veya morbidite riskinde bir iyileşme olmadığı bununla birlikte artan komplikasyon (hiperglisemi, psikiyatrik semptomlar, hipokalemi ve gastrointestinal kanama) riski nedeniyle kullanılmaması gerektiği önerilmiştir (43). Vazojenik ödemin baskın olduğu beyin tümörleri; multipl skleroz ve akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM) gibi demiyelinizan durumlar ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarında kullanımı gündeme gelir. Beyin tümörlerinde peri-tümöral ödemin ana nedeni tümör dokusundan salgılanan sitokinler nedeniyle kan beyin bariyerinin bozulması ve kapiller geçirgenliğin artışı olarak bilinmektedir. Kortikosteroidler plazma membranlarından difüze olur ve sitoplazmik reseptörlere bağlanır, nükleer lokalizasyonda, transkripsiyonel düzenlemeyi etkiler ve çeşitli sinyal kaskadlarını aktive eder. Endotel hücreleri içinde bulunan okludin dahil sıkı bağlantı bileşenlerinin up-regülasyonunu gerçekleştirir ve kapiller geçirgenliği azaltır (44, 45). Kortikosteroidler, kan-beyin bariyerinin sitokin kaynaklı yıkımına neden olan proinflamatuar nükleer faktör-kappaB'yi baskılar ve ayrıca inflamasyonda rol oynayan interlökinler dahil diğer sitokinlerin transkripsiyonunu azaltır (46). Başlangıç dozu bir hafta veya daha uzun süre günde en az 4 mg deksametazon (veya başka bir kortikosteroidin eşdeğer dozu) olmalıdır, genellikle 8-32 mg arasında günlük doz dörde bölünerek verilir. Klinik ve radyolojik yanıta göre kademeli doz azaltılarak kesilir.

Multipl skleroz gibi bir demiyelizan hastalık olan akut dissemine ensefalomiyelit (ADEM) nöroloji yoğun bakımlarda zaman zaman izlenmesi gerekbilen bir hastalıktır. ADEM tedavisinde 20 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda metilprednizolon tedavisi başlanır 7 ila 10 günlük tedavi sonrası 4 haftaya kadar uzayan oral idame tedavisi düzenlenmelidir (47). Kortikosteroid yan etkileri genellikle sık görülür, uzun süreli kullanıma ve doza bağlıdır. Proksimal simetrik myopati insidansının %90'a kadar yükselebildiği görülmüştür; bu etki özellikle deksametazon içinde bulunan ve myozin apoptozunu indükleyen flor nedeniyle meydana gelir (48). Genellikle tümör hastalarında gözlenir. Duygudurum değişkenliği, uykusuzluk ve psikiyatrik belirtiler sıklığı %25'e varır. Hiperglisemi insidansı oldukça sıktır. Cushingoid özellikler yaklaşık 7 hafta ve ortalama 10 mg/gün deksametazon dozu ya da eşdeğer kortikosteroid dozu alan hastaların %75'inde görülmüştür (48) İmmünosupresyonla ilişkili enfeksiyon, artralji, avasküler nekroz, osteoporoz, dispepsi ise diğer görülen yan etkilerdir.

Sedasyon ve Analjezi

Sedasyon ve analjezi, intrakraniyal hipertansiyonu olan hastaların yönetiminde yaygın olarak kullanılır. Sedasyonun serebral metabolizma hızını ve oksijen tüketimini azalttığı, kan akımı ve kan hacminin azalmasına ve dolayısıyla İKB'ın düşmesine neden olduğu düşünülmektedir. En sık kullanılan ajanlar fentanil, propofol, midazolam ve barbitüratlardır. Hemodinamik olarak stabil durumdaki suprarefrakter intrakraniyal hipertansiyon için yüksek doz barbitürat kullanımı bir alternatiftir, ancak intrakranial basınçta hızlı bir düşme sağlasa da altı ay sonunda mortalite ve morbidite üzerine etkisi gösterilememiştir (49). Ketaminin intrakranial basıncı artırdığına dair yaygın bir fikir birliği vardır. Sedasyonun en yaygın yan etkisi azalmış kalp debisi ve hipotansiyondur. Ortalama arter basıncını düşürerek serebral perfüzyon basıncı üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Deksmedetomidin kullanımıyla birlikte bradikardi, opiyat kullanımıyla konstipasyon, pentobarbital komaası ardından rebound hiperkalemi ile birlikte refrakter hipokalemi gelişebilir.

Propofol

Propofol, alkil fenol (2,6-bis(propan-2-yl) ailesinden bir intravenöz anestezik ajandır (50) Barbitüratlar ve benzodiazepinler gibi sedasyon/amnezi sağlar ve analjezik özelliği yoktur. Hızlı etki başlangıcı (30-60 sn), hızlı yarılanma ömrü (10-15 dk) aktif metabolitlerin azlığı nedeniyle yetişkin nöroyoğun bakım ünitesi popülasyonunda sedasyon için popüler bir ajan haline gelmiştir (51). Kısa yarılanma ömrü sayesinde gerekli görüldükçe doz azaltılarak hastanın nörolojik muayenesi kontrol edilebilir. Propofol, serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltır. Serebral kan akımında azalma sonrası serebral hacimde de azalma gözlenir ve intrakranial basınçta düşme meydana gelir. Vazojenik ödemi üzerine etki ederek intrakranial basıncı azaltıken sitotoksik ödemde etkisi gösterilmemiştir (50). Yüksek dozlarda ortalama arter basıncını da düşürerek serebral perfüzyon basıncında azalmaya neden olabilir. Barbitüratlara göre daha güvenli olduğu söylenebilir. Hiperkapniye respiratuar yanıtı baskılar, ve CO2 oluşumunu artırabilir. İnfüzyon başlanan hastalar hiperkapni açısından takip edilmelidir.

Propofol piyasada 20 ml'ilk ampul 50 ve 100 ml'lik flakonlar halinde %1 ve %2'lik solüsyonlar olarak bulunur. Hepatik ve renal fonksiyonlardan bağımsız olarak elimine edilir. 0,3 mg/kg/saat dozunda başlanarak 5'er dakika aralıklarla titrasyon yapılıp ihtiyaç halinde 1-3 mg/kg/saat dozuna kadar yükseltilebilir.

Özellikle 48 saat boyunca> 5 mg / kg / saat olan uzun süreli, yüksek doz infüzyonlarla ortaya çıkabilen ağır metabolik asidoz, hiperkalemi, lipemi, rabdomiyoliz, hepatomegali ve kalp ve böbrek yetmezliği ile karakterize olan propofol infüzyon sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Bir diğer sık görülen yanetki hipertrigliseridemi ve sonrasında meydana gelen pankreatit tablosudur. PRopofol solusyonunun 1 mililitresinde 1.1 kilokalori bulunur. Propofol infüzyonu yapılan hastalarda günlük kalori hesaplarına eklenmesi unutulmamalıdır.

Pentobarbital

Pentotal (tiopental); barbitürat grubu, etkisini GABA reseptör duyarlılığını arttırarak gösteren ajandır. Ppropofole benzer şekilde serebral kan akımını dolayısıyla serebral hacmi azaltarak intrakranial basınçta azalma sağlar. Epileptik nöbet eşiğini yükselttiği bilinmektedir.. Özellikle yüksek dozlarda propofole göre daha belirgin oalrak ortalama arteriyel basınçta azalmaya neden olur ve serebral perfüzyonda azalmaya neden olabilir (52). Robin Hood fenomeni, tiopentalin net olmayan bir mekanizmayla serebral dolaşımı azaltmasına rağmen iskemik dokuda vazodilatasyon yaparak fokal iskemi alanlarında kan akımını arttırmasıdır. 5-10 mg/kg yükleme dozu sonrasında 1mg/kg/saat idame infüzyon şeklinde intrakranial basınç artışı için kullanılabilir. Yarılanma ömrü 4-8 saat olmakla birlikte yağ dokusunda biriktiği için özellikle obez hastalarda kandan çekilmesi uzun sürebilir (53). İntrakranial basıncı düşürmek için uygulanması gereken doz 8-10 mg/kg yükleme dozundan sonra 2 ila 4 mg/kg/saat arasında değişen infüzyon hızıdır. Geriatrik hastalarda, beyin hacminin azalması ve pentotalin damardan zengin dokulardan yağsız kasa yeniden dağılımının yavaşlaması nedeniyle yetişkin dozuna göre %30 ila %40'lık bir azaltma gerekir (54)

Hiperventilasyon

Hiperventilasyon $PaCO_2$ düzeyini düşürerek serebral arteriyel vazokonstrüksyona yol açıp beyin kan akımını azaltarak intrakranial basınçta düşmeye yol açar. Unutulmamalıdır ki 24 saatten uzun süren hiperventilasyon durumunda solunumsal alkolaza ikincil gelişecek kompansasyon mekanizmaları ile vazodilatasyon gelişecek ve kafa içi basınç rebound olarak artacaktır. Aynı şekilde hiperventilasyonun ani sonlandırılması da benzer etkiyle intrakranial basıncı daha da artıracaktır. Bu nedenle hiperventilasyonun 4-6 saatte tedrici olarak azaltılması önerilir. Hedef $PaCO_2$ 20-60 mmHg olup bunun üstündeki ve altındaki değerlerde serebral vasküler cevap beklenmez. Travmatik beyin hasarında güncel veriler, 30-35 mmHg $PaCO_2$ 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 göstermektedir. Güncel verilerle hiperventilasyon, hasta cerrahiye gitmeden önce kısa süreliğine uygulancak köprü tedavisi olarak görülmektedir.

Cerrahi Tedavi

Medikal tedavilere dirençli olgularda cerrahi tedaviler alternatif yöntemdir, ihtiyaç duyulduğunda cerrahi kararı gecikmeden verilmelidir. İntrakraniyal hipertansiyon ve herniasyonun cerrahi tedavisi genellikle akut hasarın kitle etkisinin en fazla olduğu bölgeye yöneliktir. Eksternal ventriküler drenaj (EVD) yerleştirilen bir ventrikülostomi kateteri ile BOS drenajını sağlayıp akut hidrosefalide ilk tercih edilecek yöntemdir. Transforaminal herniasyon riski nedeniyle lomber drenaj sistemleri kullanılmaz. Kurulan drenaj sisteminnde intrakranial basınç monitiorizasyonu ile takip de yapılabilir.

EVD takılmadan önce tek doz antibiyotik verilmesi önerilmektedir. EVD kaldığı süre içerisinde enfeksiyon bulgusu yoksa rutin antibiyotik kullanımına gerek yoktur. 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. Travmatik beyin hasarında EVD'den ayırma denemesi genellikle ilk yaralanmadan sonraki 7- 14 gün içinde yapılır. Çünkü bu dönem geçtikten sonra tekrar kanama ve serebral ödem riski azalır.

Dekompresif kraniektomi, kontrol altına alınamayan intrakranial basınç artışı durumunda herniasyon bulguları gelişmeden önce uygulanması gereken ve klinik sonlanımda mortalite üzerine azaltıcı etkisinin kanıtlandığı cerrahi bir prosedürdür. Dekompresif hemikraniektomi zamanlamasına hasta bazında karar verilmelidir. Malign orta serebral arter enfarktları için bu süre 24 saatin altında olabilirken travmatik beyin hasarında yoğun bakım takibinde daha ilerleyen günlerde prosedür uygulanabilir. Özellikle 60 yaş altı büyük hemisferik inmelerde sağ kalımı arttırmak için dekompresif hemikraniektomi önerilir. 60 yaş üzerindeki hastalarda dekompresif hemikraniektomi mortaliteyi azaltabilir ancak ciddi şekilde sakat kalma olasılığı da yüksek olduğu için hastaların ve ailelerinin görüşleri mutlaka alınmalıdır. İnmede en iyi nörolojik klinik sonlanım için dekompresif hemikraniektominin erken yapılması gerekir. Semptom başlangıcından itibaren ilk 24-48 saat içerisinde, herniasyonun klinik ve radyolojik bulguları gelişmeden önce yapılan ameliyatlardan sonra sonuç en iyidir. Malign orta serebral arter enfarktından sonra hasta yaşı, nörolojik muayene bulguları, eşlik eden komorbid durumlar göz önüne alınarak, medikal antiödem tedavi ile sonuç alınamayacağı düşünülen ya da ozmoterapi başlanmasına rağmen intrakranial basınç artışı bulguları gelişmeye başlayan hastalarda gecikmeden dekompresif hemikraniektomi yapılması önerilir. Kraniektomi çapının 12 cm üzerinde olması gerekir. Genişliği 14-16 cm'ye ulaşan kemik fleplerinin daha iyi klinik sonlanım sağladığı düşünülmektedir. İşlem sırasında duranın açılması önerilir. İletişim varsa hasta, yoksa yakınları yapılacak ameliyatın hayatta tutmaya yönelik olduğu, nörolojik defisitin cerrahi sonrası ciddi sakatlığa yol açabileceği ve yaşam kalitesinin düşük olacağı konusunda bilgilendirmelidir (55).

Tablo 1. İntrakranial basınç artışına neden olan durumlara ve olası tedavilere genel bakış

İntrakranial Hipertansiyonun Akut Nedeni	Temel Tedavi Seçeneği
Travmatik beyin hasarı	Ozmoterapi, dekompresyon, hipotermi
İskemik-hemorajik İnme	Ozmoterapi, dekompresyon
Hipoksik ensefalopati	Ozmoterapi
Akut hidrosefali	EVD yerleştirilmesi
Subaraknoid Hemoraji	Ozmoterapi, vazospazm tedavisi, EVD
Beyin Tümörü	Kortikosteroidler, dekompresyon
Kardiyak arrest	Terapötik hipotermi
Akut karaciğer yetmezliği	Ozmoterapi, hemodiyaliz (hepatorenal sendrom)
Menenjit/ensefalit/apse	Ozmoterapi, antimikrobiyaller, kortikosteroidler

KAYNAKLAR

1. Wilson, M.H., Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2016. 36(8): p. 1338-1350.
2. Güngör, L., et al., İnmede beyin ödemi ve kafa içi basınç artışı: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği uzman görüşü. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 2021. 27(2): p. 65-132.
3. Hewitt, A. and C. Ellory, Brain oedema, intracranial pressure and cerebral blood flow. Surgery (Oxford), 2012. 30(3): p. 102-106.
4. Nag, D.S., et al., Intracranial pressure monitoring: Gold standard and recent innovations. World journal of clinical cases, 2019. 7(13): p. 1535.
5. Unterberg, A., et al., Edema and brain trauma. Neuroscience, 2004. 129(4): p. 1019-1027.

6. Obenaus, A. and J. Badaut, Role of the non–invasive imaging techniques in monitoring and understanding the evolution of brain edema. Journal of Neuroscience Research, 2022. 100(5): p. 1191-1200.
7. Leinonen, V., R. Vanninen, and T. Rauramaa, Raised intracranial pressure and brain edema. Handbook of Clinical Neurology, 2018. 145: p. 25-37.
8. Platten, M. and W. Wick, Blood–brain barrier and brain edema. Handbook of clinical neurology, 2012. 104: p. 53-62.
9. Kahle, K.T., et al., Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. Physiology, 2009. 24(4): p. 257-265.
10. Yao, Y., et al., Potential therapies for cerebral edema after ischemic stroke: a mini review. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021. 12: p. 618819.
11. Grewer, C., et al., Glutamate forward and reverse transport: from molecular mechanism to transporter–mediated release after ischemia. IUBMB life, 2008. 60(9): p. 609-619.
12. Chen, S., L. Zeng, and Z. Hu, Progressing haemorrhagic stroke: categories, causes, mechanisms and managements. Journal of neurology, 2014. 261(11): p. 2061-2078.
13. Ho, M.-L., R. Rojas, and R.L. Eisenberg, Cerebral edema. AJR-American Journal of Roentgenology, 2012. 199(3): p. W258.
14. Jha, R.M., P.M. Kochanek, and J.M. Simard, Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. Neuropharmacology, 2019. 145: p. 230-246.
15. Hayman, E.G., et al., Cerebral edema after cardiopulmonary resuscitation: a therapeutic target following cardiac arrest? Neurocritical care, 2018. 28(3): p. 276-287.
16. Tadevosyan, A. and J. Kornbluth, Brain Herniation and Intracranial Hypertension. Neurologic Clinics, 2021. 39(2): p. 293-318.
17. Robba, C., et al., Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit (SYNAPSE-ICU): an international, prospective observational cohort study. The Lancet Neurology, 2021. 20(7): p. 548-558.
18. Woo, P.Y., et al., The "negative" impact of a subgaleal drain: Post-cranioplasty negative pressure subgaleal drain-induced ascending transtentorial herniation. Asian Journal of Neurosurgery, 2019. 14(1): p. 256.
19. Wu, S., et al., Early prediction of malignant brain edema after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke, 2018. 49(12): p. 2918-2927.
20. Arslan, S. and O. Kizilkilic, Nororadyolojide Ileri BT Teknikleri ve Protokolleri. Trd Sem, 2020. 8: p. 66-79.
21. Hackett, P., et al., Acute and evolving MRI of high-altitude cerebral edema: microbleeds, edema, and pathophysiology. American Journal of Neuroradiology, 2019. 40(3): p. 464-469.
22. Chesnut, R.M., et al., A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. New England Journal of Medicine, 2012. 367(26): p. 2471-2481.
23. Munakomi, S. and J.M. Das, Intracranial Pressure Monitoring, in StatPearls [Internet]. 2021, StatPearls Publishing.
24. Changa, A.R., B.M. Czeisler, and A.S. Lord, Management of elevated intracranial pressure: a Review. Current neurology and neuroscience reports, 2019. 19(12): p. 1-10.
25. Bonow, R.H., et al., Transcranial Doppler ultrasonography in neurological surgery and neurocritical care. Neurosurgical focus, 2019. 47(6): p. E2.
26. Esmael, A., et al., Predictive value of the transcranial Doppler and mean arterial flow velocity for early detection of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ultrasound, 2021. 29(4): p. 218-228.
27. Vijay, V., et al., Using optical coherence tomography as a surrogate of measurements of intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. JAMA ophthalmology, 2020. 138(12): p. 1264-1271.
28. Larson, M.D. and M. Behrends, Portable infrared pupillometry: a review. Anesthesia & Analgesia, 2015. 120(6): p. 1242-1253.
29. Ong, C., et al., Effects of osmotic therapy on pupil reactivity: quantification using pupillometry in critically ill neurologic patients. Neurocritical Care, 2019. 30(2): p. 307-315.
30. Robba, C., et al., Non–invasive assessment of intracranial pressure. Acta Neurologica Scandinavica, 2016. 134(1): p. 4-21.
31. Canac, N., et al., pathophysiology of intracranial hypertension and noninvasive intracranial pressure monitoring. Fluids and Barriers of the CNS, 2020. 17(1): p. 1-21.
32. D'Antona, L., et al., Association of intracranial pressure and spontaneous retinal venous pulsation. JAMA neurology, 2019. 76(12): p. 1502-1505.
33. Alsallom, F., et al., Early detection of cerebral herniation by continuous electroencephalography and quantitative analysis. Clinical EEG and Neuroscience, 2022. 53(2): p. 133-137.
34. Al-Abassi, A.A., A.S. Al Saadi, and F. Ahmed, Is intra-bladder pressure measurement a reliable indicator for raised intra-abdominal pressure? A prospective comparative study. BMC anesthesiology, 2018. 18(1): p. 1-9.
35. McDowell, M.E., A. Wolf, and A. Steer, Osmotic volumes of distribution: idiogenic changes in osmotic pressure associated with administration of hypertonic solutions. American Journal of Physiology-Legacy Content, 1955. 180(3): p. 545-558.
36. Wise, B.L. and N. Chater, The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. Journal of neurosurgery, 1962. 19(12): p. 1038-1043.
37. Ropper, A.H., Hyperosmolar therapy for raised intracranial pressure. New England Journal of Medicine, 2012. 367(8): p. 746-752.
38. Hawryluk, G.W., et al., A management algorithm for patients with intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). Intensive care medicine, 2019. 45(12): p. 1783-1794.
39. Fink, M.E., Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2012. 18(3): p. 640-654.
40. Francony, G., et al., Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. Critical care medicine, 2008. 36(3): p. 795-800.
41. MN, D., Zazulia AR (2004) Osmotic therapy: fact and fiction. Neurocrit Care. 1: p. 219-233.
42. Koenig, M., et al., Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. Neurology, 2008. 70(13): p. 1023-1029.
43. Wintzer, S., et al., Dexamethasone in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: an updated meta-analysis. Cerebrovascular Diseases, 2020. 49(5): p. 495-502.
44. Papadopoulos, M., et al., Molecular mechanisms of brain tumor edema. Neuroscience, 2004. 129(4): p. 1009-1018.
45. Barnes, P.J., Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. Immunology and Allergy Clinics, 2005. 25(3): p. 451-468.
46. Cosio, B., A. Torrego, and I. Adcock, Molecular mechanisms of glucocorticoids. Archivos de Bronconeumología ((English Edition)), 2005. 41(1): p. 34-41.
47. Tardieu, M. and Y. Mikaeloff, What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? European Journal of Paediatric Neurology, 2004. 8(5): p. 239-242.
48. Recht, L., et al., Steroid-sparing effect of corticorelin acetate in peritumoral cerebral edema is associated with improvement in steroid-induced myopathy. Journal of clinical oncology, 2013. 31(9): p. 1182-1187.
49. Carney, N., et al., Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Neurosurgery, 2017. 80(1): p. 6-15.
50. Tobias, J.D., Propofol: effects on the central nervous system. Journal of Intensive Care Medicine, 2000. 15(5): p. 237-246.
51. Harris, C., et al., Propofol for long–term sedation in the intensive care unit* A comparison with papaveretum and midazolam. Anaesthesia, 1990. 45(5): p. 366-372.
52. Vakkuri, A., et al., Time–frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2004. 48(2): p. 145-153.
53. Lee-Son, S., B. Waud, and D. Waud, A comparison of the potencies of a series of barbiturates at the neuromuscular junction and on the central nervous system. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1975. 195(2): p. 251-256.

54. White, P.F. and M.R. Eng, Intravenous anesthetics. Clinical anesthesia. 6th Ed. Philadelphia: Lippincott, 2009: p. 444-64.

55. Dasenbrock, H.H., et al., Timing of decompressive hemicraniectomy for stroke: a nationwide inpatient sample analysis. Stroke, 2017. 48(3): p. 704-711.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0035

Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Prof. Dr. Vesile Öztürk, Uz. Dr. Ezgi Sezer Eryıldız

ORCID; VÖ: 0000-0002-9784-6779, ESE: 0000-0002-9653-3009

SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Sinir sistemi enfeksiyonları, bakteri, virüs ve mantarlar gibi çeşitli patojenlerin yol açtığı hayatı tehdit eden durumlar olup, erken tanı ve agresif yönetim; mortalite ve morbiditenin azaltılması için esastır. Bir çok hastada ortaya çıkan kafa içi basınç artışı, status epileptikus, derin koma ya da respiratuar yetmezlik gibi sistemik sorunlar sebebi bu hastalarda sıklıkla yoğun bakım izlemi gerekmektedir. Bu bölümde, nöroyoğun bakımda karşımıza çıkan sinir sistemi enfeksiyonlarının etiyolojisi, klinik seyri, tanısal zorlukları ve tedavisinden bahsedilecektir.

AKUT MENENJİTLER

Menenjit patolojik olarak meninkslerin inflamasyonu olarak tanımlanmakta olup, altta yatan etiyolojiye göre sınıflandırılır. Bakteriyel, mikobakteriyel, viral ya da fungal etkenlere bağlı gelişebileceği gibi, kısmi tedavi edilmiş enfeksiyonlar, sistemik inflamatuar hastalıklar, neoplastik hastalıklar ya da ilaç alımları aseptik menenjitler olarak karşımıza çıkar. Akut enfeksiyöz tablolar tipik olarak bakteriyel ve viral etkenlere bağlı gelişir. Bununla birlikte bakteriyel menenjitler 24 saatten kısa bir sürede ciddi semptomlar verirken, viral menenjitlerde semptomlar bu kadar kadar hızlı ve ciddi değildir.

Akut Bakteriyel Menenjitler

Akut bakteriyel menenjit; meninks ve subaraknoid boşluğun hayatı tehdit eden bir inflamasyonudur. Bu inflamasyon anatomik komşuluk yoluyla serebral korteks ve spinal kordu da içine alabilir. Geçtiğimiz dekatlarda konjuge aşıların yaygın kullanımı ile bakteriyel menenjit insidansı azalmıştır ancak mortalite oranı sağlık hizmet kaynaklarının zayıf olduğu bölgelerde halen %50'yi bulmaktadır (1, 2). Streptococcus pneumonia, Neisseria meningitidis ve Listeria monocytogenes en sık etkenler olup, Streptococcus agalactiae (Group B streptococcus) yenidoğanlarda, Listeria monocytogenes yenidoğan, immunsuprese hastalar, gebeler ve yaşlılarda sık karşımıza çıkan etkenlerdir (3).

Patofizyoloji patojenin kan beyin bariyerini geçmesine dayanır. Bu, spesifik patojenlerin yüzey faktörleri ile transselüler ve interselüler invazyon sağlaması (E.coli, S.agalactia) ya da patojenin monositler yolu ile ya da onları takip ederek endotelyumu geçmesi ile olabilir. Yine fagozomlar olarak endotel hücreleri tarafından alınmaları da bir diğer invazyon şeklidir (L. monocytogenes). Sonuçta ortaya çıkan inflamasyon; kan-beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği ve intrakraniyal basınç (İKB) artışına sebep olur. Serbest radikaller direk nöronal hasara yol açarken, lökosit ve bakteriyel toksinler selüler şişme, kraniyal sinir kompresyonu ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akımının obstruksiyonuna yol açabilir. Serebral kan akımı vaskulit sebebi ile azalabilir, tromboz ve iskemi ile sonuçlanabilir (4, 5).

Akut Bakteriyel Menenjitin Klinik ve Tanısal Özellikleri

Erişkinlerde tipik klinik bulguları, ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç değişikliğidir. Hastaların çoğunda bu bulguların en az ikisi mevcut olmakla birlikte; klasik triad sadece yarıya yakınında mevcuttur. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski işaretlerinin BOS pleositozunu öngörmede tanısal değeri düşüktür ve bakteriyel menenjiti dışlamada kullanılamaz. Ek olarak analjezik ya da kortikosteroid kullanımı olanlarda ense sertliği saptanamayabilir. Nörolojik defistler ise hastaların 1/3'ünde gözlenir (6).

Bazı klinik özellikler ve hastaya ait karekteristikler patojen hakkında ipucu verebilir. Neisseria menenjiti öncesinde ateş, kas ağrısı ve kusma gibi influenza benzeri hastalık bulguları olabilir. Peteşiyal ve purpurik döküntüler meningokoksal hastalık tanısını düşündürür. Otitis media, sinüzit, mastoidit, BOS kaçağı, kohlear implant, aspleni, HIV enfeksiyonu ve diğer immunsupresif durumların varlığı Streptococcus pneumoniae menenjitinden şüphelendirir. Yine >50 yaş üstü, uzun dönem glukokortikoid ya da diğer immunsupresif ajanların kullanımı, diabet, alkolizm, siroz, son dönem böbrek yetmezliği, malinensi, HIV enfeksiyonu ve organ transplantasyonu varlığı L. monocytogenes menenjiti riskini arttırır (7).

Klinik özellikler ile menenjitten şüphelenildiğinde temel tanı aracı BOS incelemesidir. Akut bakteriyel menenjit, meningeal inflamasyon ve artmış BOS basıncına yol açar ki bu da açılış basıcına yansır. Tipik olarak BOS açılış basıncı 200 mmH_2O'nun üstündedir ve 300 mmH_2O'u geçebilir (5). Bunun yanında hücre, glukoz, protein ve laktat seviyeleri değerlendirilir. BOS hücre sayımı en hızlı bilgi veren testlerden biridir. Klasik olarak polimorf lökositlerin hakim olduğu pleositoz tablosu mevcuttur. BOS pleositozu meningeal inflamasyonu gösterir ki en sık sebebi enfeksiyonlardır. Bunun yanında bakteriyel menenjitli hastaların %1-2'sinde BOS hücre sayımı normal olabilir. Bu durum sıklıkla çocuklar, immünsüprese hastalar, yetersiz tedavi edilmiş menenjit ve mycobacteria tuberculosis menenjitlerinde karşımıza çıkar (8). Normal BOS protein 0,4 g/L'nin altındadır ve yüksekliği enflamasyon ile ilişkilidir. Bakteriyel menenjitlerde genellikle 0,6 g/L'nin üzerindedir. BOS glukozu ise, plazma glukozundan etkilenir ve normalde plazma konsantrasyonunun yaklaşık 2/3'ü kadardır. Bakteriyel menenjit ve tuberküloz menenjitinde sıklıkla düşüktür. BOS /plazma glukoz oranının <0,36 olması bakteriyel menenjiti viral menenjitten ayırmada önemli bir kriterdir (9). Glukozun aksine BOS laktat düzeyi ise serum konsantrasyonundan etkilenmez. Antibiyoterapi öncesi alınan BOS laktik asit düzeyinin ≥4.2 mmol/l olması bakteriyel menenjiti viral menenjitten ayırmada yüksek oranda sensitif ve spesifiktir (10). Ancak yüksekliğinin gözlendiği herpes ensefaliti, nöbet, iskemi gibi diğer SSS hastalıklarının menenjitten ayrımında kullanımı sınırlıdır. Serum ve BOS prokalsitonin ve CRP düzeyleri de bakteriyel etiyolojiyi desteklemekte kullanışlı olabilir. Tablo 1' de farklı menenjit tiplerinin klasik BOS bulguları özetlenmiştir (11).

Gram boyama ve kültür hem patojenin hızlıca tanımlanması hem de antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesini sağlar. BOS kültürü bakteriyel menenjit tanısında geleneksel olarak altın standart olup tanısal değeri %70-85'dir. Antibiyotik sonrası duyarlılığı %20'lere düşer hatta meningokok ve pnömokok menenjitinde antibiyotik kullanımı sonrası 2-4 saat içinde BOS steril hale gelebilir (11, 12). Moleküler metodlardan patojen spesifik PCR mikrorganizmayı antibiyotik alımdan günler sonra saptayabilir. Sensitivite ve spesifisitesi yüksektir. Bunun yanında multiplex PCR, 16S PCR, MALDI-TOF ve genom dizlimi de tanı da kullanılmaktadır. 16S

rRNA PCR bakteriyel menenjit tanısında sensitif ve spesifik olmakla birlikte sensitivitesi patojen spesifik PCR'dan düşüktür (9).

Lomber ponksiyon (LP) öncesi rutin nörogörüntüleme yapılması konusu tartışmalı olup, antibiyotiklerin başlanmasında gecikme yaratıp mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir. Bakteriyel menenjit doğal seyri sırasında da beyin herniasyonu meydana gelebilmektedir. Ancak hastada öncesinde bası etkisi yaratan lezyon mevcut ise LP bu etkiyi arttırarak herniasyona sebep olabilir. Bu nedenle, herniasyon riski altındaki hastaları klinik muayene ile belirlemek önemli olup, fokal nörolojik defisit (kranial sinir anormallikleri hariç), papilödem, yeni başlayan nöbet varlığı ve uyanıklık kusuru olan hastalarda LP öncesi nörogörüntüleme yapılmalıdır.

Tablo 1. Farklı menenjit tiplerinde BOS bulguları

BOS Özellikleri	Bakteriyel	Viral	Tüberküloz	Fungal
Açılış basıncı	Artmış	Normal/hafif artmış	Artmış	Artmış
Görünüm	Pürülan, bulanık,	Berrak	Berrak ya da bulanık	Berrak ya da bulanık
Hücre sayımı cells/µL	Artmış (>100)	Artmış (5-1000)	Artmış (5-100)	Artmış (5-100)
Baskın hücre tipi	Nötrofil	Lenfosit	Lenfosit	Lenfosit
Protein	Artmış	Hafif artmış	Belirgin artmış	Artmış
BOS /plazma glukozu	Çok düşük	Normal/hafif düşük	Çok düşük	Düşük
Glukoz	Çok düşük	Normal/hafif düşük	Çok düşük	Düşük

Akut bakteriyel menenjitin erken döneminde çoğunlukla bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) normaldir. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ventriküler sistem ve subaraknoid aralıkta hafif genişleme olabilir ve difüz serebral ödem gözlenebilir. Bazı vakalarda inflamatuar eksudatlara bağlı sisternalarda silinme gözlenebilir. Kontrastlı MRG, BT'ye göre bazal sisterna, silvian fissür ve derin kortikal sulkuslardaki anormal meningeal kontrastlanmayı göstermede daha üstündür. T1 görüntüler oblitere bazal sisternaları göstermede, FLAİR görüntüler subdural/epidural ampiyem ve vaskulitik komplikasyonları ve artmış protein içeriğine bağlı leptomeningeal tutulum ve BOS hiperintensitesi göstermede başarılıdır. Meningeal tutulum enfeksiyöz menenjit tablolarında görülebildiği gibi karsinamatöz ve kimyasal menenjit gibi durumlarda da gözlenebilir. Akut menenjit tablolarında tutulum özellikle serebral konveksiteyi tercih ederken kronik tablolarda bazal sisternalarda daha belirgindir (13).

Akut Bakteriyel Menenjit Yönetim ve Tedavisi

Öncelikle havayolu, solunum ve dolaşım bozukluğu var ise stabilize edilmeli, ardından nörolojik ve sistemik değerlendirmeler yapılmalıdır. Hasta sepsis tablosu ile başvurmuş ise sepsis rehberlerine göre yönetim yapılmalı ancak sepsis odağı menenjit ise antibiyotik tedavisi menenjit rehberlerine göre planlanmalıdır.

Akut bakteriyel menenjit tedavisinde ilk aşama klinik şüpheye yönelik ampirik antibiyotik tedavisinin belirlenmesidir. Ampirik antibiyotik seçimi hastanın yaşına ve S. Pneumoniae'nin penisilin ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı bölgesel duyarlılığına göre yapılır. Eğer direnç söz konusu değil ise ampirik olarak seftriakson veya sefotaksim kullanımı önerilmektedir. Ancak direnç söz konusu ise ampirik tedaviye vankomisin ya da rifampisin eklenmelidir. Ek olarak 50 yaş üstü hastalar ve L. monocytogenes riski olan 50 yaş altı erişkin hastalarda ampirik tedavi amoksisilin ya da ampisillini de içermelidir (6).

İnflamatuar yanıtın kortikosteroidler ile immünmodülasyonu da bir tedavi stratejisidir. Deksametazonun işitme kaybı ve nörolojik sekeli azalttığı gösterilmiş ancak pnömokok menenjiti dışında mortaliteyi azaltıcı etkisi gösterilmemiştir (14). Bakteriyolizisin oluşturacağı inflamatuar yanıtı önlemek için antibiyotik öncesi ya da antibiyotik ile eş zamanlı başlanması önerilir. Erişkinde önerilen 6 saatte bir 10 mg İV Deksametazon uygulamasıdır. Spesifik olarak zamanlamayı gösteren net bir data olmamakla birlikte antibiyotik başlanmasının ardından 4 saate kadar başlanabilir. Takipte bakteriyel menenjit tanısından uzaklaşılır ya da H. influenza ve S. pneumonia dışında etkenler saptanırsa tedavinin sonlandırılması önerilir. Pnömokok menenjiti varlığında ise 4 güne tamamlanması önerilir (6, 11).

Ampirik tedavinin ardından öncelikle mikroskopi, sonrasında kültür/PCR sonuçlarına göre patojenin ve antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi ile patojen spesifik antibiyotik tedavisine geçilmelidir.

S. pneumonia; toplum kaynaklı akut bakteriyel menenjitin en sık nedenidir. Erişkinler için risk faktörleri sinüzit, otitits media, pnömoni ve immünsupresyonu içerir. Penisilin ve 3. kuşak sefalosporinlere karşı direnç önemli bir problem olup ülkeler arasında farklılık göstermektedir ve tedavi bölgesel direnç oranlarına gore belirlenmelidir. Başlangıç antibiyotik tedavisi genellikle 3. kuşak sefalosporinlerdir ancak duyarlılığın azaldığı bölgelerde vankomisin ya da rifampisin eklenir. Önerilen tedavi süresi 10-14 gündür.

N. meningitidis; aşılamaya rağmen halen sporadik ve epidemik menenjitin önemli bir sebebi olup tedavide penisilin ya da amoksisilin/ampisilin kullanılır. Eğer epidemiyolojik penisilin direnci şüphesi var ise in vitro duyarlılık testi yapılana kadar 3. kuşak sefalosporin verilmelidir. Önerilen tedavi süresi 7 gündür.

L. monocytogenes menenjiti insidansı infant, yaşlı, malignensisi olan ya da immunsuprese ve posttransplant hastalarda yüksektir. Mortalite oranı %30 civarında olup, öncesinde var olan komorbiditelerle bu oran artabilir. Klasik menenjit bulguları daha zayıf, konfüzyon daha fazla, prezentasyon daha geç olabilir. BOS'da hücre sayısı daha az, protein daha az yüksek ve glukoz normale yakın olabilir (5). Standart tedavi amoksisilin/ampisilin ya da penisilindir. Tedaviye aminoglikozid eklenebilir ancak renal yetmelik konusunda dikkatli olunmalıdır. Tedavi süresi 21 gün ya da daha fazladır.

S. aureus ise hastane kaynaklı menenjitin major sebebidir. Postoperatif komplikasyon olarak ya da hematojen yayılım ile (kardiyovasküler hastalık, diyabet, alkolizm, siroz, malignensi, HIV, primer immün defisit, IV ilaç kullanımı ya da kemoterapi varlığında) ortaya çıkabilir. Hematojen grupta kan kültürleri genellike pozitiftir. Akut olarak ateş ve bilinç değişikliği ile prezente olur. Flukloksasilin/nafsilin/oksasilin ile monoterapi ya da fosfomisin ya da rifampisin içeren bir kombinasyon tedavisi önerilir. Metisilin direnci söz konusu ise vankomisin, vankomisin direnci durumunda li–

nezolid tercih edilir. Tedavi süresi en az 14 gündür. Endokardit, spinal epidural abse gibi durumlarda cerrahi müdahale ve uzamış antibiyotik tedavisi gereklidir (5, 6). BOS bulgularının bakteriyel menenjiti desteklediği ancak kültür ve PCR testleri ile patojenin ortaya konamadığı durumlarda ise ampirik tedavinin en az 2 haftaya tamamlanması önerilir.

Destekleyici tedaviler olarak gliserol, mannitol ya da hipertonik salin gibi osmotik ajanların akut bakteriyel menenjitte kullanımına dair yeterli veri yoktur. Nörotravma ve postanoksik ensefalopatide önerilen terapotik hipotermi bakteriyel menenjitte önerilmemektedir. Ek olarak antiepileptik tedavi sadece nöbet varlığında önerilmektedir.

Bakteriyel menenjit sırasında ödem ve hidrosefaliye sekonder İKB artmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte İKB ya da serebral perfüzyon basıncı monitorizasyonu temelli erken nöroyoğun bakım takibinin mortaliteyi azalttığı ve sonlanımı iyileştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur (15). Rutin uygulamada önerilmemekle birlikte seçilmiş hastalarda hayat kurtarıcı olabilir.

Son olarak, bu hastaların takibi sırasında hem nörolojik hem sistemik komplikasyonlar gelişebilir. Subdural ampiyem, abse ya da intraserebral hemoraji durumunda cerrahi müdahale gerekebilir. Obstruktif hidrosefali durumunda eksternal ventriküler drenaj, uyanık ve kominikan hidrosefalisi olan hastalarda tekrarlayan LP ya da eksternal lumbar drenaj gibi uygulamalar düşünülebilir. Yine serebral enfarkt, venöz sinus trombozu bakteriyel menenjitin komplikasyonları arasında olup serebral hemoraji riski sebebi ile menenjitin akut fazında rutin antikoagulan kullanımına dair öneri yoktur.

Akut Viral Menenjitler

Viral menenjitler aseptik menenjit tablolarının en sık karşılaşılan tipidir. Hematojen yol ile ya da sinir sistemi içinde dormant halde olan virüsün reaktive olması ile menenjit tablosuna yol açabilirler. Viral menenjitler içerisinde en sık karşılaşılan etken enterovirüsler olup daha çok yaz ve sonbahar döneminde ortaya çıkar. Bunun yanında herpesvirüsler, bazı bölgelerde arbovirüsler, human immunodeficiency virus (HIV), kabakulak ve lenfositik koriomenenjit virüsü (LCMV) menenjite sebep olabilir. HSV viral menenjite yol açar ancak HSV ensefalitlerinin tersine çoğu HSV menenjitine yol açan HSV tip 2'dir.

Erişkinlerde klinik bulgular bakteriyel menenjite benzerdir, baş ağrısı, ense sertliği, fotofobi ve bilinç değişikliğini içerir. Tanı diğer enfeksiyöz sebeplerin özellikle bakteriyel menenjitin dışlanması ile konur ancak viral menenjiti diğer menenjit nedenlerinden, özellikle bakteriyelden ayırt etmek, tek başına klinik zeminde zordur. BOS incelemesinde genellikle açılış basıncı hafif yüksek, hücre sayısı artmış olup lenfosit ağırlıklıdır. Bunun yanında nötrofiller, özellikle enteroviral hastalıkta erken dönemde baskın olabilir. Protein düzeyi orta derecede artmış olup BOS/serum glukoz oranı hafif azalmıştır. Tanıda altın standart PCR'dır ancak hastalığın çok erken evresinde ve virüs yükünün az olduğu durumlarda duyarlılığı düşer. Dışkı örnekleri enteroviral menenjitte 3 haftaya kadar pozitif olabilir ve semptomlar 48 saatten uzun süredir mevcutsa BOS'tan daha duyarlı olabilir (16, 17).

Olası viral menenjitin yönetiminde bakteriyel etkenler titizlikle değerlendirilmeli ve ampirik antibiyoterapi ihtiyacı belirlenmelidir. Mantar ve mikobakteri enfeksiyonları akılda tutulmalıdır. Viral menenjitler immün sağlam bireylerde kendini sınırlayıcıdır ve tedavisi semptomatiktir. İn vitro olarak herpes virüslere karşı etkinliği kanıtlanmış olan ve HSV ensefalitinde kullanılan asiklovirin, HSV ve VZV menenjitinde kullanımına dair yeterli kanıtlar yoktur ve vaka bazlı karar verilmelidir. Asiklovir kullanımı sadece vaskülopati veya ensefalit kanıtının olduğu ve menenjitin radikülopati veya şiddetli zona ile birlikte bulunduğu durumlarda önerilmektedir (16).

SUBAKUT-KRONİK MENENJİTLER

Subakut ve kronik menenjitler, inflamasyonun BOS bulguları düzelmeksizin haftalar-aylar boyunca sürdüğü tablolardır. Nörolojiközellikler genellikle spesifik olmayıp ayırıcı tanı listesi geniştir. Akut menenjitlerde toplum kaynaklı bakteri ve virüsler ön planda iken, subakut ve kronik menenjitlerde atipik bakteri, mantarlar ve otoimmün ve neoplastik süreçler gibi non enfeksiyöz etiyolojiler ön plandadır. Modern moleküler tanı yöntemlerinin gelişmesine rağmen ayırıcı tanısı zorlayıcı olup multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Klinik ve Tanısal Özellikler

Klinik öykü başarılı tanıya götüren önemli bir araçtır. Nörolojik semptom ve bulgular genellikle spesifik olmayıp hastalığın zamanlaması, eşzamanlı sistemik semptomların varlığı, potansiyel maruziyetler, yaşanılan ve seyahat edilen yerler, bağışıklama durumu gibi özellikler dikkatli araştırılmalıdır. Genel fizik muayenede deri döküntüleri, eklem tutulumu, pulmoner enfeksiyon ve oftalmolojik bulgulara ilişkin kanıtlar ayırıcı tanıyı daraltmaya ve spesifik laboratuvar testlerine yardımcı olur.

Klinik tablo akut ve persistan olabileceği gibi sıklıkla subakut ve sinsidir. Semptomlar ateş, baş ağrısı, ense sertliği, uyanıklık kusuru, ataksi gibi bulguların kombinasyonunu içerir. Vasküler tutuluma bağlı fokal nörolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Nörolojik muayenede, artmış kafa içi basıncı, kraniyal nöropatiler ve posterior fossa ve omurilik tutulumuna dair bulgular konusunda dikkatli olunmalıdır. Görüntüleme çoğunlukla normal olup apse, tumor ve parameningeal enfeksiyon odağının dışlanması açısından önemlidir. Bunun yanında nonspesifik meningeal kontrastlanma, ventrikülit, hidrosefali ve kraniyal sinirlerde kontrastlanma gibi bulgular saptanabilir.

Lomber ponksiyonu gerçekleştirmeden önce makul bir ayırıcı tanıya ve BOS değerlendirmesi için planlamaya sahip olunmalıdır. BOS bulguları heterojen olabilir ve büyük ölçüde etiyolojiye bağlıdır. İmmunsüpresyonun hem hastalığın klinik seyrini hem de BOS bulgularını değiştirebileceği akılda tutulmalıdır. Protein yüksekliği ile birlikte lenfositik pleositoz yaygındır. Bununla birlikte karışık veya nötrofilik bir yanıt da gözlenebilir. Açılış basıncının yüksek olması mantar veya tüberküloz menenjiti gösterebilir. Glukoz seviyeleri normal veya azalmış olabilir. Serum laboratuvarı çalışmaları ve spesifik serolojik testler de birçok otoimmün ve enfeksiyöz etiyoloji kan veya idrarda doğrulamak açısından önemlidir (18).

Bakteriyel Etiyolojiler

Mycoplasma Tuberculosis

Tüberküloz menenjiti yaygın hastalığın agresif bir formu olup sıklıkla immunsuprese bireylerde ortaya çıkar. M. tuberculosis, hücre içi bir patojen olup alveolar makrofajlarda çoğalır ve ekstrapulmoner bölgelere hematojen olarak yayılabilir. Meninksler ve komşu beyin parankiminin de dahil olduğu uzak organlarda tipik granülomlar üretir. Granülomatöz odaklar yıllarca uykuda kalabilir. Bir kazeifikasyon odağı içeriğini subaraknoid boşluğa boşalttığında, fibröz bir ağ içinde nötrofiller, mononükleer hücreler, basiller ve eritrositlerden oluşan inflamatuar bir eksüda ortaya çıkar ve tüberküloz menenjit gelişir. Enfeksiyöz kaynak santral sinir sistemi aksı boyunca herhangi bir yerde bulunabilir. Kafa tabanındaki eksüda kraniyal sinirleri ve vasküler yapıları sarıp BOS akımını engelleyebilir, enfarkt ve hidrosefali ile ilişkili bir menenjite neden olabilir (19).

Erişkinlerde tüberküloz menenjit nonspesifik bir prodrom döneminin ardından baş ağrısı, ateş, kusma ve ense sertliği gibi menenjit bulgularınınn belirginleştiği bir klinik ile ortaya çıkar. Tedavi edilmediğinde menenjit semptomları giderek baskın hale gelir, bilinç geriler, nörolojik defisit ve kraniyal sinir felçleri (en sık III ve V), hemipleji ya da parapleji şeklinde ekstremite güçsüzlükleri ortaya çıkabilir. Bunun yanında <1 yaş altı çocuklar ve ilerlemiş HIV ko-enfeksiyonu olanlarda başlangıç ani, progresyon hızlı olabilir (20).

Görüntülemede bazal meningeal eksüdalar, hidrosefali, enfarktlar ve tüberkülomlar gözlenebilir. Toraks görüntülemede hiler lenfadenopati, miliyer patern ve bronkopnömonik infiltratlar tanıya yardımcı olur. Karekteristik BOS bulguları lenfositik pleositoz, yüksek protein ve düşük glukoz paterni şeklinde olup HIV ile koenfekte bireylerde immunsupresyon sebebi ile lenfositoz görülmeyebilir. BOS ARB yayması ve kültürü tüberküoz menenjiti tanısı için tipik yöntemlerdir. ARB yayması hızlı, uygun maliyetli olsa da duyarlılığı düşüktür (%10-20). Bu duyarlılık BOS hacimleri arttırılarak (> 6 ml) ve daha uzun mikroskopi inceleme süreleri (30 dakika veya daha uzun) ile %50' nin üzerine çıkabilir. Lowenstein-Jensen besiyeri ve Mikobakteri Büyüme Göstergesi Tüp yöntemi (MGIT) ile BOS kültürleri %45- 60 oranında pozitiftir ve klinik karar verilmesi açısından çok yavaştır. Duyarlılık sınırlamasına rağmen ilaç duyarlılık testi için kültür şarttır. BOS adenosin deaminaz, %50 ila %100 arasında değişen duyarlılık gösterir ancak tüberküloz menenjiti bakteriyel menenjitten ayırt etmekte güçlük çekmektedir. PCR testi ile BOS'ta M tuberculosis DNA'sının saptanmasının ise duyarlılığı kültür ile benzerdir (21).

Doğrulayıcı testler genellikle geciktiğinden, tanıdan şüphelenildiği anda ampirik tedaviye başlanmalıdır. Birinci basamak antitüberküloz ilaçlar arasında rifampisin, izoniazid, pirazinamid, etambutol ve streptomisin bulunur. İki aşamaya ayrılan tedavinin ilk aşaması dört birinci basamak ilacın kombinasyonunu içerir ve 2 ay surer. İkinci aşamada tedavi rejimi izoniazid ve rifampisin'e indirgenir (7-10 ay). İlaca dirençli tüberküloz, vaka bazında değerlendirilmesi gereken ek tedavi zorlukları doğurur. Tüberküloz menenjiti olan hastalarda kortikosteroidlerin HIV negatif bireylerde hayatta kalmayı arttırdığı gösterilmiş olup, rutin olarak kullanılması önerilmektedir (22, 23).

Nörosifiliz

Nörosifiliz, Treponema pallidum'un yol açtığı cinsel yolla bulaşan bir hastalık olup erken, sekonder ve geç olarak aşamalara ayrılır. Erken hastalık kendisini genital ülserler ve lenfadenopati ile gösterirken tedavi edilmediği takdirde 3-5 haftalık bir süreç sonrasında hastalık sekonder forma ilerler. Sekonder sifiliz; ateş, lenfadenopati, baş ağrısı, halsizlik, miyalji ile avuç içi ve ayak tabanlarında maküler veya püstüler döküntülerden oluşan bir sendromdur. Yaklaşık >10 hafta sonra ortaya çıkan geç hastalık tabes dorsalis, demans ve genel parezi gibi ileri nörolojik disfonksiyon ile üçüncül sifilize ilerleyebilir. Sifilitik menenjit tipik olarak sifilizin ikinci aşamasında ortaya çıkar ve sifiliz enfeksiyonlarının sadece %25'inde meydana gelir; baş ağrısı, kusma, fotofobi, meningismus ve kraniyal sinir defisitleri ile kendini gösterebilir (19). Ateş sıklıkla yoktur. Kranial nöropatiler (en yaygın VII ve VIII) ve fokal belirtiler, hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkar. Tanıda ilk adım, (VDRL) ve hızlı plazma reaktifi (RPR) ile yapılan serolojik testlerdir. Pozitif bir ilk taramadan sonra, enfeksiyonu doğrulamak için floresan treponemal antikor absorpsiyonu (FTA-ABS) testi veya T. pallidum partikül agglutinasyonu kullanılabilir. Tipik BOS bulguları arasında lenfositik pleositoz ve yüksek protein bulunur. Glukoz seviyeleri normal ya da azalmış olabilir. BOS VDRL testinin nörosifiliz tespiti için duyarlılığı %30'dan az olup negatif bir sonuç nörosifilizi dışlamaz (24). İlk basamak tedavi 10-14 günlük kristalize penisilin Guygulamasıdır.

Lyme Hastalığı

Bir spiroket olan Borrelia burgdorferinin yol açtığı Lyme hastalığı, kene ısırığının ardından halkasal eritematöz bir döküntü olan eritema migrans ile ortaya çıkar. Zamanla döküntünün merkezi solarak genişleyip çok odaklı hale gelebilir. Hastalık daha çok mayıs ve eylül aylarında Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya ülkelerinde endemik olarak ortaya çıkar. Miyaljiler, artrit, kardit gibi organ tutulumlarının yanısıra enfekte bireylerin yaklaşık %15'inde nörolojik tutulum görülür. Aseptik menenjit, kraniyal nöropati (özellikle VII. kraniyal sinir) ve radiküliti içeren semptomatik bir üçlü prototipiktir. Menenjit genellikle döküntünün kaybolmasını takiben ortaya çıkar. Ateş ve meningismus genellikle yoktur. Borrelia menenjitli hastalarda BOS analizi tipik olarak normal glukoz ve yüksek protein içeren bir lenfositik pleositozu gösterir. BOS gama globulin seviyeleri artar ve sıklıkla oligoklonal bantlar bulunur. Tanı için kanda ve BOS'ta B. burgdorferi'ye karşı ELISA testi ile gösterilen antikorlar, Western Blot ile doğrulanmalıdır. BOS PCR testi duyarlı olmayıp rutin olarak kullanılmamalıdır. Görüntülemede, meninkslerde, kraniyal sinirlerde ve omurilik sinir köklerinde kontrastlanma saptanabilir. Şüphenin yüksek olduğu durumlarda ve endemik bölgelerde ampirik tedavi başlanmalıdır. Lyme hastalığında santral sinir sistemi tutulumuna yönelik tedavi sefalosporinler olup alternatif olarak doksisiklin kullanılabilir. Tedavi süresi 4 haftayı aşmaz (25, 26).

Nörobruselloz

Bruselloz, enfekte hayvanlarla yakın temas veya pastörize edilmemiş süt yoluyla enfeksiyona sebep olan, en sık Akdeniz ülkelerinde görülen bir zoonozdur. Hastalığın akut fazında klasik klinik prezentasyon, dalgalı ateş, artralji ve aşırı terlemeyi içerir. Sistemik tutulum yaygındır, Kas-iskelet sistemi, karaciğer sistemini ve genitoüriner sistemi içeren sistemik tutulum yaygındır, fizik muayenede hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanabilir. Nörolojik tutulum nadir olup %5'in altındadır. En sık görülen formu, baş ağrısı ve ateşle birlikte subakut, kronik veya tekrarlayan menenjittir. Kranial sinir bulguları, nöropatiler, meningoensefalit ve miyeloradikülopati tablosu eşlik edebilir. BOS'ta yüksek protein ve düşük/normal glukoz ile bir lenfositik pleositoz mevcuttur. Oligoklonal bantlar mevcut olabilir ve adenozin deaminaz seviyeleri yüksek bulunabilir. Nörolojik tutulumu olan vakaların çoğunda kültür ile tanı oranı düşük olduğu için, tanı; serum ve BOS'ta Brucella lipopolisakkarit veya sitoplazmik proteinlerine karşı antikorların saptanması ile serolojik olarak konur. Tedavi sistemik bruselloz tedavisi ilişkin verilere göre yönlendirilir ve en az 2 ay süreyle kullanılan seftriakson ya da doksisiklin ve rifampisin kombinasyonunu içerir. Tedavi klinik, BOS ve radyolojik yanıta göre gereklilik halinde uzatılır (27).

Fungal Etiyolojiler

Fungal menenjitler herhangi bir insan mantar patojeninin subaraknoid boşluğa yayılması ile ortaya çıkar. Genellikle sistemik bir enfeksiyona sekonder olarak hematojen yolla ya da travma/cerrahiye sekonder olarak ortaya çıkar. Cryptococcus neoformans/gatti, Coccidioides immitis/posadasii ya da r H. capsulatum hem bağışıklığı sağlam hem de bağışıklığı baskılanmış bireylerde SSS enfeksiyonlarına sebep olabilirken Candida ve Aspergillus gibi fırsatçı mantarlar bağışıklığın baskılandığı durumlarda ya da SSS koruyucu yapıları işlevini kaybettiğinde etkili olur. Gelişmiş ülkelerde insidansı bakteriyel menenjitten az olmakla birlikte farmakolojik/kemotoerapiye sekonder immünsupresyon ve HIV/AIDS ile yaşayan hastaların sayısının artması sebebi ile giderek artmaktadır. En sık Candida türlerinin invaziv enfeksiyonları saptanmasına rağmen, SSS tutulumu sadece %0,5'dir. Bunun yanında mantar enfeksiyonlarının sadece % 1,2'sini oluşturan kriptokok enfeksiyonlarında, SSS tutulumu %40 oranında olup, bu da

kriptokok türlerini fungal menenjitlerin en sık nedeni yapmaktadır. Fungal menenjitlerin semptomlarının nonspesifik olması, meningeal irritasyon bulgularının sıklıkla eşlik etmemesi ve standart BOS kültürlerinin mantarlara karşı duyarlılığının düşük olması nedeniyle teşhisi zordur ki bu da; spesifik tedavide gecikmeye, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (28, 29).

C. neoformans/gattii'nin neden olduğu kriptokokal menenjit için HIV en büyük risk faktörüdür ve AIDS'e bağlı ölümlerin en az %15'inden sorumludur. Sıklığı, CD4-pozitif T-hücre sayısı <100 olan HIV hastalarının sayısı ile artar. C. gattii daha çok immünsağlam bireyleri etkiler. Hematolojik hastalıklar, malignensi, diabetes mellitus (DM) ve TNF-a inhibitörleri ile tedavi, HIV negatif hastalarda kriptokokal menenjit için risk faktörleridir ve mortalite oranı yüksektir. Bu organizmaya kuş pislikleri ile kontamine toprak bulunan herhangi bir alanda maruz kalınabilir ve solunum yoluyla insanlara bulaşır. Klinik prezentasyon en sık baş ağrısı, ateş, bulantı, kusma, diplopi ve nöbet şeklindedir. Tanı sıklıkla yüksek açılış basıncı ve pozitif kriptokokal antijeni gösteren BOS çalışmaları ile konur. Tedavi kafa içi basınç yönetimi ve antifungal tedaviden oluşur. BOS'ta mantar yükü daha yüksek olan hastalarda kafa içi basınç artışı oluğu ve sonlanımın daha kötü olduğu gösterilmiştir. BOS açılış basıncı > 250 mm H2O olan hastalar için günlük terapötik LP ihtiyacı olur. Persistan basınç yüksekliği olan sık terapötik LP uygulanan hastalarda lomber drenaj veya ventrikülostomi düşünülebilir. Önerilen antifungal tedavi flusitozin ve amfoterisin B kombinasyonu ile indüksiyon tedavisinin ardından en az 8 hafta süreyle oral flukonazol konsolidasyon tedavisidir (18, 28, 30).

Candida enfeksiyonunun SSS'e yayılımı seyrek olsa da ciddi immünsupresyon veya anatomik anomolilerin varlığında ve KBB'inin olgunlaşmadığı premature infantlarda serebral apseler ve menenjit gibi SSS enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Lomber ponksiyon dahil olmak üzere invaziv SSS prosedürleri riski arttırır. Ventriküloperitoneal şant veya ventrikülostomisi olan hastalarda en sık görülen fungal menenjittir. C. albicans kültürü yapılabilen ana patojendir. Ancak non-albicans türlerin prevalansı artmaktadır ki sıklıkla flukonazol direnci bildiren invaziv Candida enfeksiyonlarının tedavisi açısından önemlidir. Candida menenjitinde başlangıç tipik olarak subakuttur ancak semptomlar aylarca sürebilir. Ateş, baş ağrısı ve letarji en sık görülen semptomlardır. Meningismus değişkendir. Kranial sinir tutulumu ve fokal belirtiler daha az görülür. Candida, özellikle immünsüprese hastalarda çoklu BOS patojenlerinden biri olabilir ve Candida'nın izolasyonu, BOS örneğinin kontaminasyonu olarak değerlendirilmemelidir. Bunun yanında kalıcı nötrofilik menenjitin bir nedeni olabilir ki bakteriyel veya mikobakteriyel menenjitin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. SSS tutulumunda IV amphotericin B ve flusitozin kombinasyonu ile indüksiyon tedavisi önerilir. Ancak uygun tedaviye rağmen Candida menenjitinin prognozu kötüdür (27, 31).

Kriptokok ve Candida dışında mantarların menenjiti daha nadirdir. Aspergillus türleri genellikle immunsüprese hastalarda, özellikle nötropenisi olanlarda pulmoner enfeksiyonlara yol açar, vakaların %10-20'sinde SSS'e yayılım gerçekleşir. SSS tutulumu soliter kitle lezyonu, kavernöz sinüs trombozu, çoklu kafa içi apseler, baziler menenjit, vaskülit veya miyelit olarak ortaya çıkabilir. Patolojik olarak, serebral aspergillozun damar invazyonu, enfarkt, kanama ve anevrizma oluşumuna eğilimi vardır ve klinik tablo serebral vaskülit, iskemik/hemorajik enfarkt veya subaraknoid kanamayı taklit edebilir. Tedavisi zor ve mortalitesi yüksek olup varikonazol tedavisi mortaliteyi azaltır (32, 33).

Koksidiomikozis, sıcak ve kuru bölgelere endemik olan C. immitis/posadasii mantarlarından kaynaklanır. Pulmoner belirtiler en sık görülen klinik prezentasyondur. Menenjit tablosu yaygın hastalık ile ilişkilidir ve genellikle baziler sisternaları tutan granülomatöz bir enfeksiyondur, eozinofillerin varlığı ile ayırt edilebilir. Beyin apseleri, iskemik inme ve kanamaya neden olan bir vaskülit ile ilişkili olabilir. Hastaların %40'a kadarında hidrosefali gelişir ve terapötik LP'ye dirençli olması durumunda şant düşünülmelidir. Hastalık tekrarlayıcıdır ve mortalite oranı yüksek olup antifungal tedaviler ile ancak %30'a düşer. Ömür boyu azol tedavisini önerilir (27).

Histoplazma enfeksiyonları, ABD, Güney Amerika, Güneydoğu Asya ve Afrika bölgelerinde endemik olup küresel olarak da dağılım gösterir, sıklıkla kuş veya yarasa dışkısı ile bulaş olur. En yaygın olarak plevral hastalık, kaviter lezyonlar ve mediastinal tutulum dahil olmak üzere pulmoner belirti ve semptomlar ile ortaya çıkar. Hücresel bağışıklığın bozuk olduğu bireylerde yaygın hale gelip SSS tutulumu görülebilir (%20). Kronik menenjit hematojen yayılım ile sıklıkla bazal meninksleri tutar ve bağışıklığı sağlam bireylerde de görülebilir. En sık görülen nörolojik semptomlar baş ağrısı, azalmış duyu, konfüzyon ve kraniyal nöropatilerdir. Nöbetler veya kişilik değişiklikleri de gözlenebilir. Granülomatöz vaskülite bağlı enfarktlar ve hidrosefali gelişebilir. BOS kültür pozitifliği %50'den azdır ve yavaş büyüme nedeniyle gecikmeler ortaya çıkar. SSS histoplazmozu şüphesi olan tüm hastalarda BOS antijeni ve antikor testi yapılmalıdır. Mortalite oranı yüksek olup amfoterisin B ile 3 aylık indüksiyon tedavisi sonrası azol tedavisi önerilir (34). Tablo 2'de fungal menenjitlerin tanısal özellikleri özetlenmiştir (18, 35).

Viral Etiyolojiler

Primer HIV enfeksiyonu, CMV, HSV 1 ve tip 2, poliomavirüsler, enterovirüsler, lenfositik koriomenenjit ve kabakulak virüsü gibi çeşitli viral etiyolojiler, sıklıkla immün yetmezlik varlığında kronik veya tekrarlayan menenjit ve meningoensefalit tablolarına yol açabilirler.

HIV enfeksiyonu olan kişilerde kronik menenjit vakalarının çoğu, tüberküloz menenjit ve kriptokokal menenjit gibi fırsatçı enfeksiyonlar ile ortaya çıkar. Primer HIV enfeksiyonunun yol açtığı kronik menenjit nadirdir ve serokonversiyon döneminde ortaya çıkar. BOS'ta hafif/orta derecede lenfositik pleositoz, normal glukoz, normal/hafif yüksek protein ve yüksek HIV viral yük saptanır. Bu hastalarda kronik menenjite neden olabilen eşzamanlı fırsatçı enfeksiyonları dışlamak önemlidir (36).

Lenfositik koriomenenjit virüsü kemirgen maruziyeti ile ilişkili olup, lokal olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde ve tüm dünyada bulunur. Bunun yanında organ nakli ile ve maternal-fetal dikey bulaş da söz konusudur. Kronik menenjitli hastalarda, nörolojik semptomların başlamasından önce non spesifik gribal semptomlar mevcuttur ve bu dönemde hastalarda lökopeni ve trombositopeni saptanır. Diğer viral menenjitlerden farklı olarak lenfositik pleositoz (genellikle > 1000 hücre/mm3) mevcut, BOS/serum glukozu düşüktür. BOS kültürleri yalnızca enfeksiyonun ilk birkaç haftasında pozitif olduğu için kronik menenjit ile başvuran hastalarda kompleman fiksasyonu ve uzun süre pozitif kalan nötralizan antikorlar kullanılır. Spesifik bir antiviral tedavi yoktur (37).

Tablo 2. Fungal menenjitlerin tanısal özellikleri

Organizma	SSS tutulumu	Serum/BOS tanısal test	Görüntüleme
Kriptokokoz	Baziller menenjit, granülom, vaskülit	İndia ink boyama, kriptokokal polisakkarit kapsüler antijeni, kültür	Hidrosefali, serebral ödem, leptomeningeal tutulum, kriptokokomalar
Aspergilloz	Menenjit, vaskülit, mikotik anevrizma, granülom, abse, spinal kord tutulumu	Bronkoalveolar lavaj, kültür, BOS PCR, ELISA testi (galaktomannan / β-glukan)	Multipl abse, meningeal tutulum, infarkt, kanama, sinüzit
Koksidiomikozis	Kronik menenjit, serebrit, arterit, granülom	Eozinofilik BOS, serolojik/BOS antikor testi, mikroskopi; endosporlar	Hidrosefali, meningeal tutulum, nodüler tutulum, baziller menenjit, infarkt
Histoplazmoz	Menenjit, granülom	Polisakkarit antijen ve antikor titreleri, kültür	Meningeal tutulum, granülomlar
Blastomikozis	Menenjit	BOS açılış basıncında artış, BOS kültürü ve antikorlar	Tek ya da multipl abseler, granülom, meningeal tutulum, epidural uzantılar
Candida	Menenjit, meningoensefalit	-Kültür ve gram boyama -ADA yüksekliği	Multipl serebral abse ve nodüler kontrastlanan lezyonlar, intraventriküler fungus topları, hidrosefali, kalsifikasyonlar

EPİDURAL APSE, SUBDURAL AMPİYEM, BEYİN APSESİ

Epidural Apse

Epidural apse, SSS içinde epidural boşlukta yer alan süpüratif bir enfeksiyondur. İntrakraniyal epidural apseler (İEA), sıklıkla kraniyal cerrahi veya travmanın komplikasyonudurlar. Bunun yanında, kulak burun boğaz enfeksiyonları ile ilişkili ve boyun, toraks prosedürlerinin komplikasyonu olarak gelişebilirler. Enfeksiyon genellikle paranazal sinüsler veya kulaklardan eksojen yolla giriş yapar ki; burada etken anaerob streptokoklar ve cilt florasının bir parçası olan Cutibacterium gibi anaerob bakterilerdir. Kraniyal cerrahi sonrası en sık etkenler ise Stafilokoklar (en sık S. aureus) ve gram negative bakterilerdir (38).

Spinal epidural apseler (SEA), İEA'den çok daha yaygındır. Çoğunlukla torasik ve lomber spinal bölgelerde, epidural boşluğa enfekte komşu yapılarından (diskit veya vertebral osteomiyelit) lokal olarak gelişir. Ancak hematojen yayılımla da gelişebilir. Bu durumda cilt veya yumuşak doku enfeksiyonları, endokardit, enfekte damar içi kateterler, solunum, idrar yolu enfeksiyonları ve batın enfeksiyonları kaynak olabilir. DM, son dönem böbrek hastalığı, septisemi, immunsupresyon, malignite, obezite ve alkolizm predispozan faktörlerdir. En sık bakteriyel etkenler (S. aureus) sorumludur. Tüberküloz, mantar ve parazit apseleri bakteriyel olanlardan daha sinsi bir şekilde gelişir (39, 40). Akut formlarında hematojen kaynak söz konusudur. Ateş, sistemik inflamasyon bulguları, serum ve BOS'ta lökositoz mevcuttur. Daha çok spinal kordun arkasında yer alırlar. Kronik formlar ise lokal kaynaktan direk yayılım ile ortaya çıkar, ateşsiz ve sinsi ilerler. Genellikle kordun önünde yerleşirler. Her ikisi de sırt ve radiküler ağrı ile kendini gösterir. Motor/duyusal işlev bozukluğu ve mesane/bağırsak işlev bozukluğu mevcuttur.

İEA'da belirtiler, enfeksiyona bağlı ya da artan kafa içi basıncı nedeniyle ortaya çıkabilir. Ateş, baş ağrısı, letarji, bulantı, kusma ve fotofobi gibi semptomlar sıktır. Papilödem, kraniyal sinir felçleri ve fokal nörolojik defisitler ortaya çıkabilir. Sıklıkla cerrahi veya invaziv girişimler sonrası ortaya çıktıkları için birincil sürece odaklanılırsa tanı gözden kaçabilir. Bu yüzden, ateş ve baş ağrısı olan yakın zamanda kafa içi veya baş/boyun cerrahisi geçiren hastalarda mutlaka akılda tutulmalıdır.

Epidural abseler için laboratuvar bulguları spesifik değildir. Lökositoz ve CRP yüksekliği saptanabilir. SEA'da kan kültürleri pozitif olabilir. SEA tanısında altın standart olan miyelografinin yerini MRI almaktadır. İEA için BT veya MRG tanısaldır. BT eşliğinde iğne aspirasyonu her iki tabloda da kullanılmaktadır.

SEA, nörolojik acil bir durumdur. Tedavi genellikle dekompresif cerrahi ve apse drenajı, altta yatan birincil enfeksiyöz odağının eradikasyonu ve parenteral antibiyotik tedavisini içerir. Antibiyotik tedavisi koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar ve gram negatif çubuklar gibi olası etiyolojik ajanları hedefler. 4-6 hafta boyunca sürdürülen 3. kuşak sefalosporin ve antistafilokokal aktivite gösteren rifampisin, nafsilin veya fosfomisin kombinasyonu önerilir. Osteomyelit varlığında tedavi süresi uzatılır (38).

İEA tedavisi, drenaj ve antibiyotik tedavisinin kombinasyonunu içerir. Antibiyoterapi Streptococcus, Hemophilus ve anaerobları hedeflemelidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler, vankomisin ve metronidazol kombinasyonu kullanılabilir. Sonrasında kültür ve duyarlılık sonuçlarını göre tedavi yönlendirilir. Tedavi süresi 6-8 haftadır (39).

Subdural Ampiyem

Subdural ampiyem, dura ile araknoidmater arasında loküle süpüratif bir enfeksiyondur. Sıklıkla lokal enfeksiyonun doğrudan yayılımı ile oluşur. Subdural boşluk devamlılık arzettiği ve anatomik bariyeri olmadığı için beyin konveksitesine, karşı hemisfere ve hatta posterior fossaya yayılabilir. Kitle etkisi ile bası, parankim hasarı yaparak ciddi semptomlara sebep olup, mortal seyredebilir. Kraniyal cerrahi, açık kafatası kırıkları, penetran yaralanmalar, enfekte hematom veya subdural efüzyon ve uygun şekilde tedavi edilmemiş kulak ve sinüs enfeksiyonları predispozan olabilir. En yaygın mikroorganizmalar anaeroblar, aerobik Streptokoklar, Stafilokoklar, H. influenzae, S. pneumoniae ve diğer gram-negatif basillerdir. Ancak paranazal sinüzite sekonder vakalarda en sık etkenler anaerobik ve mikroaerofilik streptokoklardır (Streptococcus milleri ve Streptococcus anginosus). Kafa travması veya cerrahi işlemlere bağlı olgularda ise en sık etken S.aureus'tur (41).

Klinik olarak, ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, fokal nörolojik defisitler, nöbetler ve mental durum değişiklikleri, meningeal iritasyon bulguları mevcut olabilir. Çoğu zaman progresif seyreder, intrakraniyal basınç artışı bulguları ortaya çıkar ve tedavi edilmezse semptomlar kötüleşir. Tanıda kontrastlı MRG kullanılır. T1 ağırlıklı görüntülemelerde kafatası altında veya falks serebri bitişiğinde hilal ya da elips şeklinde hipointensite alanı olarak gözlenir. Difüzyon ağırlıklı incelemeler rutin MRG'den daha hassastır. LP

endikasyonu yoktur ve mevcut kitle etkisine nedeni ile tehlikeli olabilir.

Tedavi medikal ve cerrahidir. Drenaj ve debridman için çoklu 'burr hole' ya da kraniyotomi uygulanır. Genellikle kraniyotomi ile sonuçlar daha iyi ve nüks daha azdır (42). İşlem sırasında aerobik ve anaerobik kültür için örnekler alınır. Kültür sonuçları elde edilene kadar gram boyama sonuçlarına ve enfeksiyonun patogenezine göre antibiyotik başlanır. Gram boyama negatifse veya mevcut değilse, hastaya geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmalıdır. Tedavi süresi 3-6 haftadır.

Beyin Apsesi

Beyin apsesi beynin parankiminin fokal süpüratif bir sürecidir. Lokalize infeksiyöz bir serebrit alanı ile başlayıp, iyi vaskülarize bir kapsül ile çevrili bir koleksiyon halini alır. Otit, sinüzit, cerrahi ya da travmatik beyin hasarını takiben patojenlerin komşuluk yoluyla yayılımı ya da endokardit, pulmoner enfeksiyon, dental enfeksiyon gibi odaklardan hematojen yayılım ile oluşur. Otitis media ve mastoidit ilişkili apseler en sık inferior temporal lob ve serebellumda, sinüzit ilişkililer frontal veya temporal loblarda, mandibular diş enfeksiyonları ilişkililer ise en sık frontal lobda yerleşirler. Bağışıklığın sağlam olduğu hastalarda > %95'inden bakteriler sorumludur. Predispozan faktörlere göre etken patojenler tablo 3'de özetlenmiştir (43, 44).

Tablo 3. Beyin apsesinde predispozan faktörlere göre etken patojenler

Predispozan	Etken
İnfektif endokardit	S. aureus, oral streptoklar, HACEK bakterileri
Pulmoner dolaşım şantları (konjenital kalp hastalığı, AV-fistül)	Polimikrobiyal; streptokok ve anaeroblar (Actinomyces, Prevotella, Bacteroides ve Fusobacterium türleri)
Dental infeksiyon	Polimikrobiyal; S. milleri grubu, anaeroblar (Actinomyces, Prevotella, Bacteroides ve Fusobacterium türleri)
Otit, mastoidit, sinüzit	Polimikrobiyal; streptokoklar (en sık), Enterobacteriaceae, anaeroblar (Prevotella ve Bacteroides türleri), S. aureus (sinüzit)
Kafa travması	Polimikrobiyal; en sık S. aureus, S. pyogenes, anaeroblar (Clostridium ve Actinomyces türleri)
Nörocerrahi	Polimikrobiyal; en sık S. aureus, koagülaz negative stafilokoklar, Enterobacteriaceae
T hücre yetmezliği, immünsüpresyon	Nocardia, Mycobacterium türleri, L. monocytogenes, C. Neoformans, Aspergillus türleri, C. immitis, Candida türleri, Mucorales
Nötropeni	Aspergillus ve Candida türleri, Mucor, Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa
HİV enfeksiyonu	Toxoplasma gondii, Mycobacterium, Cryptococcus, Nocardia, L. monocytogenes

HACEK: Haemophilus spp., Aggregatibacter spp., Cardiobacterium spp., Eikenella corrodens ve Kingella spp.

Klinik prezentasyon baş ağrısı, ateş, fokal nörolojik defisit, nöbetler ve bilinç değişikliği şeklindedir. Beyin apsesi oduğu bilinen bir hastada ani başlangıçlı meningeal bulgular, baş ağrısı ve nörolojik durumda kötüleşme acil görüntüleme gerektirir ki; ventriküler boşluğa abse rüptürü dışlanmalıdır. Obstrüktif hidrosefali ve mortalite riski yüksektir. Kontrastlı BT'de apse, merkezi hipodens, periferi halka şeklinde kontrastlanan bir lezyondur. Ancak görüntülemede MRG tercih edilir; ek lezyonların ve komplikasyon riski olan lezyonların erken tanınmasını sağlar. Multimodal MRG, apse ve tümor ayırıcı tanısında kullanışlıdır. T1 ağırlıklı görüntülemelerde; apse kapsülü hiperintens iken nekrotik merkezi hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise kapsül hipointens iken nekrotik merkez ise hiperintenstir. Antimikrobiyal tedavi öncesi kan kültürleri alınmalı, serebral toksoplazmozisi dışlamak için HİV testi yapılmalıdır (44, 45).

Tedavi uzun süreli antimikrobiyal tedavi (genellikle 4-8 hafta) ve cerrahi eksizyon ya da drenajdır. Kullanılan prosedürler, bir 'burr hole'den aspirasyon veya kraniyotomi ile tam eksizyondur. Aspirasyon genellikle eksizyon kadar etkili ve daha az invaziv olduğu için tercih edilen prosedürdür. Stereotaktik aspirasyon; beyin sapı, serebellum ve talamus gibi ulaşılması zor alanlara ve çoklu apselere bile erişilmesini sağlar. Nöroendoskopik aspirasyon da başarıyla kullanılır. > 2,5 cm'den büyük abselerin eksize veya aspire edilmesi önerilir (46). Küçük apseler ve serebrit fazındaki abseler tek başına antimikrobiyallere yanıt verebilir. Antimikrobiyal tedaviye aspirasyon ve kan kültürü örneklemesinden hemen sonra başlanmalıdır. Ampirik tedavi oral streptokokları, metisiline duyarlı stafilokokları, anaerobları ve Enterobacteriaceae'yi kapsamalıdır. Yetişkinlerde toplum kökenli apse için İ.V. sefotaksim (8-12 g/gün) veya seftriakson (4 g/gün) ve metronidazol (1,5 g/gün) çoğu durumda etkili ampirik tedavidir. Parenteral tedaviyi 2-6 aylık bir oral tedavi izler. Eksternal ventriküler drenaj ve intrakraniyal basınç izlemi; ventriküler sisteme rüptürün olduğu vakalarda ve hidrosefalinin olduğu seçilmiş bazı büyük beyin veya serebellar apse vakalarında endikedir. Mortalite %5-15 oranında olup nörolojik sekel sıklığı tanı ve tedavinin ne kadar hızlı uygulandığı ile ilişkilidir.

ENSEFALİTLER

Ensefalit tüm dünyada önemli bir mortalite ve kalıcı nörolojik sekel nedeni olup patolojik olarak beyin parankiminin enflamasyonudur. Aslında, ensefalit; bilinç değişikliği, ateş, nöbetler ve nörolojik defisitlerin çeşitli kombinasyonlarını içeren, bunun yanında görüntüleme ve EEG anormalliklerinine sahip bir sendromdur. Etiyoloji, enfeksiyonlar ve otoimmün süreçleri içerir. Enfeksiyöz etiyolojiler içerisinde en yaygın olanı virüsler olup, bakteri, protozoa ve mantarlar diğer nadir etiyolojilerdir. Burada enfeksiyöz etiyolojiler ele alınacaktır.

Viral Ensefalitler

Viral ensefalitler, herpes virüs gibi yaygın enfeksiyonların nadir bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabileceği gibi, kuduz virüsü gibi nadir virüslerin karakteristik bir sunumu olarak ortaya çıkabi-

lir. Hem nörotropik hem de nörotropik olmayan (insidental) patojenler ensefalite neden olabilir. Nörotropik virüsler, viremiye yol açtıktan sonra KBB'ni geçerek (arbovirüsler) ya da retrograd aksonal transport yolu (kuduz virüsü) ile invazyon yapabilirler. Nöronal enfeksiyon, sitokinlerin salınımına neden olarak sitotoksisite, inflamasyon ve doku hasarına yol açar. Varicella zoster virüsünde olduğu gibi, doku iskemisine yol açan vaskülit diğer bir mekanizmadır. Pro-inflamatuar sitokin yanıtının, KBB geçirgenliğindeki artış, klinik ciddiyet ve görüntülemedeki parankim hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47).

Klinik ve Tanı

Klinik özellikler spesifik olmadığı için ilk değerlendirmede hem enfeksiyöz hem de otoimmün etiyolojileri göz önünde bulundurmak gerekir. Bilinç değişikliği, kognisyonda bozulma, disfazi, nöbetler, kraniyal nöropatiler, ekstremite güçsüzlüğü, hareket bozuklukları ve meningismus gibi bulgular mevcut olabilir. Viral ensefalit tanısı için major tanısal kriter; alternatif sebebin bulunamadığı 24 saati aşan mental durum değişikliğidir (bilinç seviyesinde değişiklik, letarji ya da kişilik değişikliği). Bunun yanında ateş (≥38 °c), yeni başlayan nöbetler, yeni başlayan fokal nörolojik defisitler, BOS'da beyaz küre sayısının ≥ 5 hücre /mm3 olması, görüntülemede ensefaliti destekleyen parankim tutulumu ve ensefalit ile uyumlu EEG bozukluğu minor kriterlerdir. Olası tanı için 2, muhtemel tanı için en az 3 minör kriter gereklidir (48).

Öyküde endemik organizmalar için coğrafi bölge, seyahat geçmişi, hayvan/vektör maruziyetleri, birincil veya fırsatçı enfeksiyon riski için HİV, immunsüpresyon gibi komorbiditelerin varlığı önemlidir.

Tanı çabaları, ilk olarak viral ve otoimmün ensefalitlerin ayrımına ardından HSV ve diğer viral nedenlerin ayrımına odaklanır. Ateş, döküntü, gastrointestinal veya solunum semptomları gibi prodromal ve sistemik belirtiler enfesiyöz nedenleri destekler. HSV ensefaliti, HSV dışı ensefalitlerden klinik olarak belirgin fark göstermemekle birlikte BOS pleositozu, görüntüleme ve EEG'de fokal anormallikler daha sıktır. MRG'de temporal tutulumun olduğu ensefalit vakalarında HSV sıklığı ileri yaş ve akut klinik prezentasyon durumunda daha sıktır. Bilateral tutulum, temporal lob, singulat girus ve insuler bölge dışı lezyonlar HSV dışı ensefalitlerde daha sık olup, bilateral medial temporal lob tutulumu otoimmün ensefalitlerde daha sıktır (49, 50).

Kontrendikasyonun olmadığı durumlarda BOS incelemesi yapılmalıdır. Viral ensefalitte BOS; genellikle hafif yüksek protein, hafif/orta derecede pleositoz (genellikle lenfositik) ve normal glukozu gösterir. HSV ensefalitinde hemorajik parankimal lezyonlar nedeniyle BOS'ta eritrositler bulunabilir. Bunun dışında rutin BOS testleri ensefalitin ayırıcı tanısında faydalı değildir. Organizmaya özgü BOS ve serolojik belirteçlerin incelenmesi, hastanın yaşı, coğrafi konumu, seyahat geçmişi, immünsupresyon ve hayvan/vektör maruziyetleri gibi faktörlerin varlığına göre planlanır. Spesifik ajanlar için IgM antikorları çalışılabilir. Özellikle herpes ve enterovirüsler için PCR'ın doğruluğu yüksektir. Otoimmün ensefalitin düşünüldüğü durumlarda; N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR), LGI1, AMPAR, GAD65, GABA-A ve GABA-B dahil olmak üzere nöral otoantikor paneli çalışılmalıdır (51, 52).

EEG enfeksiyonun erken evrelerinde en duyarlı olup, etkilenen bölgeyle ilişkili fokal yavaş dalgaları gösterebilir. Bunun yanında NMDAR ensefalitinde görülen aşırı 'delta brush' aktivitesi gibi belirgin özelliklerin tanısal faydası olabilir. Ek olarak PET/CT görüntüleme serebral metabolizmayı değerlendirerek sistemik infeksiyon kaynakları, otoimmün ensefalitler ile ilişkili malignensileri değerlendirmek için faydalı olabilir (52).

HSV Ensefaliti

HSV ensefalitlerin en yaygın nedeni (%30-40'ı) olup, etkili bir antiviral tedaviye sahip tek viral ensefalittir. Yenidoğan dışında etken HSV-1'dir. Erken çocukluk ve 50 yaş üzeri sıklığı fazladır. Sıklıkla ateş, baş ağrısı, konfüzyon, davranış değişikliği gibi semptomlar ile prezente olur. Nöbet, kraniyal nöropati ve fokal nörolojik defisitler seyrektir.

BOS HSV PCR'nin sensitivite ve spesifitesi yüksek olup tanı için en kullanışlı testtir. Hastalığın erken evresinde yalancı negatiflik saptanabilir, bu yüzden >4 gün sonra tekrarlanması önerilir.

Son kılavuzlarda semptomların 4. gününden sonra BOS HSV PCR negatifse, ampirik asiklovirin durdurulabileceği belirtilse de vaka raporlarının ışığında klinik şüphe yüksek ise devam edilmesi mantıklı olabilir. Bunun yanında BOS bulgularının normal olması hastalığı dışlamaz, klinik ve görüntüleme ile birlikte değerlendirilmelidir (53, 54).

Vakaların >%80'den fazlasında MRG'de anormallik saptanır. Lezyonlar sıklıkla tek taraflı olup, medial temporal lobları etkiler. Bunun yanında insular, singulat ve frontobazal korteks de etkilenebilir. T2 ve FLAIR MRG görüntülerde, korteks ve beyaz maddeyi içeren hiperintensitelerde zaman zaman kontrast tutulumu saptanabilir. HSV ensefalitine bağlı nöbetler sonrasında talamusta geri dönüşlü hiperintens FLAIR sinyalleri saptanabilir. Akut fazda en sensitif sekans DWI olup, etkilenen parankimde difüzyon kısıtlaması gözlenir. Ciddi vakalarda hemorajik nekroz alanları saptanabilir (54).

HSV ve diğer viral ensefalitlerin klinik ve radyolojik özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir (52).

Tedavi

Genellikle prezentasyonları nonspesifik olan ensefalitlerde ampirik tedavi; tedavi edilebilir enfeksiyonları geniş bir şekilde kapsamalı ve ardından şüpheli tanıya doğru daraltılmalıdır. Ampirik ve spesifik antiviral tedavi için kılavuzlar, hem HSV ensefaliti tedavisi için hem de ensefalit şüphesi olan tüm hastalarda ampirik asiklovir kullanımını önermektedir. HSV ensefaliti için önerilen asiklovir dozu, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 8 saatte bir 10 mg/kg'dır (14-21 gün). CMV ve HHV-6 ile ilişkili ensefalit için gansiklovir veya foskarnet, VZV ile ilişkili ensefalit için asiklovir kullanımını öneren kılavuzlar vardır. Diğer virüsler için spesifik bir tedavi mevcut değildir. İmmünomodülatör ajanlardan en yaygın olarak kullanılan glukokortikoidler olup, yararı belirsizdir. HSV, EBV veya VZV'ye bağlı ensefalitlerde kullanımı için düşük kanıt düzeyi mevcuttur (55).

Bakteriyel Ensefalitler

Listeria, sıklıkla ileri yaş, yenidoğan ve immunsüpresyon durumunda menenjite neden olurken, aynı zamanda rombensefalitin en yaygın enfeksiyöz nedenidir. Listeria rombensefaliti tipik olarak; ateş, baş ağrısı ve mide bulantısını takip eden kraniyal nöropatiler, piramidal güçsüzlük, ataksi ve/veya diğer beyin sapı bulguları ile karekterizedir. Genç, sağlıklı yetişkinlerde ortaya çıkabilir. MRG'de beyin sapı (özellikle pontomedüller) ve serebellar bölge lezyonları, ek olarak, bir miktar kontrast artışı vardır. Ayrıca apseformasyonu oluşturabilir.

Daha önce bahsedilmiş olan SSS tüberkülozu, sıklıkla menenjit olarak prezente olurken intrakraniyal tüberkülomların oluşması ile klinik olarak ensefalit tablosuna yol açabilir. Ayrıca, primer olarak solunum yolu enfeksiyonuna neden olan Mycoplasma pneumonia, sekonder immun aracılı reaksiyon ile ensefalit tablosuna yol açabilir ve tedavide kortikosteroidler kullanılabilir (56).

Tablo 4. Viral ensefalitlerin klinik ve radyolojik özellikleri

Virüs	Sistemik Bulgular	Nörolojik Özellikler	Görüntüleme
Herpes simplex virüs-1	-Ateş, baş ağrısı	-Sık; baş ağrısı, konfüzyon, davranış değişikliği -Diğer; nöbet, amnezi, disfazi, kranial nöropati, hemiparezi	-Mezial temporal lob, orbitofrontal lob ve insular kortekste asimetrik tutulum -Olası difüzyon kısıtlaması ya da kanama
Varicella zoster virüs	-Erişkin (ileri yaş, immünsüpresyon); 2/3'ünde zona -Çocuk; suçiçeği	-Bilinç değişikliği, fokal nörolojik bulgular, kraniyal nöropati, nöbet -Çocuk; serebellar ataksi daha yaygın	-Çoğunlukla normal -Serebellum, beyin sapı ve temporal leyonlar -Vaskülopati; iskemik/hemorajik lezyonlar
West Nile virüs	Ateş, miyalji, baş ağrısı, yaygın kaşıntısız makülopapüler döküntü	-Beyin sapı tutulumu -Bazal ganglia, talamus, serebellar tutulum -Hareket bozuklukları, kraniyal nöropatiler, hiporefleksi, akut flask paralizi, koma	- Beyin sapı, bazal ganglia, talamus tutulumu - Leptomeningeal tutulum olabilir
Kuduz virüsü		-Ensefalit, radikülomyelit -Hidrofobi, ajitasyon, inspiratuar spazmlar, otonomik bozukluk, flask paralizi, koma	-Temporal korteks, hipokampus, talamus, bazal ganglionlar, beyin sapı ve serebral beyaz cevher tutulumu
Lenfositik karyomenenenjit virüsü	-Hastalığın ilk fazı; ateş, baş ağrısı, myalji, halsizlik, lenfadenopati, döküntü	-Hastalığın ikinci fazı; nonspesifik menenjit ya da ensefalit	-Karakteristik özellik yok
Enterovirüsler	-Farenjit, gastrointestinal hastalık, el-ayak-ağız hastalığı, herpanjina	-Hafif ensefalit bulguları -EV-71; ciddi beyin sapı ensefaliti, flask paralizi	-Çoğu enterovirüste normal (beyin sapı yapılarında tutulum olabilir) -EV-71; posterior medulla, pons ve dentat çekirdekte lezyonlar
Kabakulak virüsü	-Ateş, halsizlik, parotit, orşit, ooforit, pankreatit	-Nadir ensefalit, hafif bulgular -Hareket bozuklukları ve beyin sapı bulguları olabilir	-Nadir beyin sapı, hipokampus ve splenial lezyonlar
Kızamık virüsü	-Prodrom: ateş, öksürük, koplik lekeleri -Ekzantem: ensefalit evresi	-Nadir ensefalit ancak ciddi -Nöbet, koma, fokal nörolojik defisit, kafa içi basınç artışı bulguları	-Multifokal serebral lezyonlar, kortikal ödem, bilateral simetrik striatum tutulumu
İnfluenza	-Ateş, solunumsal semptomlar, kusma	-Ensefalopati, nöbet, ataksi	-Genellikle normal -Reversibl splenial lezyonlar -Akut nekrotizan ensefalopati (bilateral talamik lezyonlar)

Amibik Ensefalitler

Balamuthia mandrillaris, Acanthamoeba türleri ve Naegleria fowleri, ensefalite neden olabilen serbest yaşayan amiplerdir. B. mandrillaris ve Acanthamoeba türleri esas olarak subakut-kronik seyreden granülomatöz amibik ensefalite (GAE) neden olurken N. fowleri oldukça akut progresyon gösteren primer amibik menin-goensefalite (PAM) neden olur. Spesifik klinik özellikleri olmadığı için teşhisi çok zor olup mortalite oranı %90'ın üzerindedir.

Granülomatöz Amibik Ensefalit (GAE)

GAE, çoğunlukla bağışıklığın bozulduğu durumlarda fırsatçı bir enfeksiyon olarak ortaya çıkar (özellikle B. mandrillaris) ancak, bağışıklığı sağlam bireyleri de etkileyebilir. Organ transplantasyo-nu ile ilişki vakalar da mevcuttur. Enfeksiyon, sıklıkla kontamine suya maruziyet veya toprakla temastan sonra gelişmekle birlikte çevrede trofozoit ya da kist olarak birçok ortamda bulunabilirler. Nazal mukoza ya da solunum ve kutanöz yollardan hematojen yayılım ile birkaç ay süren kuluçka döneminden sonra enfeksiyo-nun geliştiği düşünülür. Birçok vaka tanıdan şüphelenilmeden fulminan seyir ile kaybedildiği için gerçek insidansı bilinenden daha fazla olabilir. Klinik olarak; ateş, baş ağrısı, halsizlik, spazmlar ve ekstremite parezileri gibi bulgular mevcut olup, BOS bulguları nonspesifiktir. Bazen BOS direk mikroskobide trofozoitler görüle-bilir. Kesin tanı dokudaki trofozoit ve kistlerin gösterilmesi ile his-topatolojik olarak konur. Görüntülemede kontrast tutabilen tek ya da multipl hemorajik ve nekrotik lezyonlar saptanabilir. Sağkalım az olmakla birlikte antifungal, pentamidin, makrolid, sufadiazin gibi tedavilerin uzun süren kombinasyonu ile tedavi edilmiş vaka-lar gösterilmiştir (57, 58).

Primer Amibik Meningoensefalit (PAM)

PAM, ılık su ortamlarında ve toprakta serbest yaşayan Naeg-leria fowleri ile kontamine suyun, burun boşluğuna girmesi ve amiplerin olfaktör sinir boyunca yayılımı ile gelişen fulminan ve nekrotizan bir enfeksiyondur. Şiddetli baş ağrıları, bulantı, kusma, ateş ve menin-geal inflamasyon bulguları hızlı bir şekilde koma-ya ilerler. Çoğu hasta sağlıklı genç bireylerdir. BOS bulguları, bak-teriyel menenjit ile benzerdir. Beyin görüntülemede, nonspesifik, ventrikülleri daraltan, yaygın ödem gözlenir. Tanı diğer amiplerle benzer olup, diğer patolojik amiplerde bulunmayan kamçılarının varlığı ayırıcı tanıda faydalı olabilir. N. fowleri, amfoterisin B'ye ol-dukça duyarlı olmasına rağmen, başarılı tedavi sadece birkaç va-kada gösterilmiştir. Diğer süpüratif meningoensefalit formlarıyla benzerliği ve fulminan seyri sebebi ile tanı gözden kaçar. Hızlı bir şekilde PAM tanısının doğrulanmasının ve tedaviye başlanmasının sağkalımı arttırabileceği düşünülmektedir. Bu sebeple, suya ma–

ruziyet ya da nazal lavaj sonrasında hızla ilerleyen meningoensefalit tablolarında PAM akılda tutulmalıdır (57) .

PRİON HASTALIKLARI

İnsan prion hastalıkları nadir rastlanan ancak etkin tedavisi olmayıp mortal seyreden bir nörodejeneratif hastalık grubudur. Nöropatolojik olarak; yanlış katlanmış prion proteinin (PrP) sinir sisteminde birikimi, nöron kaybı ve reaktif gliozis sonucu oluşan gri cevherdeki süngerimsi değişiklikler ile karakterizedir. PrP'nin yanlış katlanmış izoformunun sinir sisteminde birikimi; normal hücresel prion proteinin (PrPc) spontan dönüşümü, prion protein geninin (PRNP) genetik mutasyonu ya da patolojik prion proteinine (PrPSc) eksojen maruziyet ile ortaya çıkar. Bu sebeple hastalığın sporadik, genetik ve edinilmiş formları mevcuttur. PrPSc, proteazlar, kimyasal ve fiziksel dezenfektanlara karşı son derece dirençli bir yapıya sahip olup (b-sheet-rich), aynı zamanda normal PrPc'nin PrPSc'ye dönüşümünü de hızlandırır. Sonuç olarak, daha ve daha çok PrPSc sinir sisteminde birikir.

İnsan prion hastalıklarının ortalama yıllık insidansı milyonda bir olup en yaygın karşılaşılan sporadik formlarıdır. Edinilmiş formlar ise en çok bilinen ancak en nadir karşılaşılandır (< %1) . Değişken prezentasyon ve fenotipler sebebi ile tanı zor olup ayırıcı tanıda hızlı ilerleyen demans tabloları (otoimmün/antikor aracılı hastalıklar, Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans ve diğerleri, ensefalitler, kortikobazal dejenerasyon, multisistem atrofi, infeksiyöz, neoplastik, metabolik ve toksik süreçler) akılda tutulmalıdır (59, 60). Aşağıda daha sık karşılaşılan tiplerinden bahsedilecektir.

Sporadik Prion Hastalıkları

Sporadik CJD (sCJD); en yaygın insan prion hastalığı olup, başlangıcı 50-80 yaş arası, ortalama yaşam süresi 6 aydır. Tipik klinik özellikler, hızlı ilerleyen demans, ataksi ve miyoklonustur. Dil bozuklukları, nöropsikiyatrik davranış değişiklikleri, görme bozukluğu, spastisite, güçsüzlük ve akinetik mutizm diğer bulgularıdır. Klinik prezentasyon PRNP genindeki polimorfizme göre (metiyonin ya da valin olması) değişir ve bununla ilgili olarak 6 tip tanımlanmıştır. Yaygın kortikal tutulumun olduğu MM/MV1, en sık karşılaşılan alt tip olup klasik CJD olarak kabul edilir. Görme bozukluğu ve myoklonusun eşlik ettiği hızlı ilerleyen demans ile prezente olur. Diğer alt tiplere göre başlangıç yaşı daha ileri, yaşam süresi daha kısadır. sCJD alt tiplerinin klinik özellikleri tablo 5'de anlatılmıştır. Bu fenotipleme faydalı olsa da hastaların bir kısmının birden fazla fenotipin özellikleri ile prezente olabileceği unutulmamalıdır (60, 61).

Tablo 5. sCJD alt tiplerinin klinik özellikleri

Subtipler	Klinik
MM/MV1:	Erken hızlı demans, miyoklonus, ataksi, %25 görme bozukluğu
MM2 talamik	İnsomnia, psikomotor ajitasyon, ataksi ve kognitif değişiklikler
MM2 kortikal	İlerleyici demans
MV2	Erken ataksi ardından kognitif gerileme (yavaş progresif)
VV1	İlerleyici demans
VV2	Hızlı ilerleyici demans, daha geç demans

sCJD tanısında EEG'de görülen 1-2 Hz periyodik keskin dalga kompleksleri (sıklıkla bifazik ya da trifazik) tipiktir ancak hastalığın sonlarına kadar saptanamaz. MRG DWI sekansta; korteks, kaudat ve/veya putamende saptanan difüzyon kısıtlılığı, FLAIR sekansta saptanan kortikal hiperintensitiler (cortical ribboning) hastalığın önemli özellikleridir. BOS belirteçlerinden protein 14-3-3, NSE ve total tau proteini ve s100β klinik tanıyı destekler ancak hastalığa spesifik olmadıkları gibi birçok alt tipte negatif saptanabilirler. Ek olarak, anormal PrP'leri spesifik olarak algılayan BOS RT-QuIC'nin spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olup, alt tipler için kullanışlı görünmektedir (59).

Sporadik formlar içerisinden sporadik fatal insomnia, son derece nadir olup kliniği uyku anormallikleri, nöropsikiyatrik değişiklikler, yürüme ve hareket bozukluklarını içerir. Nöropatolojik değişiklikler en çok talamus ve inferior çekirdektedir. Diğer bir nadir form; proteaza duyarlı prionopatide ise klinik atipik demans şeklinde olup başlangıç yaşı daha ileri, hastalık süresi daha uzundur. Serebellum daha az etkilenir, hipokampus sıklıkla korunur.

Genetik Prion Hastalıkları

PRNP genin OD mutasyonları ile oluşan bu grup, prion hastalıklarının %10-15'ini oluşturur. Üç farklı fenotip tanımlanmıştır. Bunların içerisinden en yaygın olanı genetik CJD olup klinik ve patolojik özellikleri sCJD'ye benzer. Ancak başlangıç yaşı daha genç, hastalık süresi daha uzun olabilir.

Fatal familyal insomnia, PRNP'nin 178. kodonunda missense mutasyon sonucunda ortaya çıkar ve kliniği hastalığın erken evresindeki şiddetli insomnia, disotonomi ve halüsinasyonları takip eden ataksi, miyoklonus ve piramidal bulguları kapsar.

Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı ise yavaş ilerleyici serebellar dejenerasyon ya da parkinsonizm bulgularının ardından hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkan demans ile karakterizedir (62).

Edinilmiş Prion Hastalıkları

Varyant CJD (vCJD); daha çok Avrupa ülkelerinde raporlanmış ancak son yıllarda önemli ölçüde azalmıştır. Bulaş prion hastalığı ile kontamine et tüketimi ile olmakla birlikte kan transfüzyonu ile gerçekleşen vakalar mevcuttur. Başlangıç yaşı gençtir ve tipik olarak nöropsikiyatrik belirtilerle başlar, ardından ilerleyici ataksi, ekstrapiramidal/piramidal belirtiler ve ilerleyici bilişsel bozulma gelir. sCJD'nin aksine vCJD'de genellikle EEG anormallikleri nonspesifik, BOS 14-3-3 proteini ve BOS RT-QuIC negatiftir. En hassas bulgu, talamusun pulvinar bölgesinde MRG DWI'de saptanan simetrik sinyal artışıdır (pulvinar işareti) ve hastaların >%90'ından fazlasında gözlenir. vCJD'deki anormal prion, lenforetiküler dokuda bulunabildiği için doku tanısı için tonsil biyopsisi tercih edilebilir (60).

İyatrojenik CJD, PrPsc ile kontamine olmuş tıbbi cihazların kullanımı ve insan yapılarının nakli ile ortaya çıkar. Enfeksiyon önleme uygulamalarındaki iyileşmeler ve rekombinant büyüme hormonu ve otolog/sentetik dura mater greft kullanımı gibi tıbbi uygulamalardaki değişiklikler ile insidansı belirgin derecede azalmıştır. Klinik özellikler bulaşı gerçekleşen CJD suşu, inokulasyon yolu ve konağın PRNP kodon 129 polimorfizmine göre değişir.

KAYNAKLAR

1. Houri, H., et al., Acute bacterial meningitis in Iran: Systematic review and meta-analysis. PloS one, 2017. 12 (2): p. e0169617.
2. Mount, H.R. and S.D. Boyle, Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. American family physician, 2017. 96 (5): p. 314-322.
3. Van Ettekoven, C., D. Van De Beek, and M. Brouwer, Update on community-acquired bacterial meningitis: guidance and challenges. Clinical Microbiology and Infection, 2017. 23 (9): p. 601-606.

4. Putz, K., K. Hayani, and F.A. Zar, Meningitis. Primary care: clinics in office practice, 2013. 40 (3): p. 707-726.
5. Davis, L.E., Acute bacterial meningitis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2018. 24 (5): p. 1264-1283.
6. van de Beek, D., et al., ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology and infection, 2016. 22: p. S37-S62.
7. Young, N. and M. Thomas, Meningitis in adults: diagnosis and management. Internal medicine journal, 2018. 48 (11): p. 1294-1307.
8. Hase, R., et al., Bacterial meningitis in the absence of cerebrospinal fluid pleocytosis: a case report and review of the literature. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2014. 25 (5): p. 249-251.
9. McGill, F., et al., The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. Journal of Infection, 2016. 72 (4): p. 405-438.
10. Buch, K., et al., Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis/encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study. Infectious Diseases, 2018. 50 (7): p. 514-521.
11. Griffiths, M.J., F. McGill, and T. Solomon, Management of acute meningitis. Clinical Medicine, 2018. 18 (2): p. 164.
12. Brouwer, M.C., et al., Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. The Lancet, 2012. 380 (9854): p. 1684-1692.
13. Mohan, S., et al., Imaging of meningitis and ventriculitis. Neuroimaging Clinics, 2012. 22 (4): p. 557-583.
14. Brouwer, M.C., et al., Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane database of systematic reviews, 2010 (9).
15. Glimåker, M., et al., Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. PloS one, 2014. 9 (3): p. e91976.
16. McGill, F., M.J. Griffiths, and T. Solomon, Viral meningitis: current issues in diagnosis and treatment. Current opinion in infectious diseases, 2017. 30 (2): p. 248-256.
17. Giovane, R.A. and P.D. Lavender, Central nervous system infections. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2018. 45 (3): p. 505-518.
18. Baldwin, K. and C. Whiting, Chronic meningitis: simplifying a diagnostic challenge. Current neurology and neuroscience reports, 2016. 16 (3): p. 1-12.
19. Zunt, J.R. and K.J. Baldwin, Chronic and subacute meningitis. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2012. 18 (6): p. 1290-1318.
20. Wilkinson, R.J., et al., Tuberculous meningitis. Nature reviews neurology, 2017. 13 (10): p. 581-598.
21. Poplin, V., D.R. Boulware, and N.C. Bahr, Methods for rapid diagnosis of meningitis etiology in adults. Biomarkers in medicine, 2020. 14 (6): p. 459-479.
22. Heemskerk, A.D., et al., Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. New England Journal of Medicine, 2016. 374 (2): p. 124-134.
23. Prasad, K., M.B. Singh, and H. Ryan, Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016 (4).
24. Workowski, K.A. and G.A. Bolan, Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports, 2015. 64 (RR-03): p. 1.
25. Halperin, J.J., Nervous System Infections Editorial.
26. through August, J., Tick-Borne Diseases of the United States.
27. Thakur, K.T. and M.R. Wilson, Chronic meningitis. Continuum (Minneapolis, Minn.), 2018. 24 (5 NEUROINFECTIOUS DISEASE): p. 1298.
28. Charalambous, L.T., et al., Prevalence, healthcare resource utilization and overall burden of fungal meningitis in the United States. Journal of medical microbiology, 2018. 67 (2): p. 215.
29. Pagliano, P., et al., Burden of fungal meningitis. 2020, Future Medicine. p. 469-472.
30. Kabanda, T., et al., Point-of-care diagnosis and prognostication of cryptococcal meningitis with the cryptococcal antigen lateral flow assay on cerebrospinal fluid. Clinical infectious diseases, 2014. 58 (1): p. 113-116.
31. Góralska, K., J. Blaszkowska, and M. Dzikowiec, Neuroinfections caused by fungi. Infection, 2018. 46 (4): p. 443-459.
32. McCarthy, M., et al., Mold infections of the central nervous system. New England Journal of Medicine, 2014. 371 (2): p. 150-160.
33. Murthy, J. and C. Sundaram, Fungal infections of the central nervous system. Handbook of clinical neurology, 2014. 121: p. 1383-1401.
34. Wheat, J., et al., Central nervous system histoplasmosis: multicenter retrospective study on clinical features, diagnostic approach and outcome of treatment. Medicine, 2018. 97 (13).
35. Baldwin, K.J. and J.R. Zunt, Evaluation and treatment of chronic meningitis. The Neurohospitalist, 2014. 4 (4): p. 185-195.
36. Hellmuth, J., et al., Neurologic signs and symptoms frequently manifest in acute HIV infection. Neurology, 2016. 87 (2): p. 148-154.
37. Wilson, M.R. and C.J. Peters, Diseases of the central nervous system caused by lymphocytic choriomeningitis virus and other arenaviruses. Handbook of clinical neurology, 2014. 123: p. 671-681.
38. Chow, F., Brain and spinal epidural abscess. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology, 2018. 24 (5): p. 1327-1348.
39. Akhondi, H. and M.B. Baker, Epidural abscess. 2018.
40. Schwab, J.H. and A.A. Shah, Spinal epidural abscess: diagnosis, management, and outcomes. JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2020. 28 (21): p. e929-e938.
41. Fernández-de Thomas, R.J. and O. De Jesus, Subdural empyema. 2020.
42. French, H., et al., Intracranial subdural empyema: a 10-year case series. Ochsner Journal, 2014. 14 (2): p. 188-194.
43. Brook, I., Microbiology and treatment of brain abscess. Journal of Clinical Neuroscience, 2017. 38: p. 8-12.
44. Cantiera, M., P. Tattevin, and R. Sonneville, Brain abscess in immunocompetent adult patients. Revue Neurologique, 2019. 175 (7-8): p. 469-474.
45. Muccio, C.F., et al., Magnetic resonance features of pyogenic brain abscesses and differential diagnosis using morphological and functional imaging studies: a pictorial essay. Journal of Neuroradiology, 2014. 41 (3): p. 153-167.
46. Campioli, C.C., et al., Bacterial brain abscess: an outline for diagnosis and management. The American Journal of Medicine, 2021. 134 (10): p. 1210-1217. e2.
47. Kumar, R., Understanding and managing acute encephalitis. F1000-Research, 2020. 9.
48. Venkatesan, A., et al., Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. Clinical Infectious Diseases, 2013. 57 (8): p. 1114-1128.
49. Chow, F.C., et al., Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. Clinical Infectious Diseases, 2015. 60 (9): p. 1377-1383.
50. Tyler, K.L., Acute viral encephalitis. New England Journal of Medicine, 2018. 379 (6): p. 557-566.
51. Dubey, D., M. Toledano, and A. McKeon, Clinical presentation of autoimmune and viral encephalitides. Current Opinion in Critical Care, 2018. 24 (2): p. 80-90.
52. Venkatesan, A. and O.C. Murphy, Viral encephalitis. Neurologic clinics, 2018. 36 (4): p. 705-724.
53. Stahl, J., et al., Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults. Med Mal Infect, 2017. 47 (3): p. 179-194.
54. Stahl, J.P. and A. Mailles, Herpes simplex virus encephalitis update. Current Opinion in Infectious Diseases, 2019. 32 (3): p. 239-243.
55. Solomon, T., et al., Management of suspected viral encephalitis in adults-association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines. Journal of infection, 2012. 64 (4): p. 347-373.
56. Piquet, A.L. and T.A. Cho, The clinical approach to encephalitis. Current neurology and neuroscience reports, 2016. 16 (5): p. 1-8.
57. Hara, T., K. Yagita, and Y. Sugita, Pathogenic free–living amoebic encephalitis in Japan. Neuropathology, 2019. 39 (4): p. 251-258.
58. Kum, S.J., et al., Amoebic encephalitis caused by Balamuthia mandrillaris. Journal of Pathology and Translational Medicine, 2019. 53 (5): p. 327-331.

59. Pan, T., et al., Human prion diseases. Recent Progress in Alzheimer's and Parkinson's Diseases, 2005: p. 363.
60. Baldwin, K.J. and C.M. Correll. Prion disease. in Seminars in neurology. 2019. Thieme Medical Publishers.
61. Ironside, J.W., D.L. Ritchie, and M.W. Head, Prion diseases. Handbook of clinical neurology, 2018. 145: p. 393-403.
62. Head, M. and J. Ironside, Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein type, disease phenotype and agent strain. Neuropathology and applied neurobiology, 2012. 38 (4): p. 296-310.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0047

Metabolik Esefalopatiler

Uz. Dr. Cansu Uzunoğlu, Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu

ORCID; CU: 0000-0002-5969-3142, MAT: 0000-0002-7267-1431

Metabolik ensefalopatiler sistemik stres indüksiyonu, serebral ödem, transmitter fonksiyonlarındaki değişiklikler, toksik madde birikimi ve enerji disregülasyonu ile giden fokal veya global serebral fonksiyon bozukluklarıdır. Klinik olarak sadece nöropsikolojik testler ile ortaya konabilen minimal mental değişikliklerden derin komaya kadar uzanan tablolar görülebilir.

Metabolik ensefalopati kritik hastalığı olanlarda yaygındır. Ayrıca mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda ortaya çıktığında yeterince tanınmamakta ve bu da tedavisinin suboptimal kalmasına yol açmaktadır. Ancak metabolik ensefalopati çoğu kez düzeltilebilir. Bu hızlı tanı ve tedavi gerekliliğini vurgular.

Patofizyoloji

Normal nöral aktivite için elektrolitler, su, aminoasitler, uyarıcı ve inhibitör nörotransmitterler ve metabolik substratlardan oluşan dengeli bir ortam gerekir. Ek olarak optimal merkezi sinir sistemi işlevi için normal kan akışı, normal sıcaklık, normal ozmolalite ve PH gereklidir. Metabolik ensefalopatinin tüm biçimlerinde asendan retiküler aktive edici sistem ve/veya bunun serebral kortekse olan projeksiyonlarının işlevinin etkilenmesi ile uyarılma ve /veya farkındalıkta bozulma oluşmaktadır. Metabolik ensefalopatinin patofizyolojisi altta yatan etiyolojiye göre değişiklik gösterir. Akut fulminan hepatik ensefalopati ve hipo-ozmolar ensefalopatilerde masif serebral ödem görülür. İlaç kaynaklı deliryum ise dopamin, asetilkolin, glutamat, gama-aminobütirik asit (GABA) ve serotonin olmak üzere nörotransmitterlerin disentegrasyonu sonucudur. Elektrolit düzensizliklerinde membran uyarılabilirliğini değiştirir. Beslenme bozuklukları hücresel enerji metabolizmasını bozar. Karbonmonoksit ve siyanür gibi toksinler oksijen iletiminin bozulmasına ve mitokondriyal disfonksiyona neden olabilir. Bazı hastalarda, bozulmuş kan beyin bariyeri, beyinde veya beyin omurilik sıvısında (BOS) nöronal fonksiyonu etkileyen normal plazma bileşenlerinin yanı sıra toksinlerin birikmesine yol açar. Metabolik ensefalopatide BOS'taki yüksek protein Kan beyin bariyerinin artan geçirgenliğini işaret edebilir.

Klinik Bulgular

Metabolik ensefalopatide klinik bulguların önemli bir kısmı etyolojiye spesifik değildir.

Mental durum muayenesi: Konfüzyon ve deliryumun ana özelliği dikkat bozukluğudur. Aynı zamanda bilginin işlenmesi de bozulur. Klinik bulgular izole bilişsel zorluklardan komaya kadar değişebilir. Zaman içerisinde zihinsel durumda belirgin dalgalanmalar görülebilir.

Diğer yaygın bulgular; bozulmuş uyku uyanıklık döngüsü, hipervijilans, halüsinasyonlar, bozulmuş hafıza ve oryantasyon bozukluğudur. Düşünce süreçleri düzensizdir. Uyanıklık düzeyi; altta yatan durumun ciddiyetini gösterir.

Nöbetler: Genellikle jeneralize tonik-klonik, bazen fokal ve multifokal nöbetler gözlenebilir.

Kraniyal sinir muayenesi: Hastalar derin komada olsa bile pupil fonksiyonları ve vestibüler fonksiyonlar korunur. İstisnalar arasında ağır hipoksi, yüksek miktarda atropin veya skopolamin alınmış olması, dolaşım yetmezliği ve elektroensefalografik (EEG) aktivitenin supresyonunun eşlik ettiği derin barbitürat koması sayılabilir.

Motor Muayene: Hastalarda çeşitli hareket bozuklukları ve motor anormallikler saptanabilir. Tremor, asteriksis, multifokal mykolonus, paratoni ve kas güçsüzlükleri bu kapsamda saptanabilir.

Kardiyopulmoner muayene: Taşikardi, hipertansiyon, ateş ve terleme ile kendini gösteren otonom instabilite deliryum özelliklerindendir. Solunum bozuklukları görülebilir.

Özel Etiyolojiler

Hepatik Ensefalopatiler

Hepatik ensefalopati karaciğer fonksiyon bozukluğu ve/veya portosistemik şantı olan hastalarda görülen potansiyel olarak geri döndürülebilir nöropsikiyatrik anormalliklerin bir spektrumunu tanımlar. Aşikâr hepatik ensefalopati, sirozlu hastaların %30-45'inde ve transjuguler intrahepatik portal-sistemik şantlı (TIPS) hastaların %10-50'sinde gelişir. Uluslararası Hepatik Ensefalopati ve Azot Metabolizması Derneği fikir birliği oryantasyon bozukluğunun veya asteriksin başlangıcını, aşikar hepatik ensefalopatinin başlangıcı olarak tanımlar[1]. Hepatik ensefalopati bazı hastalarda yalnızca özel testlerle saptanabilen oldukça hafif bulgularla seyreder ve minimal hepatik ensefalopati olarak adlandırılır. Sirozlu hastaların %80 kadarında minimal hepatik ensefalopati görülmektedir.[2]

Karaciğer hastalığı olanlarda ensefalopati gelişmesi mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırır. Altta yatan hastalığa dayalı bir sınıflandırma şeması önerilmiştir [3].

- Tip A: Akut karaciğer yetmezliği ortamında meydana gelen hepatik ensefalopati
- Tip B: İntrinsik hepatoselüler hastalık olmaksızın portal-sistemik baypas ortamında meydana gelen hepatik ensefalopati
- Tip C: Portal hipertansiyon veya sistemik şant ile siroz ortamında ortaya çıkan hepatik ensefalopati

Hepatik ensefalopatinin patofizyolojisi çok faktörlüdür. Nedeninin tam olarak anlaşılamamış olduğu söylenebilir. Artmış amonyak konsantrasyonu, endojen benzodiazepin benzeri maddeler, anormal yağ asidi metabolizması, serbest radikal hasarı, beyin ödemi ve artmış merkaptanlar suçlanmıştır [4]. İleri komada bu etkiler birbirinden ayırt edilemez.

Amonyak metabolizmasının azalması gibi bazı hızlandırıcı faktörler doğrudan kronik karaciğer yetmezliği ile ilişkilidir. Eşzamanlı bozukluklar da hepatik ensefalopati gelişimine katkıda bulunabilir. Bu faktörler şunları içerir:

- Gastrointestinal kanama ve sepsiste nekrotik karaciğer dokusundan salınan bileşiklerin etkileri gibi çeşitli sorunlardan kaynaklanan oksijen dağıtımında bozulma,

- Hipotansiyonun serebral perfüzyon üzerindeki etkileri, serebral kan dolaşımının otoregülasyonundaki bozulma nedeniyle karaciğer yetmezliğinin artması,
- Alkol kullanım bozukluğu, damar içi madde kullanımı olan hastalar ve Wilson hastalarında beyinde karaciğer yetmezliğinden bağımsız fonksiyonel ve yapısal değişiklikler,
- Portal hipertansiyonun tedavisi için oluşturulan portosistemik şantlar yaklaşık % 30 hastada hepatik ensefalopatiyi hızlandırır.
- Sedatifler, hipokalemi, hiponatremi gibi elektrolit bozuklukları.

Fulminan hepatik yetmezlik ve portal sistemik ensefalopati; birbirinden farklı öykü ve klinik, laboratuvar özellikleri olan karaciğer hastalıklarıdır.

Klinik: Hastaların % 80'inde serebral ödem bulunur. Bu ödem hem sitotoksik mekanizmalar hem de kan beyin bariyerinin artan geçirgenliğinden kaynaklanır. Bulgular karaciğer hasarının şiddeti ile koreledir. İlk belirtiler sinirlilik, uyku uyanıklık döngüsünün bozulması, aralıklarla uyaranlara yanıtsızlık ve kafa karışıklığıdır. Kronik hepatik ensefalopatide bulgular aralıklarla remisyon dönemleriyle birlikte dalgalanma eğilimindedir. Akut hepatik ensefalopatide hasardan sonra bulgular ani ve ilerleyici bir seyir gözlenir. Hastalığın kliniğine göre bulgular 4 evre olarak evrelere ayrılır.

Hepatik ensefalopatinin şiddeti klinik belirtilere göre derecelendirilir.

- Minimal: Klinik belirtiler olmaksızın psikometrik veya nörofizyolojik testlerde anormal sonuçlar
- Derece I: Davranış değişiklikleri, hafif kafa karışıklığı, geveleyerek konuşma, düzensiz uyku
- Derece II: Letarji, orta derecede konfüzyon
- Derece III: Belirgin kafa karışıklığı (stupor), tutarsız konuşma, uykuda ama uyarılabilir
- Derece IV: Koma, ağrıya tepkisiz

Derece I ensefalopatisi olan hastalarda hafif asteriksiz olabilirken, derece II veya III ensefalopatisi olan hastalarda belirgin asteriksiz görülür[5]. Derece IV ensefalopatisi olan hastalarda tipik olarak asteriks kaybolmaktadır ve dekortike veya deserebre postür alış gelişebilmektedir. Minimal veya derece I "gizli hepatik ensefalopati" ve derece II ila IV "aşikâr hepatik ensefalopati" olarak tanımlanır. Minimal hepatik ensefalopatinin derece I hepatik ensefalopatiden ayrılması klinik çalışmalar için önemlidir.

Nörolojik muayenede oryantasyon bozukluğu, dikkat eksikliği ve odaklanamama, görsel uzaysal işlevlerde güçlük, asteriksiz, paratoni, tremor, frontal işlevlerde bozulma tespit edilirken, pupilin ışık reaksiyonu korunur. Hasta komadaysa, diskonjuge göz hareketleri, gözlerin tonik aşağı deviasyonu oküler bobbing gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bunlar fokal ya da yapısal lezyon ekarte edilince yanlış lokalizasyon belirtileri olarak kategorize edilir.

Hepatik ensefalopatisi olan hastalarda genellikle ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı vardır ve bu nedenle şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili birçok fiziksel belirtiye sahiptir. Fiziksel bulgular arasında kas erimesi, sarılık, asit, palmar eritem, ödem, örümcek telenjiektazileri ve fetor hepatikus sayılabilir. Bu bulguların bazıları (kas erimesi, örümcek telenjiektazileri ve palmar eritem gibi) daha önceden sağlıklı olan akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda genellikle görülmez çünkü gelişimleri nispeten daha uzun bir karaciğer fonksiyon bozukluğu periyodu gerektirir.

Sarkopeni, hepatik ensefalopati için bir risk faktörü olarak tanımlanan kas kütlesi, gücü ve işlevinde azalma olan bir sendromdur ve bu muhtemelen amonyağın bozulmuş detoksifikasyonuyla ilişkilidir. 1713 sirozlu hastayı içeren beş çalışmanın meta-analizinde, sarkopeni varlığı daha yüksek gizli ve aşikar hepatik ensefalopati riski ile ilişkilendirilmiştir (Odds oranı [OR] ve 95% Güven aralığı sırasıyla: 3,34 (1,68-6,67) ve 2,05(1,28-3,29)[6].

Tanı: Hepatik ensefalopati tanısına yaklaşım şunları içerir:

- Hepatik ensefalopatiyi karakterize eden bilişsel ve nöromüsküler bozuklukları saptamak için öykü ve fizik muayene.
- Mental durum değişikliklerinin diğer nedenlerinin dışlanması
- Metabolik anormallikleri ekarte etmek için serum laboratuvar testleri

Klinik bulgular ek nedenleri işaret ediyorsa (travma veya koagülopatiden kaynaklanan subdural hematom gibi) beynin bilgisayarlı tomografisi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) yapılmalıdır. Bu incelemelerde akut hepatik ensefalopatili hastaların % 80'inde bulunana beyin ödemi ve derecesi tespit edilmiş olacaktır.

Öykü ve Fizik Muayene: Değerlendirmeye minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalarda bulguların silik olabileceği akılda tutularak mental durum değişiklikleri sorgulanarak başlamalıdır. Hastalara normal günlük aktivitelerde zorluklara yol açan uyku düzenlerinde ve bilişsel kapasitelerinde (dikkat süresinde azalma, kısa süreli bellekte bozulma) değişiklikler olup olmadığı sorulmalıdır. Bozulmuş iş performansı ve işle veya sürüşle ilgili sorunlar araştırılmalıdır. Hastalar ayrıca nöromusküler disfonksiyon belirtileri açısından da değerlendirilmelidir.

Laboratuvar testleri: Amonyak, hepatik ensefalopatiyi hızlandıran en iyi karakterize edilmiş nörotoksindir. Bununla birlikte, tanı koymak için yüksek serum amonyak konsantrasyonu olması şart değildir ve hepatik ensefalopati için spesifik de değildir. Ayrıca amonyak seviyeleri, kan örneğinin nasıl elde edildiği ve işlendiği gibi faktörlerden de etkilenir. Asemptomatik veya karaciğer hastalığı veya portal-sistemik şant yokluğunda mental durum değişiklikleri olan hastalarda hepatik ensefalopati taraması için serum amonyak seviyeleri **kullanılmamalıdır.**

Mental durum değişikliklerinin diğer nedenlerini (örneğin, hipoglisemi, üremi, elektrolit bozuklukları ve zehirlenme) dışlamak ve hepatik ensefalopatiyi hızlandırmış olabilecek durumları araştırmak için diğer rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır.

***Amonyak*:** Gastrointestinal sistem, portal ven yoluyla dolaşıma giren birincil amonyak kaynağıdır. Amonyak, glutaminden enterositler tarafından ve alınan protein ve salgılanan üre gibi azotlu kaynakların kolonik bakteriyel katabolizması ile üretilir. Sağlam karaciğer, portal ven amonyağının neredeyse tamamını temizler, onu üre veya glutamine dönüştürür ve sistemik dolaşıma girmesini önler. İlerlemiş karaciğer hastalığında kandaki amonyak seviyelerindeki artış, bozulmuş karaciğer fonksiyonunun ve portosistemik şantın bir sonucudur. Kasın ekstrahepatik amonyak uzaklaştırılması için önemli bir bölge olması nedeniyle, bu hastalarda sık görülen bir durum olan kas kaybı da katkıda bulunabilir.

Hepatik ensefalopatide şüphelenilen hastalarda serum amonyak konsantrasyonunun tespitinin gerekliliği tartışmalıdır. Venöz ve arteriyel amonyak seviyeleri hepatik ensefalopatinin ciddiyeti ile kısmi korelasyon gösterirken seviyelerin tutarsız bir şekilde yüksek veya düşük kalması da nadir değildir[7]. Serum amonyak düzeylerinin ölçülmesi belirli koşullar altında yararlı ola–

bilir (örneğin, amonyak düşürücü tedavinin etkinliğinin izlenmesi), ancak hepatik ensefalopati tanısı koymak veya ilerlemiş karaciğer hastalığı olan hastaların uzun süreli takibi için gerekli değildir. Amonyak tayininin doğruluğu birçok faktörden etkilenir (yumruk sıkma, turnike kullanımı ve numunenin buza yerleştirilip yerleştirilmediği gibi). Sonuçlar yorumlanırken bu faktörler dikkate alınmalıdır. Ayrıca, amonyak seviyeleri çeşitli karaciğer dışı nedenlere bağlı olarak da yükselebilir.

Seviyeler değiştiğinden venöz amonyak konsantrasyonu hepatik ensefalopati taraması için kullanışlı değildir. Ek olarak hepatik ensefalopati yalnızca normalin yaklaşık iki katına kadar amonyak seviyeleri ile doğrudan ilişkilidir. Amonyağın daha fazla artması hepatik ensefalopatinin daha da kötüleşmesine katkıda bulunmaz. Ayrıca, hepatik ensefalopatinin derecesi, gaz halindeki amonyak kolaylıkla beyne girdiğinden, gaz halindeki amonyağın (pNH3) kısmi basıncı ile toplam arteriyel amonyak konsantrasyonundan daha yakından ilişkilidir [8].

Postprandiyal amonyak seviyeleri, açlık seviyelerinden çok minimal hepatik ensefalopati ile daha yakından ilişkili olabilir. Bu nedenle, klinik deneylerde, amonyak genellikle standart bir yemekten (veya glutamin yükünden) sonra ölçülür. Bir çalışmada indüklenmiş hiperamonyemi sirozlu hastalarda gündüz subjektif uykululuğunda önemli bir artış ve sonraki bir uyku epizodunun EEG yapısındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir[9].

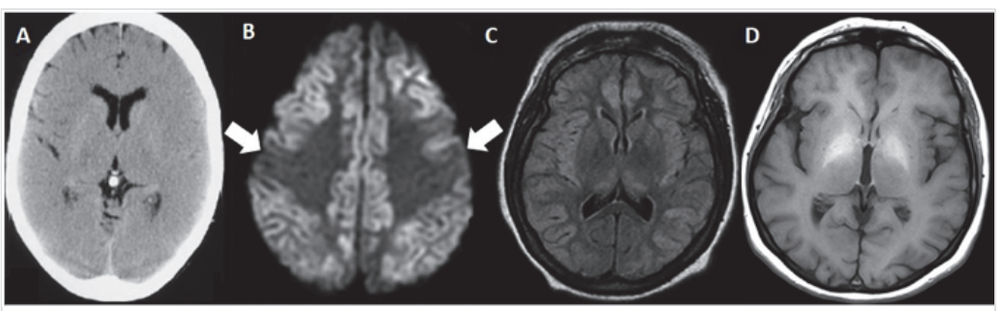
Elektroensefalogram aktivitesi: Giderek artan şiddetli hepatik ensefalopati ile ilişkili gelişen EEG değişiklikleri, başlangıçta, kolayca fark edilebilen normal bir alfa ritminin kaybolmasıyla bağlantılı olarak, dalga frekansında iki taraflı eşzamanlı bir azalma ve dalga genliğinde bir artıştan oluşur. Hepatik ensefalopatinin en basit EEG değerlendirmesi, geleneksel EEG izlemesinin anormallik derecesini derecelendirmektir. EEG'deki değişkenlerin (ortalama baskın EEG frekansı ve belirli bir EEG ritminin gücü gibi) ölçülmesine izin veren EEG'nin bilgisayar destekli spektral analizi ile daha rafine bir değerlendirme gerçekleştirilebilir. Hafif hepatik ensefalopatide baskın EEG frekansında küçük değişiklikler meydana gelir[10].

***Uyarılmış potansiyeller*:** Uyarılmış potansiyeller, çeşitli afferent uyaranlara yanıt olarak nöronal ağlar yoluyla eşzamanlı deşarj dalgalarını yansıtan, harici olarak kaydedilen elektrik sinyalleridir. Uyaran tipine bağlı olarak görsel, somatosensoriyel veya akustik olarak sınıflandırılırlar. Uyarılmış tepkilerin daha karmaşık bir biçimi, bir tür entelektüel işlev gerektiren olayla ilgili tepkilerdir. Tipik bir olayla ilgili yanıt, işitsel uyaranlardan sonraki P300 zirvesidir. P300, beyin fonksiyonundaki ince değişiklikleri saptamak için son derece hassastır ve minimal hepatik ensefalopatiyi teşhis etmek için kullanılabilir.

Görüntüleme: Nörogörüntüleme öncelikle travmatik subdural hematom gibi mental durum değişikliklerinin diğer nedenlerini dışlamak için kullanılır. Bu amaçla kontrastsız BT yapılabilir. Genel veya lokalize serebral ödem varsa hepatik ensefalopati lehine olabilir (Resim 1A). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karaciğer yetmezliğinde beyin ödemi teşhisi için BT'den üstün olmakla birlikte hepatik ensefalopati teşhisi için yerleşik bir yöntem değildir. Beyin MRG merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, metronidazol toksisistesi, beyin sapı iskemisi, Wernicke ensefalopatisi ve santral pontin miyelinoliz gibi birlikte bulabilecek patolojileri dökümante edebilir.

Hiperamonyemik olgularda kortikal difüzyon kısıtlaması görülebilir. Hafif olgularda bilateral insular korteks, singulat girus ve talamusla sınırlı iken ağır vakalarda bilateral temporal, parietal ve frontal lobları ve oksipital kutupları içerebilir (Resim 1B ve 1C) Karacier yetmezliği olgularının önemli bir kısmında mangan birikimine bağlı pallidal T1 hiperintensitesi görülür (Resim 1D).[11]

Kısaca söylemek gerekirse hepatik ensefalopatide tanı öncelikle klinik zeminde konur. Artmış amonyak konsantrasyonu sıklıkla saptanır fakat normal amonyak düzeyleri tanıyı dışlamaz. BOS'ta glutamin tayini çok hassas bir testtir ancak koagulopati nedeniyle sıklıkla kontrendikedir. Anormal karaciğer fonksiyon testleri, anormal pıhtılaşma parametreleri, albumin düzeyinin azalması, hafif respiratuar alkaloz ve hipoksemi sıktır.



Resim 1. Hepatik ensefalopatide görüntüleme bulguları: A: CT, Difüz beyin ödemi; B-C: Hiperamonyemik ensefalopatide kortikal ödem: Peri-rolandik bölge hemen hiçbir zaman (beyaz ok) tutulmaz iken oksipital bölge nadiren tutulur. D: Karaciğer hastalarında %90 üzerinde görülen pallidal T1 hiperintensitesi.

Tedavi: Hastaların tedavisi sırasında hepatolog, cerrah, nörolog ve psikolog arasında iyi bir işbirliği olmalıdır.

Aşikar hepatik ensefalopati: Aşikar hepatik ensefalopatisi olan hastalarda bilişsel ve nöromüsküler işlevlerde klinik olarak belirgin bozukluklar vardır. Tedavi, bakım için uygun ortamın belirlenmesini, predispozan koşulların düzeltilmesini ve laktuloz, laktitol veya rifaksimin gibi ilaçlarla kandaki amonyak düzeylerinin düşürülmesini içerir. Diyet proteininin kısıtlanması hastaların çoğu için önerilmez.

Tedavi, hastanın hepatik ensefalopatisinin ciddiyetine bağlı olarak değişecektir. Hepatik ensefalopatinin klinik belirtilerinin yokluğunda yüksek serum amonyak seviyesi tedavi için bir gösterge değildir.

Hasta triyajı: Hafif hepatik ensefalopatisi (derece I) olan hastalar, bakıcıların kötüleşen hepatik ensefalopati belirtilerini aramak ve gerekirse hastayı hastaneye getirmek için hazır olması şartıyla ayaktan tedavi edilebilir. Derece II ensefalopatisi olan bir hastanın hastaneye kabul edilip edilmeyeceği, konfüzyon ve kafa karışıklığının derecesine bağlı olacaktır. Hastanın tedaviye uyum

sağlayamayacağı endişesi varsa veya hastayı izleyecek bakıcılar yoksa hasta bakım için hastaneye yatırılmalıdır. Daha şiddetli hepatik ensefalopatisi olan hastalar (derece III-IV), tedavi için hastaneye, tipik olarak yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır. Ek olarak, hava yolunun korunması için bu tür hastaların entübe edilmesi düşünülmelidir.

Genel destekleyici bakım: Hepatik ensefalopatili hastalar için genel destekleyici bakım, uygun beslenme desteği sağlamayı, dehidratasyon ve elektrolit anormalliklerinden kaçınmayı ve güvenli bir ortam sağlamayı içerir. Oryantasyonu bozuk olan hastalarda düşmeyi önleyici tedbirler alınmalıdır.

Hepatik ensefalopati ile hastaneye yatırılan hastalar ajite olabilir. Ajitasyon sıklıkla hepatik ensefalopatinin tedavisi ile düzelir; bununla birlikte, tedavi yürürlüğe girene kadar hastalar kendileri ve bakıcıları için tehlike oluşturabilir. Tedavi, ileri karaciğer hastalığı ve hepatik ensefalopatisi olan hastalar ilaçlarla aşırı sedasyona karşı özellikle savunmasız olabileceğinden, farmakolojik tedaviden daha güvenli bir seçenek olabilecek kısıtlamaların makul kullanımını içerebilir. İlaçların gerekli olması durumunda, haloperidol, esas olarak klinik deneyime ve bazı sınırlı verilere dayanarak benzodiazepinlerden daha güvenli bir seçenektir. İlerlemiş sirozu olan hastalar, beyindeki benzodiazepin reseptör ligandlarının konsantrasyonunun artması nedeniyle benzodiazepinlere özellikle duyarlı olabilir.[12]

Beslenme desteği: Beslenme desteği, günde 35 ila 40 kcal/kg/gün enerji alımını ve 1,2 ila 1,5 g/kg/gün protein alımını içermelidir. Sirozlu hastalar sıklıkla yetersiz beslenir ve protein kısıtlamaları artan mortalite ile ilişkilidir, bu nedenle hepatik ensefalopatili hastaların protein alımları genellikle kısıtlanmamalıdır. Hafif ila orta derecede hepatik ensefalopatisi olan hastalar tipik olarak ağızdan alabilirler. Şiddetli hepatik ensefalopatisi olan hastalar genellikle oral almazlar. İyileşir iyileşmez standart bir diyet verilebilir. Hastalara gün boyunca küçük öğünler ile gece geç saatlerde kompleks karbonhidratlardan oluşan bir atıştırmalık yemeleri talimatı verilmelidir çünkü uzun süreli açlık, amino asitlerden glikoz üretimine ve bunun sonucunda amonyak üretimine neden olur. Protein alımı ile semptomları kötüleşen hastalarda balık, süt veya et proteinlerinin bitkisel proteinlerle ikame edilmesi nitrojen dengesini ve mental durumu iyileştirebilir.[13] Protein intoleransı olan hastalar için başka bir alternatif, düşük proteinli bir diyete dallı zincirli amino asitlerin (BCAA) eklenmesidir. BCAA takviyesi sadece ciddi protein intoleransı olan hastalarda endikedir. Genel bir kural olarak, yalnızca transjuguler intrahepatik portosistemik şantı veya cerrahi portosistemik şantı olan hastalarda, bitkisel protein veya BCAA takviyesi ile protein kısıtlaması kullanımını gerektirecek kadar şiddetli hepatik ensefalopati vardır.

Akut tedavi: Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda akut hepatik ensefalopatinin ilk tedavisi tetikleyen nedenlerin belirlenmesi ve düzeltilmesi ile kan amonyak konsantrasyonunu düşürmek için önlemleri içerir.

Tetikleyici nedenlerin düzeltilmesi: Hepatik ensefalopati tedavisinde ilk adım, tetikleyici nedenlerin belirlenmesi ve düzeltilmesidir. Standart tedavi ile birlikte tetikleyici nedenlerin tedavisi, tipik olarak zihinsel durumda ve hepatik ensefalopatide hızlı bir iyileşme ile ilişkilidir.

Aşağıdakilerden herhangi birinin mevcut olup olmadığını belirlemek için dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

- Sindirim sistemi kanaması
- Enfeksiyon (spontan bakteriyel peritonit ve idrar yolu enfeksiyonları dahil)
- Hipokalemi ve/veya metabolik alkaloz
- Böbrek yetmezliği
- Hipovolemi
- Hipoksi
- Sakinleştirici veya sakinleştirici kullanımı
- Hipoglisemi
- Kabızlık
- Nadiren hepatosellüler karsinom ve/veya vasküler tıkanıklık (hepatik ven veya portal ven trombozu)

Mümkün olduğunda, bu tetikleyici nedenler tedavi edilmelidir.

Düşük kan amonyak: Hepatik ensefalopati tedavisinde ikinci kan amonyak konsantrasyonlarını (değerler açıkça yükselmiş olsun veya olmasın) düşürmek için önlemlerin başlatılmasıdır. Hepatik ensefalopatinin klinik belirtilerinin yokluğunda yüksek serum amonyak seviyesinin amonyak düşürücü tedavi için bir gösterge olmadığını belirtmek önemlidir. Hipokalemi renal amonyak üretimini arttırdığından, hipokaleminin düzeltilmesi de tedavinin temel bir bileşenidir.

İlaç tedavisi kan amonyağını düşürmek için tedavinin temel dayanağıdır. İlaç tedavisine yaklaşımımız şu şekildedir:

Akut hepatik ensefalopati için ilaç tedavisinin laktuloz veya laktitol ile başlatılması önerilir. Laktuloz ve laktitol, gastrointestinal sistemden amonyağın emiliminin azalmasına yol açan çeşitli mekanizmalar yoluyla hareket eder. Laktuloz dozu (günde iki ila dört kez ağızdan 30 ila 45 mL [20 ila 30 gram]), günde iki ila üç yumuşak dışkı elde edecek şekilde titre edilmelidir. Eşdeğer bir laktitol dozu yaklaşık 30 ila 60 gramdır (toz), etikete göre seyreltilir (örneğin, 100 mL su içinde), günde iki ila dört bölünmüş dozda ağızdan verilir. Hasta ağızdan emilemeyen bir disakkarit alamıyorsa laktuloz veya laktitol lavmanları verilebilir.

48 saat içinde mental durumu düzelmeyen veya laktuloz veya laktitol alamayan hastalara rifaximin tedavisini önerilir. Rifaksimin dozu, günde üç kez ağızdan 400 mg veya günde iki kez ağızdan 550 mg'dır. Doz rejimlerini karşılaştıran veriler eksiktir ve doza dayalı olarak etkinlikte herhangi bir farklılık gözlemlemedik. Rifaximin'in güvenliği ve tolere edilebilirliği 24 aya kadar kanıtlanmıştır[14]. Hepatik ensefalopatiyi hızlandıran bir durum (örneğin hipokalemi) düzelirse ve üç ay içinde hepatik ensefalopati nüksü olmazsa, rifaximin kesilebilir.

Neomisin disakkaritlere yanıt vermeyen hastalarda ikinci basamak tedavi olarak kullanılmıştır, ancak randomize çalışmalarda etkinliği gösterilmemiştir ve ototoksisite ve nefrotoksisite ile ilişkilidir. Neomisin, rifaximin alamayan hastalar için alternatif olarak düşünülmelidir. Genellikle günde iki kez 1 gram veya günde üç kez 500 mg kullanılır. Kullanılabilecek diğer antibiyotikler arasında vankomisin ve metronidazol bulunur. Geleneksel tedaviye dirençli hastalarda L-ornitin-L aspartat ve dallı zincirli amino asitler eklenebilir.

Kronik tedavi: Tekrarlayan ensefalopatisi olan hastalarda, sürekli olarak laktuloz veya laktitol verilmesi önerilir. Ağızdan verilen, laktuloz (30 ila 45 mL [20 ila 30 gram] günde iki ila dört kez) veya laktitol (etikete göre seyreltilmiş 30 ila 60 gram [toz] [örn, 100 mL su içinde], oral yoldan verilir. Günde iki ila dört bölünmüş doz), günde iki ila üç yumuşak dışkı elde etmek için titre edilmelidir. Gerekirse (örneğin, hepatik ensefalopati yeterince tedavi edilmezse veya laktuloz veya laktitole rağmen tekrarlarsa), rejime rifaximin eklenebilir.

Hepatik ensefalopatinin akut tedavisinde olduğu gibi, kronik tedavi alan hastaların protein alımları genellikle kısıtlanmamalıdır. Tekrarlayan hepatik ensefalopatiden sorumlu olan tetikleyici fak–

törler kontrol edilirse veya karaciğer fonksiyonu veya beslenme durumu düzelirse profilaktik tedavi kesilebilir.

Minimal hepatik ensefalopati: Sirozu olan ancak minimal hepatik ensefalopatisi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalarda aşikâr hepatik ensefalopati gelişme, hastaneye yatış, karaciğer transplantasyonu veya ölüm riski daha yüksek görünmektedir. Ancak, bu hastalarda tedavinin değeriyle ilgili veriler sınırlıdır.

Minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalar laktuloz veya laktitol ile tedaviden fayda görebilir, ancak tedavi kararı psikometrik testlerin sonuçlarına ve ensefalopatinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin derecesine göre bireyselleştirilmelidir. Minimal hepatik ensefalopatiye atfedilebilecek yaşam kalitesi bozulmuş minimal hepatik ensefalopatisi olan hastalar için tipik olarak laktuloz veya laktitol tedavisini saklı tutuyoruz. Hepatik ensefalopatinin klinik belirtilerinin yokluğunda yüksek serum amonyak seviyesi tedavi için bir gösterge değildir.

Beslenme desteği: Sirozlu ve minimal hepatik ensefalopatili hastaların oral beslenme tedavisi uygulamaları önerilir. Minimal hepatik ensefalopatili 120 hastada diyet müdahalesi olmaksızın günlük 30 ila 35 kcal/kg ve 1,0 ila 1,5 g bitkisel protein/kg diyetini karşılaştıran bir çalışmada, beslenme alan hastalarda minimal hepatik ensefalopatinin geri dönüş oranı daha yüksek saptanmıştır.[14]

Hipokalemi: Hipokalemi renal amonyak üretimini arttırdığından, hepatik ensefalopati tedavisinin temel bir bileşenidir. Sıklıkla eşzamanlı metabolik alkaloz, kan-beyin bariyerini geçemeyen yüklü bir parçacık olan amonyumun nötr bir madde olan amonyağa dönüşümünü destekleyerek amonyağın beyine girişini teşvik ederek hepatik ensefalopatiye katkıda bulunabilir. Tedavi genellikle iyi tolere edilir ve başlıca yan etkiler karın krampları, ishal ve gazdır. Laktuloz ve laktitolu ağızdan alamayan hastalarda lavman olarak da verilebilir.

Oral antibiyotikler: Absorbe olmayan antibiyotikler ayrıca akut tedavide veya tekrarlayan hepatik ensefalopatinin önlenmesinde etkilidir. Rifaksimin en sık kullanılır. Neomisin ve rifaksimin üreaz üreten bakterileri yok ederler. Laktulozdan daha etkili değildirler. Laktuloz ile birlikte kullanılan rifaksiminin günde iki kez 550 mg verilmesinin barsaktaki mikroorganizma çeşitliliğini değiştirdiği, hastane yatış süresini azalttığı belirlenmiştir.

Hepatik ensefalopati için *Polietilen glikol*, Akarboz, Sodyum benzoat, Flumazenil, Çinko, Melatonin, Ornitin fenilasetat gibi tedaviler denenmiş olmakla birlikte rutine geçmemiştir. Son olarak cerrahi tedavi olarak portosistemik şant ve son dönem karaciğer yetmezliğinde transplantasyon düşünülmelidir. Transplantasyon beklerken MARS gibi ekstrakorporeal karaciğer destek sistemleri denenebilir.

Komplikasyon ve Prognoz: Bazen erken bulgular fark edilemeyebileceği için, gerçek hepatik ensefalopati insidansının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Hepatik ensefalopati tamamen geri dönebilen bir tablo olduğu için erken tanının önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Uzun süren ve sık tekrarlayan epizotlar kliniğin geri dönüşünü etkileyip sabit ve progresif nörolojik tabloya neden olabilir. Demans, dizartri, ataksi, intansiyonel tremor ve koreoatetoz kalıcı olabilir. Örneğin spastik parapleji, omuriliğin hasarlandığını gösterir ve bu komplikasyon hepatoserebral dejenerasyonun sadece bir parçasıdır. Dikkatli bir şekilde erken miyelopati nedenlerini araştırmak gereklidir. Hastalar yoğun bakım altında ve en iyi şartlarda tedavi verilse bile komadaki bir hepatik ensefalopatili hastada mortalite %80-85'dir. Karaciğer transplantasyonu tedavi için bir başka seçenektir. Ancak onun da yaratacağı komplikasyon ve ortaya çıkaracağı nörolojik problemler bu tabloları daha karmaşık hale getirebilir.

Üremik Ensefalopati

Üremik ensefalopati ilerleyici kronik böbrek hastalığı veya akut böbrek hasarı ile ortaya çıkan zayıf böbrek fonksiyonu ile ilişkili çok çeşitli merkezi sinir sistemi anormalliklerini kapsar.[15] Üremik ensefalopati ileri böbrek yetmezliğinin bir işaretidir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastaların %60 kadarında bilişsel işlev bozukluğu ortaya çıkabilir[16]. Ensefalopatinin şiddeti ve başlangıcı azoteminin şiddeti ile paralellik gösterse de, hastalar arasında kayda değer farklılıklar vardır. Bu beyin bozukluğunun belirtileri, hareket bozuklukları (titreme, asteriks, miyoklonus), bilişsel bozukluklar ve zihinsel durumdaki değişiklik gibi çeşitli nörolojik semptomları içerir[17]. Ensefalopati diyaliz başladıktan sonra diyaliz dengesizliği sendromunun bir bileşeni olarak da ortaya çıkabilir.

Üremik ensefalopatiden sorumlu diyaliz edilebilir toksinler kesin olarak tanımlanamamıştır. Hayvan modellerinde paratiroid infüzyonunun üremik ensefalopatinin hem klinik hem de EEG bulgularını ortaya çıkardığı gözlenmiştir. Üremik toksinler üre gibi proteinlere bağlanmayan veya suda çözünür küçük bileşikler, fenoller gibi proteinlere önemli ölçüde bağlanan küçük, yağda çözünen bileşikler ve β_2-mikroglobulin gibi daha büyük orta moleküller olarak üç ana gruba ait olabilir.

Klinik: Üremik ensefalopati yerleşik tanı kriterleri olmayan klinik bir sendromdur. Klinik prezentasyon böbrek hastalığının ilerleme hızına göre değişkendir. eGFR'de yavaş düşüş olan hastalarda, yorgunluk, anoreksi, kilo kaybı ve mide bulantısı başvuru belirtileridir. Bilişsel işlev bozukluğu yavaş, ilerleyici ve sinsidir. Merkezi sinir sisteminin tutulumunu ancak psikometrik testlerle gösterilebilir. eGFR'de hızlı düşüş olan hastalar ise belirgin konfüzyon, deliryum, nöbet ve koma ile başvurabilirler.

Muayenede hafıza, yargılama ve hesaplama yapma yeteneğindeki anormallikleri içeren bilişsel işlev bozukluğu tespit edilebilir. Hiperrefleksi, asteriks, papil ödem ve nistagmus sıklıkla mevcuttur. Nöropati ve miyopati mevcut olabilir.

Üremik ensefalopatinin erken klinik özellikleri arasında uyuşukluk, sinirlilik, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, anlamsız konuşma yer alır. Koma olağan bir durum değildir ancak yine de ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Tremor, myoklonus ve asteriks yaygındır.

Gerekli olan renal replasman tedavisi verilse bile semptomlar değişmeyebilir ve yaşam kalitesi kötüleşebilir. Nöropsikolojik testler, hangi tedaviyi alırsa alsın bu hastaların normalden sapma gösterdiklerini ortaya koymuştur. Uygulanan diyaliz metodunun dikkat, cevap hızı, öğrenme, bellek gibi testlerde farklılık göstermediği anlaşılmıştır. Azotemi ile nöropsikolojik testlerdeki bozulma arasında korelasyon gösterilememiştir. Ayırıcı tanıda görüntüleme yöntemleri önemli bir yer tutar.

EEG: Üremideki EEG, ensefalopatinin şiddetini yansıtır. En sık bulgu yavaş dalgaların belirgin olmasıdır. Aralıklı frontal ritmik teta aktivitesi ve paroksismal, bilateral, yüksek voltajlı delta dalgaları da sıktır ve frontal bölgelerde trifazik dalgalar görülebilir. Epileptiform aktivite vakaların %14 kadarında görülebilir. Üremi de nöbet eşiğini düşüren faktörler bilinmemektedir.

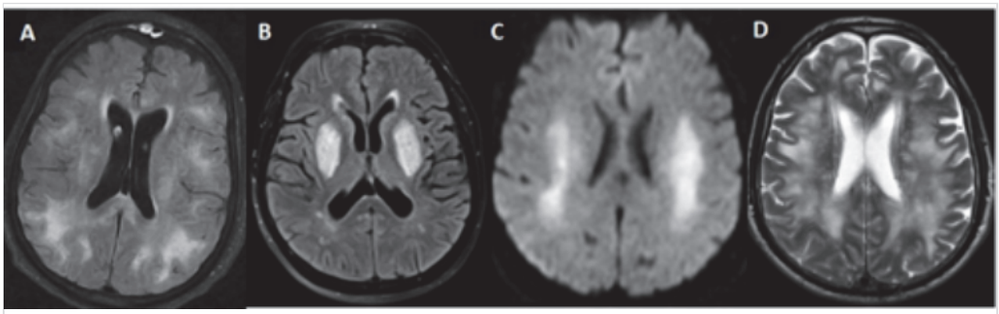
Laboratuvar değerlendirilmesi: Üremik ensefalopatiyi teşhis etmek için spesifik bir doğrulayıcı test yoktur. Hızle diğer nedenler dışlanmalıdır. Tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel, magnezyum düzeyi, fosfor düzeyi, laktik asit düzeyi, toksikoloji taraması gibi laboratuvar çalışmaları istenmelidir. Lomber ponksiyon üremik ensefalopati için spesifik bulgu vermez.

Nörogörüntüleme: Beynin BT fokal lezyonları dışlayabilir. Üremik hastalarda MRG kortikal ve subkortikal ödematöz tutulum gösterebilir. Aynı zamanda PRES de mevcut olabilir (Resim 2A). Diyabetik hastalarda bilateral bazal ganglion tutulumu (Diyabetik üremik sendrom) görülebilmektedir (Resim 2B). Üremik ensefalopatide nadiren izole beyaz cevher tutulumu da olabilir (Resim 2C).

Tedavi: Üremik ensefalopatinin primer tedavisi diyalizdir. Sıklıkla hemodiyaliz şeklinde uygulanır. Hasta uygun duruma geldiğinde renal transplatasyon düşünülebilir. Diyaliz sonrası düzelme için genellikle bir ila iki günlük bir süre gerekir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda diyalizden sonra bile bilişsel zorluklar devam edebilir. Diyalizi takiben önemli ölçüde düzelme sağlanamaması doktoru ensefalopatinin diğer olası etiyolojileri konusunda uyarmalıdır.

Aralıklı hemodiyalizin (HD) sürekli ayaktan periton diyalizinden (SAPD) daha etkili olduğuna dair klinik kanıtlar vardır. Ancak, HD'nin başlangıcında hızlı ozmotik değişiklik riskinden dolayı diyaliz dengesizlik sendromunu (DDS) gelişme tehlikesi vardır (Resim 2D).[18] Mannitol ilk birkaç HD seansında DDS'yi önlemek için kullanılır. İlk üç seans hemodiyaliz başlamadan önce 25 gram mannitol verilebilir. Çalışmalar ölçülen kan ozmolalite değişikliğinin mannitol ile %60 kadar azaldığını ve bunun da DDS sıklığının düşürdüğünü (%67'den %10'a) göstermiştir.[19]

Nöbetlerin tedavisi: Üremik hastalarda antikonvülsanların farmakokinetiği değişkenlik gösterir. Hemodiyaliz hastalarının çoğu için genellikle levetirasetam uygundur. Levetirasetam kullanılıyorsa, tercih edilen doz günde 500 ila 1000 mg'dır ve diyalizin sonunda 250 ila 500 mg'lık ekstra bir doz verilir. Lakozamid kullanılabilecek alternatif bir ajandır. Hemodiyaliz hastaları için fenitoin veya valproik asit tercih edilmemelidir. Karbamazepinve okskarbazepin iyi alternatifler değildir.



Resim 2. Üremik ensefalopati: Difüz ödematöz patern (A), diyabetik üremik sendrom (B), izole beyaz madde ödemi (C), Diyaliz disekülibrium sendromu (D)

Septik Ensefalopati

Septik ensefalopati akut metabolik ensefalopatilerle sık karışan bir durum olduğu için burada yer verilmiştir. Enfeksiyona düzensiz konak yanıtının neden olduğu yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanan sepsis, dünya çapında yoğun bakıma yatış ve ölümün önde gelen nedenidir. Sepsis şiddeti, hasta profili ve kullanılan tanı kriterlerine göre septik ensefalopati görülme sıklığı %8 ila %70' arasında değişir.[20] Septik ensefalopati geri dönüşümlü bir sendrom olarak tanımlansa da, çalışmalar sepsis düzeldikten sonra hastalarda uzun süreli bilişsel ve depresif rahatsızlıklara işaret etmektedir. Bu zihinsel ve bilişsel semptomlardan iyileşme genellikle yavaştır.

Patofizyoloji: Septik ensefalopatinin oluşumu ve gelişimi için birçok mekanizma öne sürülmesine rağmen neden hala tam olarak anlaşılamamıştır. Muhtemelen patofizyolojisi çok faktörlüdür. Bakteriyel enfeksiyon, sepsisin en sık nedenlerinden biri olmasına rağmen, çalışmaların büyük bir çoğunluğunda sinir sisteminde bakteri bulunamamıştır. Bu da septik ensefalopatinin beynin doğrudan mikroorganizmanın enfeksiyonu ile oluşmadığını göstermektedir. Septik ensefalopatiye neden olan faktörler arasında oksidatif stres, sitokin ve proinflamatuar faktör seviyelerinde artış, serebral dolaşımdaki bozukluklar, kan-beyin bariyeri geçirgenliğindeki değişiklikler, beynin vasküler endotelinin hasar görmesi sonucu değişmiş nörotransmitter seviyeleri, aminoasit seviyelerindeki değişiklikler, kan beyin bariyerinden sızan bakteriyel endotoksinler bulunmaktadır. İn situ tromboza sekonder iskeminin sepsisteki diğer organlarda meydana geldiği iyi bilinmektedir ve ayrıca beyni etkileyebilir. Bununla birlikte, septik ensefalopati sırasında gözlenen beyin disfonksiyonu büyük olasılıkla bu faktörlerin kombinasyonunun sonucudur ve bir faktörün başlaması diğerlerinin aktivasyonuna yol açar. İskemik süreçler, hipotansiyon, azalmış serebral akış ve bozulmuş otoregülasyon dahil olmak üzere "makrodolaşım" ve nörovasküler kenetleme bozukluğu, kan-beyin bariyerinin bozulması ve pıhtılaşma kaskadı aktivasyonu ve DİK ile karakterize "Mikrodolaşım" bozukluğu birliktedir. Mikrodolaşım anormallikleri, değiştirilmiş kan-beyin bariyeri geçirgenliği, inflamatuar sitokinler, monoamin nörotransmitterlerinde azalma ve yanlış nörotransmitter artışı rol oynayabilir.[21]

Klinik: Bozulmuş bilişsel işlevler, konsantrasyon eksikliği, kişilik değişikliği ve depresyon gibi çok çeşitli nörolojik belirtiler tespit edilebilir. Tanı koymanın zorlaşmasında postoperatif dönemde olan hastalardaki ağrı, yaşlı hastalarda ya da spontan olarak gelişen hiponatremi, deliryum gibi tablolar önemli rol oynar. Orta derecede bir bilinç bozukluğu, uyanıklığın dalgalanması ile kendini gösterebilirken, şiddetli bir ensefalopati daha yaygın olarak deliryum ve koma ile ilişkilidir. Bunun yanında sedatif ajanların kullanımı nörolojik bozuklukların tespitini zorlaştırır. Hastalarda konvulsiyonlar; miyoklonus, asteriksiz ile birlikte fokal veya jenaralize nöbetler gözlenebilir. Kraniyal sinirlerde anormallikler pek görülmez ve hemiparezi gibi tek taraflı semptomlar hemen hemen hiç görülmez.[22] Diğer yandan, kritik hastalık nöromiyopatisi vakaların %70 kadarında görülür.

Deliryum takibi için CAM-ICU ("The Confusion Assessment method for the ICU") ve koma takibi için Glaskow Koma Skalası ve FOUR ("Full Outline of UnResponsiveness") kullanılabilir. Uygun bir skala yardımıyla hipoaktif deliryumdan ayırt edilebilen sepsisin

ilk belirtisinin davranış ve kişilik değişikliği olduğunun altı çizilmelidir. İkincisi davranış veya bilinç değişikliği gelişen herhangi bir hastada sepsis aramalıdır.

EEG: Septik ensefalopatiyi tanımlamak için oldukça hassas ve klinik değerlendirmenin zor olduğu durumlarda yoğun bakım ünitesinde değerli bir araçtır. Normal alfa ritminin yavaşlaması ve teta çıkışı hafif-orta ensefalopatisi olan hastalarda görülür. Bu değişiklikler genellikle geri dönüşümlüdür. Bilinç bozukluğunun ileri aşamalarında delta aktivitesi, bazen trifazik dalgalar ve burst-supresyon gibi malign paternler saptanabiir. Patolojik EEG bulguları olamayan hastaların mortalitesi % 0 iken teta dalgaları mevcut olduğu durumda %19, delta dalgaları ile %36, trifazik dalgalar ile %50 kadar yüksek olarak bulunmuştur. [23]

Nörogörüntüleme: Klinik tablonun ağırlığı ile değişen oranda vazojenik ödem, lökoensefalopati, enfarktüs ve mikrokanama gibi nonspesifik değişiklikler tespit edilebilir.[24]

Laboratuvar: Sistemik inflamatuvar belirteçler olarak CRP ve prokalsitonin ile laktat seviyesi hem tanı hem de şiddet belirlenimiminde yardımcı olabilir. Ensefalopati tanısı için gerekmemekle birlikte yapılmış ise BOS analizi sıklıkla protein konsantrasyonunda hafif bir artış ile normal hücre sayısı ve glikoz konsantrasyonu gösterir. Serum S100B ve nöron spesifik enolaz klinik kullanıma girememiştir.

Tedavi: Septik ensefalopati tedavisi hem sepsisin yönetimine hem de potansiyel nörotoksik faktörlerin düzeltilmesi ile nöbet, deliryum ve koma tedavisini içerir. Septik ensefalopati için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Bu nedenle tedavi sistemik sepsisin tedavisine karşılık gelir. Etkili antimikrobiyal tedavi ve odak kontrolü, protokolize sedasyon uygulaması, ve efektif hemodinamik stabilizasyon şarttır.

Hipertansif Ensefalopati

Hipertansif acil durum, belirgin şekilde yüksek kan basıncı nedeniyle devam eden hedef organ hasarının meydana geldiği, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Hipertansiyona bağlı gelişen organ hasarı pulmoner ödem, kardiyak iskemi, akut böbrek yetmezliği, aort diseksiyonu, eklampsi, retinopati, ensefalopati şeklinde ortaya çıkabilir.

Kan basıncı önemli ölçüde yükselmiş (sistolik 180 mmHg ve/veya diyastolik basınç 120 mmHg) ya da kan basıncı 180/120 mmHg altında fakat önceden normal bir başlangıç üzerinde kan basıncında akut artış ile başvuran hastalarda son organ hasarını düşündürecek bulgular gözden geçirilmelidir. Hasar gören organ belirlenmeli ve tanımlama buna göre yapılmalıdır. Tedavide hem hedef kan basıncının hem de hedefe ulaşma hızının belirlenmesinde bu tanımlama önemli rol oynamaktadır[25].

Etiyoloji: Hipertansif ensefalopati, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), hipertansif beyin sapı ensefalopatisi ve eklampsi gibi serebral ödeme neden olan diğer sendromlarla birçok özelliği paylaşır [25].

Hipertansif ensefalopati en sık olarak yetersiz kontrol edilen primer veya sekonder hipertansiyon tarafından tetiklenir. Bilinen hipertansiyonu olmayan hastalarda akut böbrek hastalığı, ilaç yan etkileri, amfetamin, kokain gibi sempatomimetik ajan kullanımı, gebeliğin sebep olduğu eklampsi, preklampsi sorgulanmalıdır.

Patofizyoloji: Normalde beyin, sistemik arter basıncındaki dalgalanmalardan etkilenmeden dar bir perfüzyon basınç aralığında kan akışını otoregüle eder. Artan ortalama arter basıncı (OAB) ile serebral arteriolar vazokonstriksiyon meydana gelir ve tersine, azalmış OAB ile serebral perfüzyon basıncını (SPB) sabit tutmak için arteriolar dilatasyon meydana gelir. Bununla birlikte, arteriyollerin daralma yetenekleri sınırlı olduğundan, arter basıncında ani ve şiddetli bir artış bu otoregülatuar mekanizmayı aşabilir. Daha sonra intraserebral yükselen kan basıncı, kan-beyin bariyerinde bir kırılmaya neden olur ve vasküler sıvı, kılcal zarlardan beyin parankimine yayılır. Bu, serebral ödem gelişimine, kafa içi basıncının artmasına ve değişmiş mental durum, görme bozuklukları ve nöbetler gibi nörolojik defisitlere yol açar.

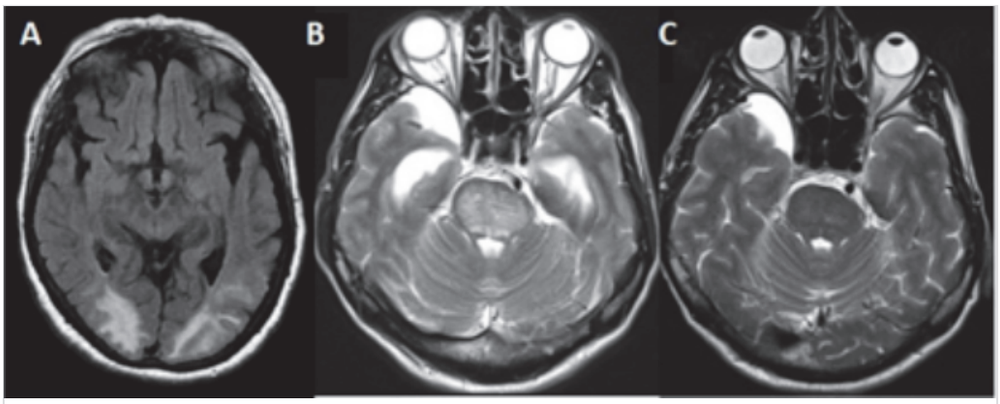
Kronik hipertansiyonlu hastalarda otoregüllasyon aralığı sağa kayar yani daha yüksek değerler tolere edilebilirken tolere edilebilecek alt limit yükselmiş olur. Bu hastalarda kan basıncının çok hızlı düşürülmesi normotansif hastalara kıyasla daha fazla hedef organ iskemisine neden olabilir. Önceden normotansif hastalarda 100 mm Hg kadar düşük diyastolik kan basınçlarına ani yükselme hipertansif ensefalopatiyi indükleyebilir. Bu senaryo, eklampsi gelişen hastalarda veya sitotoksik ve immünosupresif tedaviler alan hastalarda sıklıkla karşımıza çıkar.

Klinik: Kapsamlı bir fizik muayene ve öykü, öncelikle, değişen mental durum, görme anormallikleri, baş ağrısı veya nöbetlere ek olarak yüksek kan basıncı ile başvuran hastalarda hipertansif ensefalopatiyi teşhis etmek için gerekir. Daha önce kullanılmış herhangi bir antihipertansif ilacı tanımlamak için kapsamlı bir ilaç öyküsü almak çok önemlidir. Tipik olarak, hipertansif ensefalopati gelişen hastalarda kronik kontrolsüz hipertansiyon vardır ve yakın zamanda antihipertansif ilaçlarını bırakmış olabilir. [26] Hızla gelişen ve/veya aralıklı hipertansiyon atakları olan bireyler de hipertansif ensefalopati riski altındadır. Hipertansif ensefalopatinin belirtileri sinsidir. Baş ağrısı, bulantı ve kusma zamanla giderek kötüleşir ve bunu lokalize olmayan nörolojik semptomlar izler. Bu, iskemik inme veya intraserebral kanama ile bulunan ani ve fokal nörolojik semptomların aksinedir.

Hastaların çoğunda kan basıncı 220/120 mm Hg'nin üzerinde olup hedef organ hasarı açısından dikkatli bir değerlendirme gerekir. Bu kapsamda torasik ve akciğer oskültasyonu dahil muayenesi akut akciğer ödemi ve kalp yetmezliği, fundoskopi ile retinal kanama ve papil ödem, nörolojik muayene ile de fokal veya fokal olmayan defisitler tespit edilir.

Tanı: Hipertansif ensefalopati tanısı, benzer semptomlara neden olabilecek diğer durumlar ekarte edilerek ciddi şekilde yüksek kan basıncı ile birlikte nörolojik semptomları olan hastalarda konur. İskemik inme ve intraserebral kanama, bu hastalarda farklı şekilde tedavi edildiğinden ve birincil olarak veya yalnızca kan basıncını düşürerek yönetilmediği için bu hastalarda dışlanmalıdır.

BT veya MRG nörolojik belirtilerden sorumlu beyin lezyonlarının belirlenmesine yardımcı olmak veya iskemik inme veya intraserebral kanama gibi durumları dışlamak için yapılmalıdır. BT beyin ödemi bölgelerini belirlemede MRG kadar hassas olmayabilir, ancak genellikle daha kolay elde edilebilir ve uygulanması daha az zaman alır ve bazı intrakraniyal lezyonları ekarte etmede esastır. T2 ağırlıklı MRG hipertansif ensefalopatide bulunan ve daha sonra PRES veya hipertansif beyin sapı ensefalopatisi olarak karakterize edilebilen serebral ödem bölgelerini lokalize edebilir. Serebral ödem dağılımı, özellikle PRES'te parieto-oksipital bölgelere ve hipertansif beyin sapı ensefalopatisi vakalarında pontin bölgeye lokalizedir (Resim 3).



Resim 3. FLAIR: Tipik PRES (A); Hipertansif beyin sapı ensefalopatisi (B) ve tedavi sonrası (C)

Hipertansif bir acil durumda hipertansif ensefalopatiye ek olarak başka uç organ yaralanmaları da mevcut olabilir. Bu durumda kalp yetmezliği, akut böbrek hasarı veya retinopati görülebilir. Uç organ hasarını ve ikincil hipertansiyonun potansiyel nedenlerini değerlendirmek için EKG, göğüs radyografisi, idrar tahlili, kardiyak enzimler ve elektrolitler ve kreatinin içeren bir metabolik panel gibi teşhisler izlenmelidir. Doğurganlık çağındaki kadın hastalarda, eklampsiye bağlı durumları değerlendirmek için idrarda gebelik testi veya serum insan koryonik gonadotropin düzeyi ölçülebilir. Sempatomimetik ajanların yutulması için klinik şüphe varsa, toksikolojik tarama testleri düşünülebilir.

Tedavi-Yönetim: Hipertansif bir acilin ilk tanı ve tedavisi acil serviste ortaya çıkabilirken, bu durumun kesin tedavisi genellikle yoğun bakım ünitesinde yapılır. Bu durumun birincil tedavisi, ilk saat içinde OAB'yi %10 ila %15 arasında düşürmek için antihipertansif ilaç tedavisinin uygulanmasını içerir. OAB, tedavinin ilk gününde orijinal başlangıç OAB'sinin %25'inden fazla düşürülmemelidir. Kan basıncının bu dikkatli düşüşü, iskemik olay riskini azaltır ve beyin damar sisteminin iyileşmesine izin verir. OAB, aşırı agresif hipertansif tedavide olduğu gibi beyindeki hipertansif-adapte edilmiş otoregülatuar aralığın altına düşerse, diğer organlarda iskemik komplikasyonların yanı sıra inme riski de artar. Bu konservatif kan basıncını düşürmenin istisnaları arasında iskemik inme, intraserebral kanama ve aort diseksiyonu bulunur.

Başlangıçta parenteral antihipertansif ajanlar kullanılmalıdır. Etkiye titre edilememesi ve potansiyel olarak daha yavaş etki başlangıcı nedeniyle bu ilk tedavi aşamasında oral antihipertansif ajanlardan kaçınılmalıdır. Bu durum için yaygın olarak kullanılan parenteral antihipertansif ilaçlar arasında nikardipin (5 mg/saat ila olağan maksimum doz 15 mg/saat), labetalol, fenoldopam ve klevidipin bulunur. Bir dopamin reseptör agonisti olan fenoldopam, böbrek koruyucu bir etki gösterdiği için böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilebilir.

Başlangıç intravenöz tedavisi azaltıldığından ve hedef kan basıncına ulaştıktan sonra uygun bir süre (genellikle 8 ila 24 saat) sonra kesildiğinden oral antihipertansifler başlatılabilir. Eklampsili gebe hastalarda antihipertansif tedaviler plasenta ve fetüsün sağlığı ile ilgili endişelere göre seçilir. Bebeğin ve plasenta dokularının doğumu başlatılabilir. Nöbet görülmesi antiepileptik ilaçlar kullanılabilir ve semptomlar ve nörogörüntüleme bulguları düzelmeye başlayana kadar devam edilebilir. Ensefalopatinin çözülmesinden sonra nöbetin tekrarlaması nadir olduğundan, antiepileptik ilaç genellikle bir ila iki hafta sonra azaltılabilir[27]. Nöbet tedavisi için ilaç seçimi, hastanın gebelik veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi diğer komorbiditelerine bağlı olabilir.

İskemik organ hasarına neden olabileceğinden, bu durumun tedavisi sırasında kan basıncını aşırı derecede düşürmekten kaçınılmalıdır. Tedavinin ilk gününde kan basıncı, başlangıç kan basıncının %25'inden daha fazla düşürülmemelidir. Bu durum için en sık kullanılan birinci seçenek antihipertansif ilaç nikardipindir (Tablo 1).

Tablo 1. Hipertansif ivedilerde kullanılan anti-hipertansif ajanlar

Nikardipin:	5 mg/saat dozunda başlanmalı ve ilk 15 dakikada hedef kan basıncına ulaşılamazsa hedef basınca veya maksimum doz olan 15 miligram/saat ulaşana dek her 15 dakikada dozu 2.5 miligram/saat artırmalıdır
Metoprolol	5 ila 15 mg arasındaki dozlarda ve dakikada 1 mg hızında olacak şekilde IV puşe ile
Esmolol	Bir dakikadan uzun sürede 500 mg/kg yükleme bolusu takiben 50-100 mg/kg/dakika olarak idame edilir. Beşinci dakikada hedefe varılamamışsa bolus tekrarlanır ve idame dozu 50 mg/kg/dakika daha artırılır. Maksimum dozu 300 mg/kg/dakikadır.
Furosemid	20-80 mg arasında intravenöz püse, Akut akciğer ödemi olanlarda tercih.
*Fenoldopam:	İnfüzyonun başlangıç dozu dakikada 0,1 mg/kg'dır ve doz, cevaba bağlı olarak 15 dakikalık aralıklarla titre edilir. Özellikle böbrek hastalığı olan hastalarda tercih.
*Labetalol:	Başlangıçta 20 mg bolus verilir, ardından her 10 dakikada bir 20 ila 80 mg intravenöz bolus verilir ve günde maksimum toplam doz 300 mg olur. Labetalol ayrıca 0,5 ila 2 mg/dk'da sürekli infüzyon olarak da verilebilir. Labetalol, hiperadrenerjik durumlarda tercih.
*Klevidipin:	Başlangıç dozu 1 mg/saat ve olağan maksimum doz 21 mg/saattir.
*Nitroprussid:	Başlangıç dozu 0,25 ila 0,5 mg/kg/dk ve olağan maksimum doz 8 ila 10 mg/kg/dk'dır.
***Fenoldopam, Labetolol ve Klevidipin Türkiye'de yoktur. Nitropsussid piyasadan kaldırılmıştır.**	

Prognoz: Çoğu durumda, hipertansif ensefalopati kan basıncının hızlı ve dikkatli bir şekilde düşürülmesiyle tersine çevrilebilir. Prognoz episot esnasında oluşan serebral hasar, altta yatan neden(ler) ve komorbiditelerce belirlenir. Hastalar hastaneden taburcu edildikten sonra, hipertansiyon yönetiminde sürekli teyakkuz gereklidir. Bu hastalar gelecekte tedaviye uyumsuz hale gelirlerse tekrar hipertansif krize girme için risk altındadır.

Hipertansif bir acil durumun tedavi başarısızlığı kalıcı böbrek hasarı, retinopati, miyokard enfarktüsü ve inme ile sonuçlanabilir. Özellikle ensefalopatili hastalarda yüksek tansiyonun hızlı tedavisi olmadan beyin ödemi ilerleyebilir ve status epileptikus, koma veya ölüme yol açabilir. Hipertansiyonun agresif tedavisi tavsiye edilmez ve özellikle kronik hipertansiyona bağlı olarak uyarlanmış bir otoregülatuar mekanizmaya sahip hastalarda hedef organlarda iskemik durumlara yol açabilir.

Hastalar tedaviye uyum konusunda eğitilmeli ve kontrol altına alınamayan hipertansiyon durumunda kan basıncının evde izlenmesi tavsiye edilmelidir. Ayrıca sodyum ve kolesterolden zengin bir diyet azaltılmalıdır. Kan basıncını kontrol etmede hayati bir rol oynadıkları için egzersiz kadar kilo kaybı da teşvik edilmelidir.

Elektrolit Bozukluklarına Bağlı Ensefalopatiler

Hiponatremi

Metabolik enseflopatilerin yaygın bir nedeni olan hiponatremi, çoğunlukla uygunsuz antidiüretik hormon (SIADH) salgılanması sendromundan veya dolaşımdaki etkin kan hacmindeki azalmadan kaynaklanır[28]. Akut veya kronik hiponatremide ortaya çıkabilen hiponatremik ensefalopati, hipoozmolar kaynaklı beyin ödemine bağlı nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Yoğun bakımda sıklıkla görülen bir durum olan hiponatremite semptomlar değişken olup gelişim hız ve derecesine bağlıdır. 12 ila 24 saatten daha kısa sürede gelişen hiponatremi ve litre başına 120 mEq'nin altındaki sodyum konsantrasyonları genellikle daha şiddetli semptomlarla sonuçlanır. Klinikte, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, deliryum, uyuşukluk, kas krampları ve genel güçsüzlük yaygındır. İlerleyen hiponatremi ile bilinç düzeyi gerilemesi çıkar ve jeneralize tonik-klonik nöbetler eklenebilir. Hastalığın kronikliği (normal serum sodyumu ile yoğun bakım ünitesine başvuru arasındaki süre) klinik görünümü ve aşırı düzeltmeye bağlı tedaviye bağlı yaralanma risklerini etkileyebilse de, hipertonik salin ile tedavi kararı klinik olarak belirlenmelidir.

Risk faktörleri: Cinsiyet (kadın), yaş (<16) ve hipoksi varlığı üç ana klinik risk faktörüdür ve kötü sonuçların, hiponatremi gelişme hızından veya serumdaki mutlak düşüşten daha fazla öngörücüdür. Hiponatremi gelişen cerrahi sonrası hastalar arasında, premenopozal yaştaki kadınlar da serebral ödem gelişimi açısından yüksek risk altındadır.

Tedavi: Hipertonik salin, hiponatremik ensefalopati için tercih edilen tedavidir. Tedavide gecikme kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili olduğundan, geç semptomların gelişmesini beklemek yerine erken semptomlar ortaya çıktığında %3 IV sodyum klorür hedeflenen sonyum değerine göre titre edilerek verilir. Tedavide ilk 48 saatinde serum sodyumunun 20 mEq/L'den fazla düzeltilmesinden kaçınarak serebral ödemi yeterince tedavi etmek ve böylece serebral demiyelinizasyon gelişimini önlemek esastır.

Hipernatremi

Hipernatremi, hastanede yatan ve acil servis hastalarının yaklaşık %1 ila %2'sinde görülen yaygın bir durumdur [29]. Hipernatremi, hissedilmeyen su kayıplarının artması, susuzluğun veya suya erişimin azalması, büyük hacimlerde SF veya bikarbonat infüzyonu veya diyabetes insipidus nedeniyledir.

Hipernatremide nörolojik semptomlar serebral ozmotik dehidrasyona yol açan hiperosmolar duruma bağlıdır. Çoğu hasta, osmolalite 350 mOsm/kg'ı geçene kadar uyanık kalır, ardından uyuşukluk, konfüzyon ve bazen nöbetler meydana gelir. Kafa içi kanama ve venöz sinüs trombozu diğer nadir nörolojik komplikasyonlardır. 160 mEq/litre'yi aşan sodyum düzeyleri olan hastalarda ölüm oranı yüzde 70'i aşabilir, ancak bu genellikle altta yatan duruma bağlıdır.

Tedavi: Akut hipernatremi (doğrulanmış süre 48 saatten az) hızla düzeltilebilirken (saatte 1 mmol/L'ye kadar), kronik hipernatremide serebral ödemden kaçınmak için serum sodyum seviyeleri her 24 saatte bir 10 mmol/L'den (veya 0,4 mmol/L/saat) düzeltilmelidir.

Oral serbest su artmış serum sodyumunun düzeltmesi için etkili ve invazif olmayan bir yöntemdir. Oral alamıyorsa %5 dekstroz (veya %0,45 salin gibi alternatif bir hipotonik sıvı) ile intravenöz sıvı infüzyonu yapılır.

Diabetes insipidus tedavisi santral veya nefrojenik oluşuna spesifiktir. Santral diabetes insipidus vazopressin analoğu desmopressin ile tedavi edilir. Desmopressin tedavisi hiponatremiye neden olma riski taşır ve tedavinin başlangıcında serum sodyum seviyeleri yakından izlenmelidir. Nefrojenik diabetes insipidusun tedavisi daha zordur ve agresif serbest su değişimi, neden olan ilaçların kesilmesi, hidroklorotiyazid ve indometasin gerekebilir.

Diğer elektrolit anormallikleri

Ensefalopati oluşturabilen diğer elektrolit anormallikleri arasında hipo veya hiperkalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi bulunur. Hiperkalsemi, komaya ilerleyebilen ve kolayca geri döndürülebilen uyuşukluk olarak kendini gösterir. Hipokalsemi ve hipomagnezemi sıklıkla birlikte bulunur ve kas zayıflığı, davranış değişiklikleri, halüsinasyonlar, nöbetler ve koma ile kendini gösterir. Chvostek ve Trousseau belirtileri olabilir. Şiddetli hipofosfatemi, özellikle diyafram için tercih edilen kas zayıflığına yol açar. Karışıklık, ataksi, nistagmus ve abdusens felci oluşabilir. Parenteral beslenme alan hastalar bu bozukluklara yatkındır.

KAYNAKLAR

1. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. Hepatology (Baltimore, Md) 2009; 50(6): 2014-21.
2. Gad YZ, Zaher AA, Moussa NH, El-desoky AE, Al-Adarosy HA. Screening for minimal hepatic encephalopathy in asymptomatic drivers with liver cirrhosis. Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology 2011; 12(2): 58-61.
3. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology (Baltimore, Md) 2014; 60(2): 715-35.
4. Aldridge DR, Tranah EJ, Shawcross DL. Pathogenesis of hepatic encephalopathy: role of ammonia and systemic inflammation. Journal of clinical and experimental hepatology 2015; 5(Suppl 1): S7-s20.
5. Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. Journal of clinical gastroenterology 2001; 33(3): 191-8.
6. Wijarnpreecha K, Werlang M, Panjawatanan P, et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. Annals of hepatology 2020; 19(3): 245-50.
7. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. The American journal of medicine 2003; 114(3): 188-93.

8. Kramer L, Tribl B, Gendo A, et al. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. Hepatology (Baltimore, Md) 2000; 31(1): 30-4.
9. Bersagliere A, Raduazzo ID, Nardi M, et al. Induced hyperammonemia may compromise the ability to generate restful sleep in patients with cirrhosis. Hepatology (Baltimore, Md) 2012; 55(3): 869-78.
10. Weissenborn K. Portosystemic encephalopathy. Handbook of clinical neurology 2014; 120: 661-74.
11. Kandiah PA, Kumar G. Hepatic Encephalopathy-the Old and the New. Critical care clinics 2016; 32(3): 311-29.
12. Prabhakar S, Bhatia R. Management of agitation and convulsions in hepatic encephalopathy. Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology 2003; 22 Suppl 2: S54-8.
13. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. Hepatology (Baltimore, Md)2013; 58(1): 325-36.
14. Mullen KD, Sanyal AJ, Bass NM, et al. Rifaximin is safe and well tolerated for long-term maintenance of remission from overt hepatic encephalopathy. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2014; 12(8): 1390-7.e2.
15. Rosner MH, Husain-Syed F, Reis T, Ronco C, Vanholder R. Uremic encephalopathy. Kidney international 2022; 101(2): 227-41.
16. Olano CG, Akram SM, Bhatt H. Uremic Encephalopathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
17. Kim DM, Lee IH, Song CJ. Uremic Encephalopathy: MR Imaging Findings and Clinical Correlation. AJNR American journal of neuroradiology 2016; 37(9): 1604-9.
18. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis 2018; 22(2): 150-60.
19. Mistry K. Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. International journal of nephrology and renovascular disease 2019; 12: 69-77.
20. Molnár L, Fülesdi B, Németh N, Molnár C. Sepsis-associated encephalopathy: A review of literature. Neurology India2018; 66(2): 352-61.
21. Ziaja M. Septic encephalopathy. Current neurology and neuroscience reports 2013; 13(10): 383.
22. Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques 2003; 30(2): 98-105.
23. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics 2020; 17(2): 392-403.
24. Luitse MJ, van Asch CJ, Klijn CJ. Deep coma and diffuse white matter abnormalities caused by sepsis-associated encephalopathy. Lancet (London, England) 2013; 381(9884): 2222.
25. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. The New England journal of medicine 2019; 381(19): 1843-52.
26. Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, et al. New Developments in Hypertensive Encephalopathy. Current hypertension reports 2018; 20(2): 13.
27. Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel PR, Kinkel WR. Occipital lobe seizures as the major clinical manifestation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings. Epilepsia 1998; 39(3): 295-9.
28. Achinger SG, Ayus JC. Treatment of Hyponatremic Encephalopathy in the Critically Ill. Critical care medicine 2017; 45(10): 1762-71.
29. Norgan AP, Sarfani S, Kautz JM. 53-Year-Old Man With Hypernatremia and Encephalopathy. Mayo Clinic proceedings2015; 90(6): 824-7.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0057

Hipoksik-İskemik Beyin Hasarı ve Tedavisi

Uz. Dr. Derya Tatlısuluoğlu, Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu

ORCID; DAT: 0000-0002-4493-4353, MAT: 0000-0002-7267-1431

Hipoksik ve/veya iskemik beyin hasarı çoğunlukla pulmoner arrest ile veya tek başına kardiyak arrest sonrası (post-resusitasyon ensefalopatisi: PRE), kardiyojenik şok gibi global serebral iskemiye yol açan kardiyo-vasküler katastrofik durumlarda, asılma gibi saf hipoksemik ensefalopati veya karbon monoksit ve diğer mitokondriyal toksinlerle olan zehirlenmeler sonucu olan histotoksik hipoksi şekillerinde olabilir.

Patofizyoloji: PRE kardiyak resüsitasyon uygulanan hastalarda ana ölüm nedenlerindendir. PRE nedenli doku hasarı primer (iskemik) ve sekonder (reperfüzyon) olarak aslında iç içe geçmiş iki mekanizmayı içerir.(1) Beyin dokusunun canlılık ve fonksiyonu oksijen ve başta glikoz olmak üzere enerji substratlarının devamlı teminine bağlıdır. Serebral kan akımının durması beyin fonksiyon ve aktivitelerinde ani bir kesintiye neden olur. İnsan çalışmaları serebral dolaşım durduğunda yaklaşık 10 saniye içinde koma geliştiğini ve 10-30 saniye içinde de EEG'nin izoelektrik hale geldiğini göstermiştir.(2) Hücresel düzeyde iskemi aerobik metabolizmanın durması ile ATP sunumunun tükenmesi, Na^{+}-K^{+} iyon pompası disfonksiyonu ile hücre içine büyük miktarda sodyum ve su girişi ile sitotoksik ödeme neden olur. Bunu hücre dışına masif potasyum çıkışı, membran depolarizasyonu, voltaja duyarlı Ca^{++} kanallarından giriş ve hücre içi kaynaklardan salınım ile intraselüler Ca^{++} artışı izler. Manyetik rezonans (MR) inceleme yapılan deneysel modellerde sitotoksik ödem gelişiminin oldukça erken olduğu dökümante edilmiştir.(3) Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ile spontan serebral dolaşımın geri dönmesi sağlandığında hücre içi Ca(++) artışı ve glutamat eksitotoksisitesine ek olarak çeşitli proteaz ve fosfolipazların aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon, proapoptotik aracıların aktivasyonu ile reaktif oksijen ürün ve radikallerin temizlenememesi ile reperfüzyon hasarı gelişir. İmmün aktivasyon ve inflamasyon ile kan beyin bariyeri bozulması sürece eklenir.(4)

Post-resüsitasyon ensefalopatisinde prognoz:

Klinik: Sistemik dolaşımın durma süresi ve KPR kalitesi ile tahmin edilen serebral iskemi süresi prognostiktir. Anoksi (KPR'ye başlama) süresinin 10 dakika ve KPR süresinin de 30 dakika üzerinde olması kötü prognozu telkin eder. İleri yaş (>70), önceden inme veya böbrek yetmezliği olması, PRE takiben ilk 48 saat içinde ateş, ciddi hiperglisemi (>300 mg/dL) ve ciddi kalp yetmezliği varlığı da kötü prognozu işaret eder. Arrestin tanıklı olması ve arrest ritminin ventriküler fibrilasyonun (VF) veya nabızsız ventrikül taşikardisi (VT) olması göreceli olarak iyi prognoza delalet eder. Ama, sağ kalım açısından değerli olsalar da nörolojik fonksiyon açısından bu sayılanların hiçbiri yeterince güvenilir değildir.

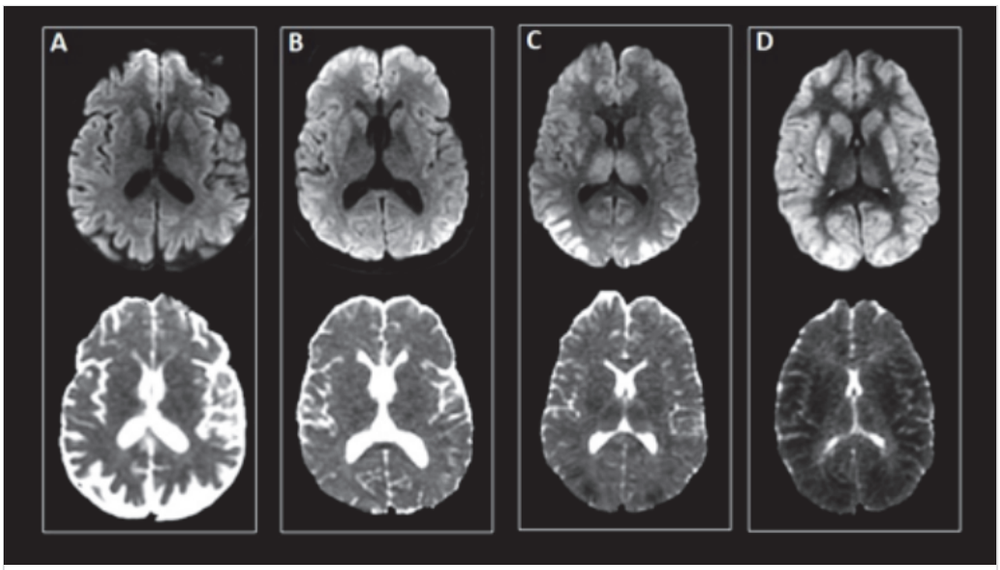
Fizik ve nörolojik muayene: PRE olgusunda yapılan prognoz değerlendirmesi minimum olarak spontan hareketlerin gözlenmesi; ses, taktil ve ağrılı uyaranlara tepki; pupil boyut ve ışık reaksiyonu; kornea ve okülovestibüler refleksler dahil olmak üzere tüm kraniyal sinirlerin refleks muayenesi ve spontan solunum paterninin değerlendirmesini içermelidir.24. ve 72. saatte kornea ve pupilla-ışık reaksiyonu alınamaması; 24. ve 72. saatte supraorbital ağrılı stimulusa motor ekstremite yanıtı olmaması veya ekstansör yanıt alınması oldukça yüksek özgünlükle ölüm veya tam bağımlı durumda sağ kalımı içeren kötü prognozu işaret eder.(5) Mykolonik status PRE olgularında hemen daima kötü prognozu göstermekle birlikte pür hipoksik ensefalopatide sağkalım görülebilmektedir.

Ancak KPR sırasında/sonrasında kullanılan antikolinerjik veya sedatif ve kas gevşetici ilaçlar gibi spesifik tedaviler; akut böbrek veya karaciğer yetmezliği veya şok gibi sistemik komorbid durumlar ve hipotermi nörolojik muayene temelli değerlendirmeleri zorlaştırıp prognoz açısından özgünlüğü azaltabilir. Subakut dönemde prognoz ve klinik iyileşmenin sistematik takibi için işitsel, görsel, motor, oromotor, iletişim ve uyarılma işlevlerini kodlayan Türkçe validasyonu da yapılmış olan "revize koma iyileşme ölçeği (CRS-R)" kullanımı önerilmektedir.

Nörofizyolojik testler: PRE olgularında somatosensoriyel uyarılmış (evoked) yanıtlar (SEP) ve EEG yapılmaktadır. 24. ile 72. saatlerde bilateral median SEP yanıtların olmaması kötü prognozu gösterme açısından yararlıdır.(5) Post resusitasyon dönemde hem prognoz tayini hem de gerektiğinde nonkonvülzif status epileptikusun ekarte edilmesi amaçlarıyla EEG yapılabilir. EEG'de "Yüksek derecede malign" paternler olarak sınıflanmış olan (i) deşarj olmaksızın belirgin zemin aktivitesi supresyonu (≤10 mikrovolt), (ii) devamlı peryodik desarjlarla birlikte zemin aktivitesi supresyonu ve (iii) burst-supresyon paterni hemen daima kötü prognozu işaret eder. Sık periyodik deşarj ile ritmik çoklu-diken, diken, keskin aktivitesi olması malign periyodik veya ritmik paternler, zemin aktivitesinin belirgin baskılanması ve EEG'de stimulus ile değişiklik saptanmaması "Malign" EEG paternleri olarak sınıflanır ve prognoztifikasyon değeri daha düşüktür. Malign ve yüksek derecede malign paternlerin olmaması ise iyi prognozu işaret edebilir. (6) Ancak değerlendirme yaparken EEG'nin sedasyon, anestezi, sepsis ve metabolik bozukluklardan etkilenebileceğini akılda tutmak gerekir.

Biyokimyasal testler: Bu amaçla kanda ve beyin omurilik sıvısında nöron spesifik enolaz (NSE), S-100 proteini, kreatin kinaz beyin bandı, laktat ve hafif nöroflaman seviyeleri araştırılmıştır. Akson ve beyaz cevher hasarının belirteci olan hafif nöroflamanın 48. saatte artmış bulunması kötü prognoz açısından yüksek doğruluğa sahiptir (sensitivite %67, Spesifisite %98).(7) Serum NSE (sensitivite %56, spesifisite %99) ve S-100 düzeyi (Sensitivite %63, spesifisite %97) yükselmesinin kötü sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte bildirilen kesim değerleri arasında belirgin farklılık bulunmaktadır.(8)

Nörogörüntüleme: Beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) ve MR görüntülemesi bazı olgularda masif serebral kanama gibi arreste nedenlerini ortaya koyabilir. Bunun dışında erken dönemde nörogörüntüleme genellikle normal sınırlardadır. BT'de üçüncü günden sonra masif ve difüz beyin ödemi ve gri-beyaz dansite inversiyonu gibi kötü prognozu işaret eden bulgular tespit edilebilir. Difüzyon ağırlıklı sekanslarda ikinci gün bitiminden altıncı güne kadar en yüksek doğrulukta olmak üzere sitotoksik ödemi gösterir. Ödemin yaygınlık ve derinliği prognostiktir (Resim 1)(9).



Resim 1. Post-resusitasyon ensefalopatisinde nörogörüntüleme: İlk sıra difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ikinci sıra ADC haritalarıdır. A: Lezyonsuz veya minimal lezyonu olan hastalarda prognoz genellikle iyidir. B: Ödematöz lezyonların hafif ve orta derecede veya fokal olduğu olgularda MRG'nin prognoz belirlemeye katkısı zayıftır. C-D: Orta (C) ve ağır (D) etkilenim varsa prognoz belirgin kötüdür.

Avrupa Resüsitasyon Konseyi (ERC) ve Avrupa Yoğun Bakım Tıbbı Derneği (ESICM)'in 2021'de yayınladığı kardiyopulmoner arrest sonrası prognoz tahmini kriter seti tablo-1'de özetlenmiştir. (10)

Tablo 1. ERC-ESICM PRE kötü prognoz kriterleri

1- Spontan dolaşımın geri dönüşünden 72 saat veya daha sonra pupilla ve kornea refleksinin olmaması
2- 24 saat veya daha sonra iki taraflı olarak N20 SEP dalgasının alınamaması
3- 24. saatten sonra EEG' de yüksek derecede malign paternlern tespiti
4- 48. ve/veya 72. saatte 60 µg/L'nin üzerinde NSE kan seviyeleri
5- 72 saat içinde bir miyoklonik status olması
6- Beyin CT /MR ile dökümante edilmiş yaygın anoksik hasar
**Spontan dolaşımın stabil olarak sağlanabildiği motor olarak cevapsız veya dekortikasyondan daha iyi yanıt alınamayan komatöz hastada bu altı kriterden iki veya daha fazlasının mevcut olması halinde prognozun kötü olacağı öngörülebilir. Bu koşul karşılanmazsa daha uzun süreli gözlem ve yeniden değerlendirme önerilir.*

Tedavi

Destekleyici ve komplikasyonları önleyici yoğun bakım ilkelerinin tam uygulanması anoksik-iskemik nörolojik hasarın tüm formlarında tedavinin önemli bir unsurdur. Bu bağlamda yeterli beslenme ve hidrasyon desteği sağlaması, hastane enfeksiyonları, basılanma yarası, venöz tromboembolizm ve gastrik stres ülserasyonuna karşı yeterli profilaksi sağlama sayılabilir.

Post-resusistasyon ensefalopatisi için doğrudan tedavi edici bir yöntem yoktur ve fizyolojik homeostazı koruyarak beyindeki sekonder hasar en aza indirilmek esastır. Sıcaklık, arteriyel kan basıncı, oksijenasyon ve ventilasyondaki düzensizlikler önlenmelidir. (10)

Resüsitasyon sonrası dönemde spesifik bir kan basıncı hedefi genellenemez. Ancak hipotansiyondan (ortalama kan basıncı<65 mmHg) kaçınılmalıdır. Ortalama kan basıncı yeterli idrar çıkışı (> 0,5 ml/kg/saat) sağlayıp laktat seviyesinde azalma ve normalleşme sağlayacak düzeyde olmalıdır.(10)

Bu dönemde hipoksi ve hiperoksiden kaçınılması ve nabız oksimetresinin %94-98 aralığında, parsiyel karbondioksit basıncının ise 35-45 mmHg aralığında tutulması önerilmektedir.(10)

PRE olgularının üçte bire varan kısmında klinik epileptik nöbetler izlenir. Miyoklonus, jeneralize veya fokal tonik-klonik nöbetler veya nöbetle karışan hareket bozukluklarının ayrımı ve uygun tedavisi gerekir. EEG tedavi kararı verilmesinde önemlidir. Postanoksik status epileptikusun birinci basamak tedavisinde sodyum valproat ve levetirasetam, yetersiz ise parenteral ilaçlar verilebilir. Myoklonik nöbetler klonazepam'a yanıt verebilir. Proflaktik antiepileptik önerilmemektedir.

Diğer nedenlerden kaynaklanan vejetatif veya minimal bilinçli durumdaki bazı hastalar için önerilen amantadin gibi farmakolojik uyarıcı tedavilerin PRE'de kullanımı destekleyen ikna edici kanıt yoktur.

Hedeflenmiş sıcaklık yönetimi

Kardiyak arrestten sonraki ilk saatlerde hipotermi tedavisi resüsite edilen hastaların nörolojik sonuçlarını iyileştirme potansiyeli gösterir. International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) daha önce tavsiye ettiği "32-36 °C aralığı" hedefini "≤ 37,5 °C" olarak güncellemiş ve en azından "≥72 saat" süreyle aktif olarak ateşin önlenmesi ve normoterminin idamesini önermiştir.(11) Kardiyak arrestin ardından çoğu hasta için ilk 24 saat boyunca vücut sıcaklığını 33 ile 36°C arasında bir hedefte ("terapötik hipotermi") veya 36.5 ve 37.5 °C arasında ("hedeflenen normotermi") tutmak gerekmektedir. Terapötik hipotermi ile karşılaştırıldığında kanama, aritmi ve elektrolit bozuklukları daha düşük oranda görüldüğünden "normoterminin sürdürülmesi" hafif beyin hasarı, yüksek kanama riski, travma, post-operatif dönemdeki, sepsis veya kalp krizi geçiren hastalar için daha uygun olabilir. İnme, subaraknoid kanama, ciddi serebral hasarı riski veya hepatik ensefalopatisi olan hastalarda terapötik hipotermi tercih edilir.

Hedeflenmiş sıcaklık yönetimi dört fazda yönetilir (Şekil 1**).**

Faz-1 (İndüksiyon): Spontan dolaşımı geri döndürülmüş komatöz hastalarda mümkün olan en kısa sürede eksternal (su ve/veya hava sirkülasyonlu battaniyeler, su sirkülasyonlu jel kaplı pedler gibi yüzeyel yöntemler) veya intravasküler (kateter ile) yöntemlerle soğutma başlanır. Endovasküler soğutmada titreme daha azdır. Her iki yöntemde de otomatize sistemlerin kullanılması etkinliği artırır. Bunlar yoksa vücut ısısı istenen değere inene kadar ve maksimum 30 cc/kg olacak şekilde soğutulmuş (4°C) sodyum klorür veya Ringer laktat infüzyon veya 10 dakikalık boluslar halinde uygulanabilir. Eksternal buz paketi veya soğutulmuş battaniye otomatik cihazların bulunmadığı durumlarda kullanılabilir.

Faz-2 (İdame): Hedef sıcaklığa ulaştıktan sonra en az 24 saat boyunca bunun idame ettirilmesi önerilmektedir. Bu fazda hedef sıcaklıkta sapmalara ve dalgalanmalara izin vermemek ve vücut sıcaklığını hedeflenen sıcaklıkta sabit tutmaya özen göstermek gerekmektedir.

Faz-3 (Yeniden ısıtma): Hasta normotermik olana kadar saatte 0,25 ile 0,5°C'lik bir sıcaklık artışı hedefleyen yavaş bir yeniden ısıtma yapılmalıdır. Yavaş yapılması plazma elektrolit konsantrasyonlarında hızlı değişiklikleri önler, böylece hiperkalemi, nöbetler ve beyin ödeminden korunulur.

Faz-4 (Normotermi): Hipertermik nörolojik olumsuz etki riskini azaltmak için yeniden ısıtma evresinde ve normotermi sağlandıktan en azından bir 48 saat daha ateş agresif tedavi edilmelidir.

Hipotermi sırasında vücut sıcaklığının takibi için internal (özofagus, mesane veya rektal) termometreler kullanılmalıdır. Özofagus vücut sıcaklığı ölçümü için en doğru yöntemdir. Hipotermi sırasında propofol, fentanil, midazolam sedasyon için kullanılabilir. Hastaların her dört saatte bir tam kan sayımı, potasyum, magnezyum ve kalsiyum, aPTT, INR, Laktik asit ve troponin düzeylerinin takip edilmesi önerilmektedir.

Terapötik hipoterminin major yan etkileri "titreme" ve "koagülopati"dir. İndüksiyon fazında daha fazla olarak gözlenen titreme vücut sıcaklığını yükselten ve hedef sıcaklığa ulaşmayı engelleyen soğutmaya verilen doğal bir tepkidir. Titremeyi bastırmak için hastalar propofol ve/veya fentanil infüzyonu kullanılır; dirençli olgularda deksmedetomidin, magnezyum ve meperidin seçeneklerdir ve çok dirençli ise nöromüsküler bloke edici ajanlar kullanılır.

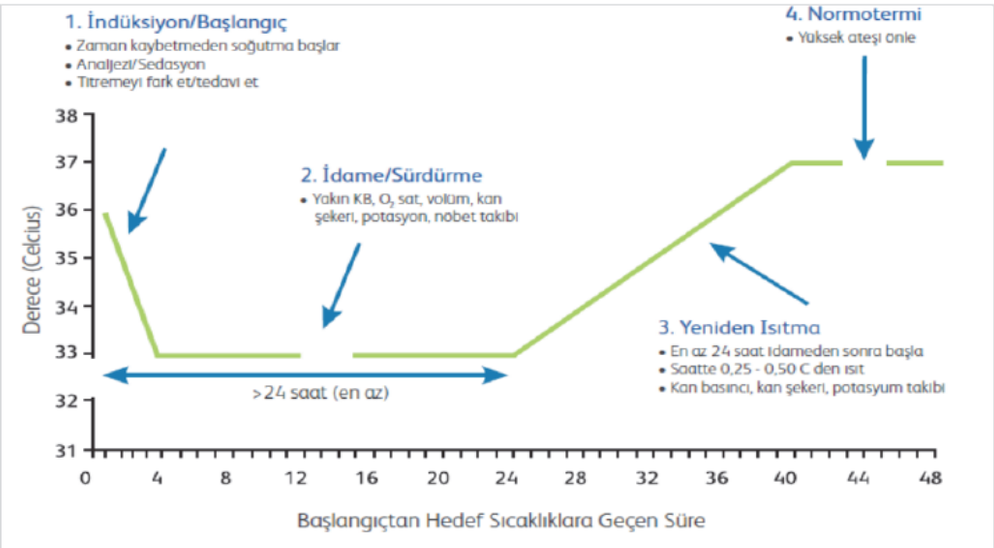
Vücut ısısı azaldıkça trombosit işlevleri ve pıhtılaşma faktörleri azalır. Bu nedenler hipotermi uygulanan olguların %20'ye yakın kısmında kanama görülür. Genel olarak eritrosit süspansiyonu transfüzyonu gerektiren majör kanama sık değildir. Kanama kontrol altına alınamıyorsa hipotermi sonlandırılmalıdır.

Hipotermi uygulamasında bradikardi yaygın görülmekte ve kan basıncı uygun seviyede kalırsa dakikada 40 atıma kadar tolere edilebilmektedir. Hipotermi etkisi ile QT aralığında uzama görülebilir. Florokinolonlar gibi QT aralığını uzatan diğer ilaçların birlikte kullanımı riskli olabilir.

Hipotermi nedeniyle hipokalemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi dahil olmak üzere elektrolit bozuklukları ile sonuçlanan "soğuk diürezi" sıktır. Belirlendiğinde sıvı bolusları (örn. 250 ile 500 cc kristaloid) uygulaması ve agresif elektrolit replasmanı gerçekleştirilmelidir.

Hipotermi sırasında insülin direncine bağlı hiperglisemi sıktır ve kritik hastalardaki standart yaklaşım uygulanır. Kan şekerinin 140-180 mg/dL arasında tutulması mantıklıdır.

Hipotermi uygulanan olgularda uyanma daha sürebilir. Prognoztifikasyon zamanlaması normotermi döneminin başlamasından sonraki 72 saat olarak hesap edilebilir.



Şekil 1. Tedavi edici sıcaklık modülasyonu fazları.

Aile görüşmesi

Kardiyak arrest geçirmiş hastanın aile üyeleri prognoz hakkında rasyonel şekilde bilgilendirilmelidir. Komadaki hasta ailesinin ziyareti esnasında bazen tespit ettikleri yüz buruşturma ve ekstremite hareketleri, refleks ağlama veya çeşitli otomatik tepkilerin anlamları net ifade edilmelidir. Prognoz belirlenimi yönteminin seçimi ve öngörüler aile ile paylaşılmalıdır. Uyanmayan veya ağır nörolojik sekel beklenen/olan hastaların uzun dönem bakım planları koordineli şekilde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a "two-hit" model. Crit Care 2017; 21(1): 90.
2. Pana R, Hornby L, Shemie SD, Dhanani S, Teitelbaum J. Time to loss of brain function and activity during circulatory arrest. J Crit Care 2016; 34: 77-83.
3. Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, Schmitz B, Hossmann KA. Imaging of the apparent diffusion coefficient for the evaluation of cerebral metabolic recovery after cardiac arrest. Magn Reson Imaging 1995; 13(6): 781-90.
4. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. Intensive Care Med 2021; 47(12): 1393-414.
5. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of N. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2006; 67(2): 203-10.
6. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. Neurology 2016; 86(16): 1482-90.
7. Hoiland RL, Rikhraj KJK, Thiara S, et al. Neurologic Prognostication After Cardiac Arrest Using Brain Biomarkers: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol 2022; 79(4): 390-8.
8. Wang CH, Chang WT, Su KI, et al. Neuroprognostic accuracy of blood biomarkers for post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation 2020; 148: 108-17.
9. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G, Bulut E. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. Intern Med 2009; 48(18): 1635-45.
10. Nolan JP, Sandroni C, Bottiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. Resuscitation 2021; 161: 220-69.
11. Soar J, Berg KM, Andersen LW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 2020; 156: A80-A119.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0061

Nöromusküler Hastalıklar

Uz. Dr. Tülay Güler, Prof. Dr. Kayıhan Uluç

ORCID; TG: 0000-0002-0383-0742, KU: 0000-0001-6132-2300

MİYASTENİA GRAVİS

Miyastenia Gravis (MG) nöromusküler bileşkede postsinaptik membranın etkilendiği otoimmün bir hastalıktır. MG'de oküler, bulbar, ekstremite ve solunum kaslarında yorulmakla artan güçsüzlük olur. Ciddi olgularda, hava yolunu korumak için çalışan bulbar kaslar veya solunum kaslarının zayıflığı nedeniyle solunum fonksiyonu tehlikeye girebilir ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ) takibi gerekebilir.

Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

MG'nin yıllık insidansı milyonda 4-12, küresel prevalansı milyonda 40-180'dir (1). Postsinaptik membranın farklı komponentlerini hedef alan otoantikorlar iskelet kaslarında güçsüzlüğe yol açar. MG'de genellikle asetilkolin reseptör (AChR) antikorları bulunmakla birlikte, MG varyantlarında kasa spesifik tirozin kinaz (MuSK) veya lipoprotein reseptör ilişkili protein 4 (LRP4) antikorları da bulunabilir (2). Jeneralize MG'in yaklaşık %85'i ve oküler MG-'in yaklaşık %50'si postsinaptik AChR antikorlarından kaynaklanır (3). AChR antikoru olmayan hastaların %50'sinden fazlasında MuSK antikoru vardır (3, 4).

Nöromusküler kavşağın presinaptik membranındaki kalsiyum kanallarının etkilendiği Lambert-Eaton miyastenik sendromunda, MG'deki istemli kaslarda yorulmakla artan güçsüzlüğün aksine, eforla kas gücünde kısa bir artış ve ardından yorgunluk olur (5).

MG her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte bimodal bir dağılıma sahiptir (1, 2). Elli yaş, erken ve geç başlangıçlı MG'yi tanımlamak için sınır olarak kullanılır. Erken başlangıçlı MG'nin kadınlarda, geç başlangıçlı MG'nin erkeklerde görülme olasılığı biraz daha fazladır. AChR antikoru pozitif hastaların çoğunda timus patolojisi (hiperplazi ya da timoma) vardır (6). Juvenil başlangıçlı ve erken başlangıçlı erişkinlerde timik hiperplazi hastaların %50-80'inde görülürken, geç başlangıçlı MG timoma ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda ek olarak tiroidit, sistemik lupus eritematozus veya romatoid artrit dahil olmak üzere otoimmün hastalıklar görülebilir. Timomalı hastaların üçte birinde MG gelişir. Ek olarak, nöromiyelitis optika ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) MG hastalarında normal popülasyona göre daha sık görülür (2).

Klinik

Yorulmakla artan güçsüzlük, hastalığın ayırt edici özelliğidir. Tüm kas grupları etkilenebilir. Hastalarda sürekli yukarı bakışla tetiklenen pitoz olabilir. Oftalmoparezi sıktır. Ekstraoküler kaslardaki zayıflık nadiren simetriktir, bununla birlikte proksimallerde hakim olan ekstremite güçsüzlüğü simetriktir. MuSK antikorları pozitif olan hastalarda okülobulbar bulguların hakimiyeti tipiktir.

MG'li hastalar için en büyük tehdit, solunum kasları veya bulbar kasların zayıflığı nedeniyle solunum fonksiyonunu etkileyerek yaşamı tehdit eden bir krizin gelişmesidir. 2016 tarihli bir kılavuzda, yaklaşan miyastenik kriz ve aşikar miyastenik kriz terimleri tanımlanmıştır (7). Yaklaşan miyastenik kriz, "tedavi eden doktorun görüşüne göre kısa vadede (günler ila haftalar) krize yol açabilecek hızlı klinik kötüleşme" olarak tanımlanır. Aşikar miyastenik kriz, "miyastenik güçsüzlüğün entübasyon gerektiren veya entübasyondan kaçınmak için noninvaziv ventilasyon (NIV) gerektiren kötüleşmesi" olarak tanımlanır (7). Her iki koşul da tipik olarak YBÜ'de tedavi edilmelidir. Miyastenik kriz MG'li bir hastanın en sık YBÜ'ye yatış nedenidir. Hastaların yaklaşık %15-20'si, tanıdan sonraki 2 yıl içinde mekanik ventilasyon (MV) ve YBÜ takibi gerektiren miyastenik kriz geçirirler (8). Miyastenik krizle başvuran hastaların çoğunun MG tanısı vardır, %20 kadarı ise ilk kez krizde iken tıbbi yardıma başvurur ve tanı alır (9). Bilinen MG tanısı olan hastalar kötüleşen sistemik ve/veya bulbar zayıflıkla başvurur, nadiren de olsa, solunum yetmezliği tek belirti olabilir. Genel güçsüzlük nedeniyle hastalar, aksesuar kas kullanımı da dahil olmak üzere tipik solunum sıkıntısı belirtileri göstermez. Endişe verici bir şekilde, klinik tablo, antikolinesteraz ilaçların fazla alınmasının neden olduğu, tükürük salgısında artış, gastrointestinal belirtiler ve kötüleşen kas güçsüzlüğü gibi kolinerjik toksisite ile uyumlu belirtilerin olduğu kolinerjik kriz ile karışabilir. Kolinerjik kriz belirtilerini hatırlamak için "SLUDGE" (Salivasyon, Lakrimasyon, Urinasyon, Defekasyon, Gastrointestinal bozukluk, Emezis) akronimi kullanılabilir (10).

Miyastenik kriz; enfeksiyon, ameliyat, hamilelik, ayaktan tedavi rejimindeki değişiklikler ve nöromusküler kavşağı etkileyen diğer ilaçların kullanılması dahil bir dizi faktör tarafından tetiklenebilir (6). En yaygın neden eş zamanlı gelişen enfeksiyondur. Krizle gelen hastalar altta yatan bir enfeksiyonu dışlamak için tetkik edilmelidir (11). Çok sayıda ilaç kas güçsüzlüğünü kötüleştirebilir. Bunlar arasında aminoglikozitler, florokinolonlar, lityum, kalsiyum kanal blokörleri, beta blokörler, klorpromazin, sefalosporinler ve penisilinler sayılabilir. Bu ilaçlarla ilgili kapsamlı liste Amerika Myasthenia Gravis Vakfı (MGFA) web sitesinde bulunmaktadır (myasthenia.org/what-is-mg/MG yönetimi/ihtiyati ilaçlar) (12). Ek olarak, immün kontrol noktası inhibitörleri ile ilgili bildiriler artmaktadır (13). Bu ilaçlar melanom, küçük hücre dışı akciğer kanseri ve diğer malignitelerin tedavisinde kullanılmakta, mevcut MG'si olan bireylerin belirtilerini kötüleştirebilmekte veya yeni MG gelişimine yol açabilmektedir. Bu ilaçlarla ilişkili MG'nin mortalitesi yüksektir ve klasik MG'ye göre tedavisi daha zor olabilir (14). Miyastenik kriz olduğunda, ilaç listeleri gözden geçirilmeli ve tetikleyen ajanlar kesilmelidir. Ayrıca bilinen MG öyküsü olan ve tetikleyen ilaçları kullanan hastalar yakından izlenmeli veya mümkünse alternatif ajana geçilmelidir.

Tanı

Dikkatli bir anamnez ve detaylı bir nörolojik muayene sonrası tanı ek testlerle doğrulanabilir. Tanı hastalıkla uyumlu belirtileri olan kişilerde AChR, MuSK veya LRP4'e karşı antikorların pozitif serum testi ile doğrulanır. AChR antikorları negatif ise, özellikle bulbar MG'de, MuSK antikorlarına bakılmalıdır. Seronegatif MG hastalarının %19'unda LRP4 antikorları bildirilmiştir. Timomalı hastaların %90'ında antistriatal kas antikorları tanımlanmıştır (10). MG'li hastaların %10-15'inde antikor negatiftir.

Buz testi, pitozisli hastalarda yatak başında yapılabilir. Bu testte, pitoz gözlendikten sonra, kapalı göz kapağının üzerine yaklaşık 2 dakika buz torbası konur. Asetilkolinesterazların aktivitesi düşük sıcaklıklarda azaldığı için pitozda ve çift görmede düzelme olması, nöromusküler iletim bozukluğunu gösterir. Edrofon–

yum (Tensilon) testi sadece teşhisin acil olduğu ve bradikardi ve/veya hipotansiyon etkisi nedeniyle resüsitasyon için uygun olanakların olması halinde yapılmalıdır (15). Test, kas zayıflığındaki anlık iyileşmeyi değerlendirmek için hızlı başlangıçlı ve kısa etkili asetilkolinesteraz inhibitörü olan intravenöz edrofonyum enjeksiyonunu içerir. Bu test spesifik olmayıp, motor nöron hastalığı ve periferal nöropati gibi başka nörolojik hastalıklarda da pozitif olabilir (15).

Ardışık sinir uyarımı ve tek lif elektromiyografi (EMG) gibi nörofizyolojik testler, karakteristik klinik belirtileri ve pozitif antikor testi olan kişilerde gereksizdir. Bununla birlikte, nörofizyolojik testler antikor saptanmayan semptomatik hastaların teşhisinde yardımcı olur. Tek lif EMG, ardışık sinir uyarımından daha duyarlıdır, ancak daha az özgüldür (botulizm, ALS ve hızlı ilerleyen polinöropatiler gibi bozukluklarda da anormal olabilir). Tek lif EMG'de jitter artışı ve nöromusküler blok görülür (10). Teknik olarak zor bir uygulamadır, tecrübeli nörofizyologlar tarafından yapılmalıdır ve YBÜ ortamında nadiren elde edilebilir.

Yeni tanı konmuş MG'li tüm hastalarda timoma açısından toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi yapılmalıdır.

Tedavi

MG tedavisinde belirtileri hafifletmek için en yaygın olarak kronik olarak oral pridostigmin kullanılır. Pridostigmin nöromusküler kavşakta asetilkolinin (ACh) yıkımını azaltarak seviyesini yükselten bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür (AChE-I) (16). Dozlar nadiren 450 ila 600 mg/günü aşar, çünkü daha yüksek dozlarda kas güçsüzlüğünde artış ve kolinerjik kriz olabilir (16). MuSK antikoru pozitif MG hastalarında AChE-I'e karşı zayıf yanıt veya intolerans vardır (17).

Semptomatik tedavi yeterli fonksiyonel durumu sağlamazsa, sıklıkla immünosüpresif tedavi başlanır. Maksimum yarar sağlamak ve yan etkileri minimuma indirmek için sıklıkla immünosüpresif ajanların kombinasyonu tercih edilir. Bu tip tedavi konusunda bilimsel deliller sınırlıdır, öneriler büyük ölçüde sınırlı veriye ve uzman deneyimlerine dayanmaktadır. Steroidler, MG için mevcut en hızlı etkili immünomodülatör ilaçlardır (18). Prednizolon ve prednizon eşit derecede etkili kabul edilir, genellikle 0.75 ila 1 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda başlanır ve belirtilerin optimizasyonu sağlanana kadar titre edilir. Remisyon için gereken en düşük doza kadar kademeli olarak azaltılır. Ayaktan tedavide steroidlerin yan etkilerini en aza indirmek için günaşırı kullanımı önerilmiştir, YBÜ'de günlük uygulama tercih edilir. Steroidlerin olumlu etkisi genellikle en erken 2 ila 6 hafta sonra görülür. MG'li hastalarda steroid başlanması ile sıklıkla belirtilerde kötüleşme ve birkaç hafta içinde de kademeli iyileşme görülür. Kortikosteroidler, miyastenik kriz tedavisinin önemli bir parçasıdır ve çoğu hastada kullanılır. Hasta zaten entübe ise, yüksek doz steroide başlamanın riski azalır, hemen başlanmalıdır.

YBÜ'de, pridostigmin oral ve trakeal sekresyonları artırarak durumu kötüleştirebilir (6), özellikle hasta MV'ye alınınca komplikasyonlardan kaçınmak için bu tedavi kesilmelidir. İlacı yeniden başlamak için en uygun zamanlama ile ilgili hiçbir kılavuz olmamakla birlikte, hastanın solunum durumu düzelip ekstübasyon için MV'den ayırmaya başlanınca antikolinesteraz tedavisine nazogastrik tüp yoluyla devam etmek mantıklıdır (19).

Miyastenik belirti ve bulguların alevlenmesinde, intravenöz immünglobulin (IVIg) veya plazma değişimi verilmelidir. Şiddetli bulbar disfonksiyonu olan hastaları cerrahiye hazırlarken de IVIg veya plazma değişimi kullanılır. Bir tedavinin diğerine üstün olduğunu gösteren net bir delil yoktur (20); bununla birlikte, birkaç çalışma plazma değişiminin daha hızlı etkiye sahip olabileceğini, bunun da daha az entübasyon (9) ve erken ekstübasyona (21) yol açacağını bildirmiştir. IVIg ve plazma değişimini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada orta ve şiddetli MG'li hastalarda eşit etkinlikte, etki süreleri benzer bulunmuş ve ikisi de iyi tolere edilmiştir (22). MGFA yayınladığı bir kılavuzda, iki tedavinin mevcut kanıtlara dayanarak, muhtemelen eşit derecede etkili olduğunu ve hastanın klinik özelliklerine göre tedavinin seçilmesi gerektiğini önermiş, plazma değişiminin MuSK antikoru pozitif MG'de daha etkili olabileceği belirtmiştir (7). Bu ifade, uzman görüşündeki konsensusa dayanmaktadır. Hiperkoagülabilite veya böbrek yetmezliği riski yüksek hastalarda tromboembolik olayları tetikleyebileceği ve akut böbrek hasarına yol açabileceğinden, eğer kullanılacaksa, IVIg dikkatli uygulanmalıdır. Malignite, hiperviskozite, kalıtsal pıhtılaşma bozuklukları ve daha önce tromboembolik olaylar gibi birden fazla kardiyovasküler risk faktörü öyküsü olan hastalarda tromboembolik olaylar için risk artmıştır. IVIg sonrası akut böbrek hasarı, daha önce kronik böbrek hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Öte yandan sepsis, yakın zamanda kanama veya hipotansiyon gibi nedenlerle hemodinamik instabilite riski yüksek hastalarda plazma değişiminden kaçınılmalıdır, çünkü uygulama daha fazla hipotansiyona neden olabilir ve pıhtılaşma, faktör azalması ve kanamaya yol açabilir. Plazma değişimi sıklıkla santral venöz kateter yerleştirilmesini gerektirir; bu da prosedürün riskini arttırır. IVIg periferik olarak uygulanır. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin kalite ölçüm standartları, miyastenik kriz ile başvuran hastalarda immünomodülatör tedavi uygulanmasını desteklemektedir (23), IVIg ve plazma değişimi arasındaki seçim tedavinin bulunabilirliği, yan etkiler, maliyetler ve hastanın durumuna göre yapılmalıdır. Tedavinin zamanında başlanması hastanede yatış süresini ve MV ihtiyacını azaltabilir (23). IVIg ve plazma değişiminin kombine edilmesi ek fayda sağlamaz (22). MG alevlenmesinin tedavisinde IVIg total dozunun 1 g/kg ve 2 g/kg olması arasında fark bildirilmemiştir (10), ancak günlük pratikte 2 g/kg dozu tercih edilir.

Nonsteroidal immünosüpresan ajanlar kortikosteroid kullanımı kontraendike olduğunda tek başına kullanılabilir. Medikal komorbiditeler nedeniyle steroid yan etkilerinin riski yüksek olduğunda, steroide yanıt yetersizse veya kortikosteroid dozu relaps nedeniyle azaltılamadığında kortikosteroide nonsteroidal immünosüpresan bir ajan eklenebilir. MG'de kullanılabilen nonsteroidal immünosüpresif ajanlar azatioprin, siklosporin, mikofenolat mofetil, metotreksat ve takrolimustur. Bu immünosüpresanların ayaktan tedavide etkili olması aylar aldığı için solunum yetmezliğinin akut döneminde sıklıkla yardımcı olmaz.

Uzman görüşleri ve bazı randomize kontrollü çalışmalar MG'de ilk seçenek nonsteroidal immünosüpresif ajan olarak azatioprin (günlük total doz 2 mg/kg ila 3 mg/kg) kullanımını desteklemektedir. Refrakter MG'de bunlara ek olarak siklofosfamid, ritüksimab, kronik IVIg ve kronik plazma değişimi kullanılabilir (7). Alevlenme olmadan kronik MG'in idame tedavisinde IVIg ve plazma değişiminin faydalı olup olmadığını belirlemek için yetersiz veri vardır. Bir pürin analoğu olan azatioprin ile gün aşırı prednizolon kombinasyonu, gün aşırı prednizolonla karşılaştırıldığında remisyon süresini artırabilir ve relapsları, yan etkileri ve prednizolon dozunu (2-3 yılda) azaltabilir (24). Azatioprinin etkisi hemen başlamasa da ilaca YBÜ'de başlanabilir. Siklosporin ve siklofosfamid ciddi yan etki profilleri göz önüne alındığında son olarak düşünülmelidir (25). Rituksimab, transmembran antijeni CD20'ye bağlanan monoklonal bir antikordur ve B-lenfositlerin tükenmesine yol açar. Bazı lenfomalar ve romatoid artritli bazı hastaların tedavisi için onaylanmıştır (18). Bununla birlikte, çoklu küçük kontrolsüz çalışmalarda ve olgu sunumlarında refrakter MG tedavisinde başarıyla uygulanmıştır (25, 26). Rituksimab özellikle MuSK antikoru pozitif MG hastalarının tedavisinde faydalıdır (26).

MG'de yakın zamanlarda bir kompleman inhibitörü olan ekulizumab tedavi onay almıştır (24). Umut vadeden başka bir ajan IgG Fc reseptörüne bağlanan efgartigimoddur (24). Ekulizumab ve efgartigimodun YBÜ ortamında rolü şu an için belirsizdir (24).

Gebelik sırasında pridostigmin ve prednizon veya prednizolon kullanımı güvenlidir (27). Güncel bilgilere göre azatioprin ve siklosporin güvenlidir, mikofenolat mofetil ve metotreksat teratojenik riskleri nedeniyle kontraendikedir. IVIg ve plazma değişimi gebelik sırasında kuvvetsizliğin artması durumunda kullanılabilir (27).

MG'nin timoma ile güçlü bir ilişkisi vardır. Timoma saptanan MG hastalarında timektominin faydaları açıktır. Timoması olmayan hastalarda gerçekleştirilen çoklu kontrollü çalışmalarda, özellikle jeneralize ve şiddetli MG hastalarında, timektomi sonrası remisyon oranının arttığı ve belirtilerin düzeldiği bildirilmiştir. Bu nedenle MG tedavisi için bir seçenek olarak önerilir (10). MuSK antikoru pozitif MG hastalarında, etkinlik bulunmadığı ve timik anormallik minimal olduğu veya hiç olmadığı için timektomi önerilmez (28). Timektomi, eğer yapılacaksa, erken evrede yapılmalıdır, fakat timektomi acil bir tedavi değildir. MG'de elektif timektomi endikasyonları için kılavuzlar yayınlanmıştır (28, 29).

Yaklaşan veya aşikâr miyastenik kriz için endişe duyulduğunda, hastanın solunum durumu yakından izlenmelidir. Guillain-Barre Sendromu (GBS) hastalarında olduğu gibi, zorlu vital kapasite (FVC), maksimal inspiratuvar basınç (MİP) ve maksimal ekspiratuar basınç (MEP) yakından izlenmelidir ve entübasyonu yönlendirmesi için deliller kısıtlı olmakla birlikte daha önce açıklanan eşik değerler kullanılmalıdır. Bununla birlikte, güçsüzlüğün dalgalı seyri göz önüne alındığında, klinisyenler, solunum yönetimi için bu parametrelere güvenirken dikkatli olmalıdır. Ayrıca salgıları idare edememeye yol açan belirgin bulbar bulgular entübasyon için bir endikasyondur.

NIV, retrospektif farklı çalışmalarda hastaların entübasyon sıklığı ve ventilatör yardımının süresi üzerinde olumlu etkiler göstermiştir (9, 30, 31). MG'ye bağlı solunum yetmezliği durumunda, NIV solunum desteği ile gerekli havalandırmayı sağlayarak krizi sınırlandırabilir veya önleyebilir. Literatür NIV'in uygun hastalara yapıldığında plazma değişimi gibi hızlı etkili uygulamaların etkisi çıkana kadar yeterli süreyi sağlayabileceğini göstermektedir. Diğer yandan, entübasyon, genellikle NIV'den daha fazla ilaç gerektirir (sedatifler gibi) ve ventilatör ilişkili pnömoni riskini artırarak uzamış MV ve YBÜ süresine neden olabilir. NIV denemesi için uygun hastaların seçimi başarı için çok önemlidir (31). Miyastenik kriz tetikleyicisi olarak pnömoni dışlanan, ilk MG tanısını kriz sırasında alan ve krizden önce düşük MGFA sınıfına sahip hastalara (< Sınıf III) NIV denemesi uygun görünmektedir (9). Buna karşılık, krizden önce daha yüksek MGFA sınıfına sahip, şiddetli disfajisi olan, koruyucu refleksleri olmayan ve NIV maskesini tolere edemeyen hastalar erken entübe edilmelidir (9). Entübasyon gerekli ise, rokuronyum bromid gibi nondepolarizan ajanların, 1 mg/kg yerine 0.5 mg/kg benzeri düşük dozlarda uygulanması önemlidir (32). Hastaların çoğunda 1 haftadan daha uzun süreli entübasyon gerekir (33). Entübasyon endikasyonları şiddetli hiperkapni, hipoksi, lobar atelektazi olması ve BiPAP'ın (bilevel pozitif hava yolu basıncı) kontraendike olmasıdır. Ekstübasyon başarısızlığı sık değildir (34). Son dekatta miyastenik kriz nedenli mortalite oranı, YBÜ tedavisi ile %50'den %5 düzeylerine düşmüştür (35). Erken fizik tedavi, sık döndürme, uygun derin ven trombozu ve gastrik ülser proflaksisini içeren üst düzey destekleyici YBÜ bakımı, iyi sonuç almak için kritik öneme sahiptir.

Prognoz

Miyastenik krizli hastalarda ölüm oranı %5 ila %19 olarak tahmin edilmektedir (9, 36). Miyastenik krizde MV'ye ihtiyaç duyan hastalarda yapılan büyük bir çalışmada, en sık ölüm nedeni olarak sepsise ikincil çoklu organ yetmezliği bulunmuştur (9). Bu çalışmada, MV'ye ihtiyaç duyan hastaların yaklaşık %20'sinin, taburculuk sırasında hala solunum desteğine ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Uzamış MV için yaş, pnömoni gibi komorbiditeler, yüksek hastalık yükü ve geç başlangıçlı MG risk faktörleridir (9, 21). Başka bir çalışmada entübasyon öncesi yüksek karbondioksit (CO_2) düzeyi, engellilik ve ölümle ilişkili bulunmuştur (36) Ekstübasyon başarısını tahmin etmek dalgalanan belirtiler nedeniyle zor olabilir, başarısızlık %40'a kadar yükselebilir (30). Bununla birlikte, öksürük gücü ve >40 cmH_2O MEP, prognozun iyi olacağını tahmin etmeye yardımcı olabilir (30). NIV, ekstübasyondan sonra öksürüğü olan hastaları desteklemede yardımcı olabilir, ancak NIV'ın rolü bu hasta popülasyonunda net olarak tanımlanmamıştır (30). Hastaneye yatan hastaların %80 kadarı 12 ayda iyi bir fonksiyonel sonuca sahip olacaktır (36).

BOTULİZM

Botulizm, clostridium botulinum (C. Botulinum) tarafından üretilen nörotoksinin periferik sinir terminallerinde asetilkolin salınımını bloke etmesi ile oluşan hayatı tehdit eden akut paralitik bir hastalıktır.

Patofizyoloji

Botulizm, C. Botulinum tarafından üretilen nörotoksinin, nadiren de yakın suşların (C. baratii ve C. butyricum) neden olduğu bir hastalıktır (37). C. botulinum spor oluşturan, zorunlu anaerob, gram pozitif bir basildir ve bol miktarda toprakta ve sudaki tortularda bulunur. Bu organizmaların oluşturduğu sporlar kaynatma ve diğer pişirme uygulamalarının yanı sıra, doğal olarak oluşan koşulların çoğunda süresiz hayatta kalabilir. Üretilen nörotoksinin antijenisitesi ile farklılaşan yedi tip nörotoksin vardır (A, B, C, D, E, F ve G). A, B ve E tipleri insanların hastalanmasında en sık suçlanan tiplerdir (38). Toksin tip A, en şiddetli klinik sendroma yol açar ve MV gerektiren çoğu hastada görülen tiptir (39).

150 kDa'lık bir protein olan Botulinum nörotoksini bilinen en potent toksindir. Botulinum nörotoksini yutma yoluyla, kolonize olduğu yara veya bağırsaktan emilerek, inhalasyon yoluyla (biyolojik silah olarak kullanılabilir) (40) veya enjeksiyonla (madde kullanımı veya iatrojenik olabilir) vasküler dolaşıma girer, nöromüsküler bileşkede presinaptik hücre membranındaki reseptörlere bağlanır. Nörotoksinin 50 kDa hafif zinciri, endositoz yoluyla nöronal hücre zarını geçer. Akson terminali içinde, botulinum nörotoksini SNAP-25, sintaksin ve sinaptobrevini içeren sinaptik füzyon kompleksinin üç farklı bileşenine bölünmesi yoluyla ekzositozu önleyerek bir protez görevi görür (41). Bu proteolitik aktivite yoluyla, botulinum toksini veziküllerden sinaptik boşluğa, özellikle asetilkolin olmak üzere nörotransmitter salınımını önler. Bütün toksin tipleri, nöromüsküler kavşakta benzer farmakolojik mekanizmalarla kranyal sinir felçleri, ardından aşağı doğru inen değişken şiddette simetrik flask paralizinin olduğu benzer bir klinik sendrom yapar (39, 42).

İnsanlarda merkezi sinir sistemine direk etkileri belgelenmemiş olmakla birlikte botulinum toksini tetanoz toksinine benzer şekilde aksonal olarak merkezi sinir sistemine taşınabilir (43). İyileşme, haftalar veya aylar içinde, yeni sinir terminallerinin filizlenmesinden sonra ortaya çıkar (37).

Klinik

Botulizm tipik olarak, kranyal sinir felcini bilateral, simetrik, desendan flask tip paralizinin takip ettiği, proksimal kasların distalden önce etkilendiği, solunum yetmezliğine ve ölüme ilerleyebilen bir hastalıktır. Felcin kapsamı ve şiddeti toksin dozu ile orantılıdır. Her ne kadar pitoz, oküler kas felci, vokal kord paralizisinden kaynaklanan ses değişiklikleri ve iskelet kası felcinden kaynaklanan yürüme bozukluğu, uyuşturucu veya alkol intoksikasyonu belirtileri veya başka bir durum kaynaklı mental durum değişiklikleri ile karıştırılabilse de, botulizmli hastalar uyanık ve oryante olurlar; nadiren duyu defisitleri vardır ve nadiren ağrı bildirirler (37).

Botulizmli hastalarda en sık bildirilen belirtiler yutma güçlüğü, bulanık görme, dizartri, konuşma güçlüğü, boğuk ses, ağız kuruluğu, nefes darlığı, çift görme, bulantı, kusma ve konstipasyondur (39, 42). En yaygın görülen bulgular ise desendan felç, pitoz ve oftalmoplejidir (39, 42).

Botulizm belirti ve bulguları, saatler veya günler içinde ortaya çıkar. Toksinin inhalasyon yoluyla alınması halinde belirtilerin 6 saat içinde çıkması beklenir. Başlangıçta, minör görme değişiklikleri veya (gıda kaynaklı botulizmi olan hastalarda) bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık gibi sübjektif belirtiler görülürken, ardından ilerleyici kraniyal sinir felçleri ve en son olarak da desendan bilateral flask tip paralizileri görülür. Desendan felç ilk başvuru bulgusu olabilir. Botulizm değişik klinik tablolar halinde ortaya çıkabilir. Bazı hastalarda sadece pitoz veya hafif kraniyal sinir bulguları, bazı hastalarda desendan bilateral flask paralizi, bazılarında ise solunum, ekstremite ve aksiyal kaslarda güçsüzlük gelişebilir. Gıda kaynaklı botulizmi olan hastalarda diğer botulizm türlerine göre erken gastrointestinal belirtiler daha yaygındır (39, 42).

Botulizm tipik olarak simetrik nörolojik defisit yapmakla birlikte literatürde asimetrik nörolojik tutuluş gösteren olgular da bildirilmiştir (42, 44). Her ne kadar botulizmde reaktif olmayan pupillerin görülmesi beklense de, bu durum geniş bir hasta serisinde sadece %25 olguda bildirilmiştir (42). Ateş, aşağı doğru inmeyen paralizi ve mental durum değişikliği gibi belirtiler, nadir olmakla birlikte, görülebilir. Botulizm tipik olarak ekstremitelerin proksimalini distalden önce etkiler; bununla birlikte, kas kuvvetlerinin eşit olduğu ya da distalin daha güçsüz olduğu olgular da bildirilmiştir (42).

Solunum yetmezliği, nadiren botulizmin başlangıç belirtisi olsa da hastalık seyri sırasında solunum yetmezliğinin gelişmesi beklenir (40, 45). Botulizmli hastalarda aspirasyonu önleyen ve üst solunum yolunu koruyan kasların ve solunum kaslarının etkilenmesi solunum yetmezliğine neden olabilir. 402 botulizm hastasının incelendiği bir derlemede, 169 hastada (%42) hastaneye başvuru sırasında solunum sıkıntısı izlenmiş, 184 hastanın (%46) entübasyon ve MV gereksinimi olduğu bildirilmiştir (39). Solunum tutulumu olan hastaların yaklaşık üçte ikisinin hastaneye kabul edildiğinde hastalığın < 48 saat olduğu, entübasyon gereken hastaların %87'sinin entübasyon gereksiniminin hastaneye yatışının ilk 2 gününde olduğu bildirilmiştir (39).

Botulizm belirti ve bulgularının geniş bir spektrumunda olması, yanlış tanı konmasına ve tanının gecikmesine neden olmaktadır. Yakın tarihli derleme ve olgu serilerinde, botulizmin en sık MG ve GBS olarak yanlış teşhis edildiği bildirilmiştir (39, 42). Bunun olası nedeni, botulizmin benzer belirti ve bulgulara sahip hastalıklara kıyasla daha nadir görülmesidir. Ayrıca, kapsamlı nörolojik muayene yapılmaması ve tipik nörolojik bulguların saptanmasındaki başarısızlık, botulizmin akla gelme olasılığını azaltabilir (46). Tedavi edilmemesi halinde botulizmin mortalitesi %40-50'dir (41).

Tanı ve Takip

Botulizm tanısı genellikle kliniktir. Öyküde risk faktörleri sorgulanmalıdır. Yara botulizmi için enjeksiyon (özellikle eroin) (47), gıda kaynaklı botulizm için konserve tüketimi (48) sorulmalıdır. Rutin laboratuvar testleri, beyin omurilik sıvısı incelemesi ve beyin görüntülemesi botulizmli hastalarda tipik olarak normaldir, fakat ayırıcı tanıları dışlamak için yapılabilir. MG tanısında kullanılan Tensilon (edrofonyum) testi botulizm hastalarında genellikle negatiftir, fakat minimal yanıtlar bildirilmiştir (49). Elektrofizyolojik çalışmalar botulizmi, MG ve GBS gibi diğer nöromusküler hastalıklardan ayırmaya yardımcı olabilir. Ardışık sinir uyarımında düşük frekanslarda dekremantal, yüksek frekanslarda inkremental yanıt elde edilir. Tek lif EMG'de kavşak patolojisi ile uyumlu bulgular vardır.

Botulizm şüphesi olan hastalarda planlama ve başlangıç tedavisi klinik bulgulara dayanmalıdır. Botulinum antitoksini, botulizm için tek spesifik tedavidir ve mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Tanıyı laboratuvarda doğrulamak birkaç gün sürebilir ve sonuçları beklerken antitoksin verilmesinin gecikmesi hastanın durumunu kötüleştirebilir (47, 50).

Botulizm tanısı semptomatik bir hastada serum, gayta veya gastrik sıvıda, gayta veya yara kültüründe veya tüketilen yiyecekte botulinum nörotoksini saptanarak doğrulanmalıdır (37). Toksin seviyesi giderek azaldığı için örnek en kısa sürede alınmalı, buzdolabı ısısında (2°C–8°C) tutulmalı ve transport edilmelidir. Serum örneği tedavi başlanmadan önce alınmalıdır, çünkü tedavi botulinum toksinini nötralize eder ve test sonucu yanlış çıkabilir (37). Tedavi sonrası toksin serumda nötralize olmuş olsa da Clostridium organizmaları gaytada hala olabilir (37).

Progresyon açısından nörolojik, respiratuar ve otonomik bulgular takip edilmelidir. Spirometri, end tidal CO_2 takibi, kan gazı analizi respiratuvar tutulum açısından objektif bilgi sağlar. Eğer spirometri kullanılamıyorsa sniff nazal inspiratuvar basınç testi ve özellikle MG'de kullanılan tek nefeste sayı sayma testi kullanılabilir (37). Paralizi, solunum sıkıntısı ile ilişkili tipik bulguları değiştirebilir. Örneğin fasyal paralizi solunum yetmezliğinden kaynaklanan sıkıntılı ifadeyi ve burun kanatlarının genişlemesini önleyebilir, diyafram paralizisi karnın inspirasyon sırasında içeri doğru hareket ettiği paradoksal karın hareketine neden olabilir (51).

Botulinum nörotoksini, parasempatik sinir sisteminde ACh'in postganglionik salınımının bozulması ile ortaya çıkan disotonomi bulgularına (örn., ağız kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon ve ortostatik hipotansiyon) neden olur. Disotonomi bulguları, genellikle toksin B sonrası görülür (52). Hastalarda otonomik tutulum açısından kardiyak ritm monitörizasyonu ve sık kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Üriner retansiyon, konstipasyon veya ileus, ağız kuruluğu ve göz kuruluğu takip edilmelidir (37).

Tedavi

Tedavi, botulinum antitoksini, destek tedavi ve gerekli hastalarda entübasyon ve MV'yi içerir. Botulinum antitoksininin zamanında uygulanması, paralizinin yaygınlığını ve şiddetini hafifletir. Solunum yetmezliğine ilerlemenin önlenmesi, YBÜ'de yatış süresinin ve mortalitenin azalmasında etkilidir (53, 54). At türevi bir antikor preparatı olan antitoksin, kan dolaşımındaki henüz sinaptik reseptörlere geri dönüşümsüz olarak bağlanmamış botulinum toksinini bağlar ve nötralize eder; ortaya çıkan antitoksin-toksin kompleksi dolaşımdan temizlenir (53). Antitoksine bağlı alerjik reaksiyon ve anaflaksi (< %2) görülebilir (53).

Botulinum antitoksini, başlangıç süresinden bağımsız olarak, belirti ve bulguları ilerleyen ve botulizm şüphesi olan hastalara verilmelidir. Belirti ve bulguları ilerlemeyen, yakınma başlangıcın–

dan itibaren 7 gün geçen hastaların antitoksinden yararlanma olasılığı düşüktür. Antitoksin uygulamasından 1 gün sonra nörolojik bulgular ilerliyor ise, diğer tanılar düşünülmelidir (37). Botulinum antitoksini gebelerde uygulanabilir (55).

Antimikrobiyaller botulizm tedavisinde herhangi bir fayda sağlamamaktadır (54). Aminoglikozidler, magnezyum, klindamisin, tetrasiklin ve kalsiyum botulizm hastalarına dikkatli bir değerlendirmeden sonra ve uygun izleme ile uygulanmalıdır (37).

Anaerobik bir yarada klostridiyal kolonizasyonun neden olduğu yara botulizminde genellikle debridman uygulanır (37).

Başka nöromusküler hastalıkların tedavisinde kullanılan guanidin ve 3,4-diaminopüridin gibi kolinerjik agonistler, asetilkolin salınımını uyarmak için kullanılmıştır (37). Bugüne kadar botulinum antitoksini dışında herhangi bir spesifik tedavinin etkin olduğunu gösterir kanıt yoktur (54).

GUİLLAİN-BARRE SENDROMU

Guillain-Barre sendromu (GBS), akut başlangıçlı, monofazik, hızlı ilerleyen, simetrik, aşağıdan yukarı doğru ilerleyen flask paralizi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. GBS insidansı, yılda 100.000'de 0.4 ila 3.25 arasında değişmektedir (56).

Patofizyoloji

GBS, farklı varyantları olan immün aracılı poliradikülonöropatidir. Primer fenotipik varyantlar, demiyelinizan varyant, aksonal varyant ve aksonal komponentin eşlik ettiği demiyelinizan varyanttır (57). Bu varyantlar, akut inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati (AİDP), akut motor aksonal nöropati (AMAN), akut motor-duyusal aksonal nöropati (AMSAN) ve Miller Fisher Sendromu (MFS) gibi farklı şekilde adlandırılırlar. GBS'nin bütün alt tipleri antikor ilişkili olmakla birlikte, AİDP'de henüz belirgin olarak tanımlanmış antijen veya antikor yoktur. İnflamasyon, kompleman aktivasyonu ve miyelin yıkımı sürecin immün aracılı olduğu hipotezini destekler. AMAN'da, birincil antijen hedefleri nöronal membran gangliozidleridir (özellikle aksonun kendisindeki GM1, GD1a ve GQ1b). Bu doğrudan aksonal hasara yol açar, aksonun rejenerasyonu yavaş ve çoğu zaman eksiktir. Aksine, remyelinizasyon süreci daha etkin gerçekleşebilir. Bu nedenle, AMAN formu AİDP'den daha kötü sonuçlar ve daha uzun iyileşme süreleri ile ilişkilidir.

Hastalık en sık bir enfeksiyon tarafından tetiklenir. Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, herpes simpleks virüsleri, mikoplazma, influenza ve Campylobacter jejuni (C. jejuni) dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyöz ajanlar suçlanmıştır (57). Zika virüsü son zamanlarda birkaç ülkede artan GBS insidansı ile ilişkilendirilmiştir (58). Şiddetli akut solunum yolu sendromu (SARS-CoV-2) ile de ilişkilendirilen olgular bildirilmiştir (59). C. jejuni'nin lipopolisakkaritlerinin üzerinde bulunan glikan ile nöronal membran gangliozidleri GM1 ve GD1a arasındaki önemli moleküler benzerlik, C. jejuni'nin GBS'yi, özellikle AMAN varyantını, tetiklemesine neden olur (57). İmmünizasyon ve böbrek nakli de GBS ile ilişkilendirilmiştir (57). Semple kuduz aşısı ve özellikle 1976 H1N1 influenza A aşısı sonrası GBS olgularında artış olduğu bildirilse de, daha yeni çalışmalar, influenza A aşısı sonrası GBS olgularındaki olası minimal artışın, influenza A enfeksiyonu sonrası GBS gelişme riskine kıyasla anlamlı düşük olduğunu göstermektedir (60). Spesifik nöronal membran gangliozidi GQ1b, GBS'nin MFS varyantındaki hedeftir. GBS ile yakın zamanda yapılan cerrahi arasında da ilişki var gibi görünmektedir, ancak mekanizma belirsizdir (61).

Klinik

GBS'nin ana klinik özellikleri güçsüzlük ve arefleksidir, sıklıkla bir enfeksiyon veya başka bir immün uyarıdan sonra gelişir. Ayaklarda ve ellerde disestezi genellikle ilk belirti olarak ortaya çıkar. Güçsüzlük, proksimal bacaklarda başlama eğilimindedir, yukarı doğru ilerleyen paternde günler içinde hızla ilerler ve kolları, diyaframı ve kraniyal sinirleri etkiler. Hastalar sıklıkla merdiven çıkma ve sandalyeden kalkmada güçlük tanımlar. Ağrı, güçsüzlük gelişmeden önce olabilir ve genellikle sırt, kalça ve uyluklarda tanımlanır. Ağrı genellikle zonklayıcı veya yanıcı olarak tanımlanır ve kramp hissi olarak da tanımlanabilir.

Nörolojik muayenede ekstremitelerde simetrik güç kaybı, erken dönemde korunabilmekle birlikte reflekslerde azalma veya kayıp ve objektif duyusal bulgular görülür. Kranial sinirlerin etkilenmesine bağlı güçsüzlük esas olarak yüz ve orofaringeal kasları etkiler. Oftalmoparezi, genellikle MFS varyantı ile ilişkili nadir bir bulgudur. Hastalık monofaziktir ve tipik olarak maksimum zayıflığa, nörolojik belirtilerin başlangıcından 2 hafta içinde ulaşılır. Belirtilerin 4 haftadan sonra ilerlemesi olası değildir; bu noktada ilerleme kronik inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati (CIDP) gibi başka bir tanı için şüphe yaratmalıdır. Olguların %20 ila %30'unda güçsüzlüğün ilerlemesi MV gerektiren solunum yetmezliğine yol açar (62). Otonomik disfonksiyon GBS'de yaygındır, büyük bir çalışmada MV gereken hastalarda artan bir insidans ile hastaların %38'inde görülmüştür (63). En sık görülen belirtiler hipertansiyon, hipotansiyon, ateş, ileus, taşikardi ve bradikardidir. Kuadriparezi, bulbar ve boyun fleksör güçsüzlüğü ve solunum yetmezliği gibi bulgularla hastalığı daha şiddetli olan hastalarda disotonomi ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

GBS'nin klasik klinik tablosu dışında en yaygın görülen klinik varyant MFS'dir. Fasyal güçsüzlük dahil kranyal sinir disfonksiyonu, okülomotor güçsüzlük ve bulbar belirtiler yanında hastalarda ataksi, duyusal bulgular ve disotonomi de olabilir. Bu varyant ekstremiteleri etkileyebilecek şekilde ilerleyebilir (MFS-GBS overlap sendromu) ve GBS'nin klasik formları gibi tipik bir seyri olabilir. Saf MFS'li hastaların MV'ye ihtiyaç duyma olasılığı daha düşüktür; bununla birlikte, MFS-GBS overlap sendromu GBS'nin tipik formlarından daha erken MV gerektirebilir (64). MFS ile ilişkili olan anti-GQ1b antikorlarının beyin sapında ve oküler motor sinirlerde bulunması belirti ve bulguları açıklar. GBS'nin faringealbrakiyal ve paraparetik varyantları da mevcuttur, bunlar için hedef antijenler henüz bilinmemektedir.

GBS'de solunum yetmezliği olan hastalar, karın duvarının inspirasyonda içeri doğru hareket ettiği paradoksal bir solunum paterni sergileyebilirler. Bunun nedeni diyafram güçsüzlüğü olduğunda, karın kaslarının inspirasyon sırasında göğüsün genişlemesine yardımcı olmak için kasılmasıdır (65).

Tanı

GBS tanısı primer olarak öykü, klinik ve fizik muayeneye dayanır. Tanıyı destekleyen tetkikler BOS analizi, elektrofizyolojik testler ve antikor testidir. Pleositoz olmaksızın yüksek BOS proteini (albüminositolojik disosiasyon) GBS için karakteristiktir. BOS proteini erken dönemde (ilk 24 ila 48 saat) genellikle normaldir, ancak zaman içinde artması beklenir. Rutin laboratuvar çalışmaları genellikle normaldir. Hastalığın erken döneminde, gözlenen tek elektrofizyolojik anormallik F dalgalarında gecikme veya kayıptır (10).

GBS ile benzer şekilde ortaya çıkabilecek diğer durumlar MG, botulizm, Batı Nil virüsü, organofosfat zehirlenmesi, kene paralizisi, porfiri, transvers myelit, miyelopatinin diğer nedenleri ve vaskülitik nöropatilerdir (60, 66). BOS'ta lökositoz, başlangıçta ateş, duyu seviyesi, asimetri, kalıcı bağırsak ve mesane disfonksiyonu, ekstremite güçsüzlüğü olmaksızın solunum yetmezliği ve belirtilerin uzun süreli progresyonu alternatif bir tanı için şüphe uyandırmalıdır. Olası tanıları dışlamak için beyin ve spinal görüntüleme

gibi ek tetkikler yapılabilir. Spinal MRG'de sinir köklerinde kontrast tutulumu GBS için duyarlı ama özgül olmayan bir bulgudur (66).

Tedavi

Büyük çok merkezli kontrollü çalışmalar, GBS hastalarının tedavisinde plazma değişiminin faydasını göstermiştir (67). Tedavi en çok belirti başlangıcından sonraki 1 hafta içinde etkilidir. Toplam beş seans plazma değişimi standart tedavidir. Uzaklaştırılan toplam plazma miktarı genellikle yaklaşık 200-250 mL/kg arasındadır.

İki büyük çalışma IVIg'i plazma değişimi ile eş etkinlikte bulmuştur (10). Toplam 5 gün 0,4 g/kg/gün veya 2 gün 1 g/kg/gün şeklinde tedavi rejimleri vardır. IVIg'in plazma değişimine avantajları tedavinin kolay uygulanması ve özel ekipman veya personel gerektirmemesidir. IVIg ve plazma değişiminin kombinasyon tedavisi ek fayda sağlamaz (10).

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin kalite ölçüm standartlarına göre, GBS hastalarında hem plazma değişimi hem de IVIg tedavisi MV ihtiyacını ve hastanede yatış süresini azaltmaktadır (23). Başlangıç tedavisi olarak IVIg verilen klinik tablosu şiddetli hastalarda yeniden IVIg verilmesinin faydadan çok zarar yapabildiği gösterildiğinden bu yaklaşımdan kaçınılmalıdır (68). Kortikosteroidlerin GBS tedavisinde yeri yoktur.

Takip

GBS'de hastalık şiddeti ve progresyonu değişken, hastaların yönetimi komplekstir. GBS'li hastaların yaklaşık üçte biri ventilatör desteği için YBÜ'ye yatırılır (10). Solunum kasları dahil olmak üzere güç kaybının hızlı ilerlemesi, bulbar disfonksiyon ve bilateral yüz felci, otonomik disfonksiyon, aritmi ve bradikardi, medikal komplikasyonlar (örn. derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokardiyal enfarktüs, sepsis) GBS'li hastaların YBÜ'ye yatırılmasına neden olabilir (10).

GBS hastalarında ilk değerlendirmede solunum yetmezliğinin klinik belirtileri yardımcı olmakla birlikte, zorlu MİP, MEP ve vital kapasiteyi ölçen pulmoner fonksiyon testleri, hastalığın ilerlemesini izlemede çok faydalıdır. Kan gazı takibi de yapılabilir, ancak GBS ilişkili solunum yetmezliğinde hipoksi ve hiperkarbi geç gelişir. GBS hastalarında vital kapasitenin 20 mL/kg'ye, MİP'in <30 cm H20'ya , MEP'in <40 cm H20'ya düşmesi MV ihtiyacı ile ilişkilidir (57). Bu kriterlere uyan hastalarda MV geciktirilmemelidir. Erken entübasyon, pulmoner komplikasyonları en aza indirmek ve acil entübasyon riskinden kaçınmak için düşünülmelidir. Bununla birlikte, erken entübasyon yapılan ve konvansiyonel destekleyici yöntemlerle bakılan hastaların karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, pnömoni insidansı, hastanede kalış süresi, nörolojik skorlar, trakeostomi ihtiyacı, hastane içi ölüm veya ciddi advers olaylarda 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (69). Hastanın durumu düzeldiğinde ventilatörden ayırma düşünülmelidir. Ekstübasyon için vital kapasite >15 mL/kg, MİP – 30 cm H_2O'dan daha iyi olmalı ve yeterli oksijenasyon sağlanmış olmalıdır (57). Uzamış entübasyon hastalarında ekstübasyon direkt laringoskopik görüntüleme ile veya kaf testi sonrası düşünülmelidir. Hastaların çoğunun MV süresi uzamış olduğundan trakeostomiye ihtiyacı olacaktır (70). Erken dönemde motor yanıtların olmaması ve yaygın fibrilasyonlar uzamış entübasyonun habercisidir (10). YBÜ'ye kabulde ve tedavi sonunda ayak fleksiyonunda güçsüzlük ve entübasyondan 1 hafta sonra kol kaldırmada güçsüzlük olması uzamış MV'yi öngörmeyi sağlar (70). Pulmoner fonksiyon skoru da uzamış entübasyon ve trakeostominin öngörücüsüdür (10). Pulmoner fonksiyon skoru, vital kapasite, MİP ve MEP'in toplamıdır. Uzamış entübasyon beklenen hastalarda trakeostominin erken açılması mantıklı olabilir.

Otonomik disfonksiyon şiddetli GBS hastalarında yüksek mortalite ile ilişkilidir (10). Labil kan basıncı olan hastalar monitörizasyon için YBÜ'de takip edilmelidir. Şiddetli hipertansiyon kardiyak komplikasyonlara ve posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gibi nörolojik komplikasyonlara neden olabilir (63). Şiddetli bradikardisi olan hastalarda geçici kalp pili yerleştirilmesi gerekebilir. Hipotansif hastalara erken dönemde iv sıvı başlanmalıdır. Sıvıya refrakter hipotansiyon varsa, vazopressör gerekebilir. Hastalar postüral hipotansiyon açısından değerlendirilmelidir. Endotrakeal aspirasyona bağlı gelişebilecek kardiyak aritmilere karşı dikkatli olunmalıdır (10). Hastalarda ayrıca uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu gelişebilir (63).

GBS hastalarına sık döndürme ve pozisyon verme, derin ven trombozu proflaksisi, kompresyon cihazları, yeterli nütrisyon, stres ülseri proflaksisi, erken mobilizasyon, fizik tedavi ve rehabilitasyon, ağrı yönetimi, barsak ve mesane kontrol takibi ve psikososyal destek dahil üst düzey yoğun bakım hizmeti verilmelidir (65).

Prognoz

GBS hastalarının çoğunun haftalar veya aylar içinde iyileşmesi beklenir. GBS'li hastaların %80'inden fazlası, 6. ayda ambulasyon kabiliyeti kazanacak kadar iyileşir (62). MV'deki hastaların çoğu GBS başlangıcından sonraki ilk 2 yıl içinde bağımsız olarak yürüyebilir. Genel ölüm oranı %2.4 ile %6.4 arasında değişmektedir (10). MV'deki hastalar %15 ila %30 arasında daha yüksek ölüm oranına sahiptir (57). Yakın dönemdeki çalışmalarda disotonomisi olan hastalarda ölüm oranı %6 saptanmıştır (63). Mortalite pnömoni, pulmoner emboli, akut solunum sıkıntısı sendromu, enfeksiyon, otonomik tutuluma bağlı kardiyak nedenlerden kaynaklanır.

MALİGN HİPERTERMİ

Malign hipertermi (MH), potent inhalasyon ajanları (halotan, izofluran, sevofluran, desfluran gibi), depolarizan kas gevşetici süksinilkolin ve nadiren şiddetli egzersiz ve ısı gibi stres etkenlerine karşı hipermetabolik yanıtın görüldüğü, ender görülen otozomal dominant farmakogenetik bir bozukluktur. MH'ye neden olan mutasyonlarla kesin olarak ilişkilendirilmiş iki gen; RYR1 (ryanodin reseptör-1) ve CACNA1S'dir (kalsiyum voltaj kapılı kanal subunit alfa 1S). Sıklıkla, 19. Kromozomda (19q13.1) yer alan RYR1 gen mutasyonu MH'ye neden olurken, CACNA1S gen mutasyonu daha nadir görülmektedir (71).

Bir bireyin MH'ye yatkın olup olmadığı, anestezikler gibi tetikleyici faktörlere maruz kalmadan veya özel tanısal testler yapılmadan saptanamaz. Anahtar tanısal özellikler, dakika ventilasyondaki artışa rağmen end-tidal CO_2 konsantrasyonundaki yükseklik, kaslarda rijidite ve rabdomiyoliz, hipertermi, taşikardi, asidoz ve hiperkalemidir. Kaslarda güçsüzlük ile karakterize konjenital bir miyopati olan "Central core" miyopati hastalarının çoğu MH'ye duyarlıdır. Ayrıca "Multi-Minicore" miyopati, santral nükleer miyopati ve King-Denborough sendromu da MH epizodlarına yatkınlık yaratır (71).

Epidemiyoloji

MH ile ilişkili genetik anormalliklerin prevalansı 1:400 olarak bildirilmiştir. MH nadir görülür, tetikleyici olmayan intravenöz anesteziklerin artan kullanımı, süksinilkolinden kaçınılması gibi modern anestezi teknikleri ile daha nadir hale gelmiştir. Malign hiperterminin genel anestezi ile görülme sıklığı 1:10.000 ile 1:250.000 arasındadır (71). MH erkeklerde kadınlardan daha fazla görülür (2:1) (72).

Patofizyoloji

MH'nin altında yatan mekanizma iskelet kası sarkoplazmik retikulum kanalının (RYR1) tetikleyicilere yanıtı ile sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı, kalsiyum iyonlarındaki artış sonucu eksitasyon-kontraksiyon birlikteliğindeki bozulmadır (73). Bu durum kas hücrelerinde yıkıma yol açan potansiyel ölümcül hipermetabolik kriz olarak kendini gösterir ve hiperkalemi, asidoz, artmış serum kreatin kinaz (CK) konsantrasyonu ve miyoglobinüri ile sonuçlanır (72, 74). MH belirti ve bulgularının artmış intraselüler kalsiyum salınımı ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (75).

MH komplikasyonları asidoz ve hiperkalemiden kaynaklanan kardiyak aritmi ve kardiyak arrest, renal yetmezlik, kompartman sendromu, dissemine intravasküler koagulasyon, pulmoner ödem ve santral sinir sistemi hasarıdır (73, 74).

Klinik

MH'nin erken belirtilerinin hızlıca tanınıp uygun tedavinin hemen başlanması başarılı tedavi için şarttır, çünkü geç bulguların ortaya çıkması halinde prognoz daha kötüdür.

Klinik bulgular (76):

- Erken bulgular:
  - Metabolik bulgular
    - Uygun olmayan şekilde yükselmiş CO_2 (kapnografide yükselmiş end-tidal CO_2, spontan solunum yapıyorsa takipne)
    - Artan O_2 tüketimi
    - Mikst metabolik ve respiratuar asidoz
    - Aşırı terleme
    - Deride beneklenme
  - Kardiyovasküler bulgular
    - Uygunsuz taşikardi
    - Kardiyak aritmiler (özellikle ektopik ventriküler atımlar ve ventriküler bigemini)
    - Stabil olmayan arter basıncı
  - Kas bulguları
    - Süksinilkolin kullanılmışsa masseter spazmı
    - Jeneralize kas rijiditesi
- Geç bulgular:
  - Hiperkalemi
  - Vücut kor sıcaklığında hızlı artış
  - Aşırı yüksek kan kreatin fosfokinaz seviyeleri
  - Aşırı yüksek kan miyoglobin seviyeleri
  - Miyoglobinüriye bağlı koyu renkli idrar
  - Şiddetli kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest
  - Yaygın damar içi pıhtılaşma

Tanı

MH tanısı klinik ve laboratuvar sonuçlarına dayanmaktadır. Potansiyel olarak MH geliştirme riski artmış hastalar için iki tanısal yaklaşım vardır (73). Bunlar moleküler genetik inceleme ve ex vivo kas kontraksiyon testi (kafein-halotan kontraksiyon testi olarak da bilinir) ve in vitro kontraksiyon testidir. Kontraksiyon testi, kafein ve halotana karşı iskelet kası liflerinin kontraksiyon yanıtını ölçer ve MH'ye yatkınlığı ölçmede 'altın standart' olarak kabul edilir. Genetik inceleme MH'ye yatkınlığı değerlendirmede alternatif test olarak görünmektedir. Her ikisi de şimdilik ülkemizde bulunmamaktadır.

Tedavi-Yönetim

Güçlü inhalasyon ajanları durdurmalı ve daha önce uygulanmış ise süksinilkolin tekrarlanmamalıdır. End tidal CO_2'i düşürmek için dakika volüm artırılmalıdır. MH tedavisinde spesifik olarak kullanılan tek ilaç dantrolendir. Dantrolen 2.5 mg/kg başlangıç dozunda verilmeli, asidoz, ateş ve kas sertliği düzelene kadar her 10-15 dakikada bir tekrarlanmalıdır. 41.5 °C'de doku tahribatı meydana gelir. Hipertermi için soğutma önlemlerine başlanmalıdır. 4 °C'de intravenöz normal salin ve tüm açık alanlara buz paketleri uygulanmalıdır, gerektiğinde daha agresif önlemler alınabilir. 38.5 °C'de soğutma önlemleri durdurulmalıdır. Eğer varsa aritmiler tedavi edilmelidir. Amiodaron ilk tercihtir, lignokain de kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokörleri kullanılmamalıdır. Kan gazı, elektrolit ve CK düzeylerine bakılmalı, miyoglobin için kan ve idrar tetkiki yapılmalıdır. Koagülasyon parametreleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. Hiperkalemi, eğer asidoz varsa bikarbonatla ve/veya glikoz ve insülin ile tedavi edilmelidir. Hiperkalemi kaynaklı hayatı tehdit eden aritmi 10-30 mg/kg intravenöz kalsiyum klorid ile tedavi edilmelidir. Aritmi, genellikle asidoz ve hiperkalemi tedavisine yanıt verir; eğer dirençli olursa standart antiaritmik ajanlar (örn. Amiodaron, erişkin için 150-300mg) kullanılabilir. MH hastalarında 24-48 saat boyunca, her 4-8 saatte bir 1 mg/kg dantrolene devam edilmelidir. Alteranatif olarak, yalnızca nüks durumlarında 2.5 mg/kg dantrolen bolus yapılabilir. İdrar çıkışının mannitol, furosemid ve sıvılar ile 2 mL/kg/saat olması sağlanmalıdır. Hastalar invaziv monitörizasyon ve devam eden MV ihtiyacı açısından değerlendirilmelidir. Hasta en az 24 saat YBÜ'de gözlenmelidir. Hasta ve ailesi kontraktür veya DNA testi için sevk edilmelidir (71).

Dantrolen dozu için bir üst limit yoktur, taşikardi ve hiperkarbiye göre titre edilmelidir (71). Bununla birlikte, eğer uygulanan dantrolen dozu 10 mg/kg'dan fazla olursa MH tanısı gözden geçirilmelidir. MH benzeri belirtilere yol açan olası diğer durumlar sepsis, nöroleptik malign sendrom, intrakranyal kanama ve baklofen geri çekilmesidir (74). MH'de mortalite oranı dantrolen kullanımı ile günümüzde %5-10'a düşmüştür (77).

KRİTİK HASTALIK NÖROPATİSİ VE MİYOPATİSİ

YBÜ'de edinilmiş, kritik hastalık dışında makul bir neden olmaksızın klinik olarak nöromusküler güçsüzlük gelişmesini tanımlamak için kullanılan geniş bir terimdir (78). Kritik hastalığı olan hastaların yaklaşık %40'ı bu güçsüzlüğü deneyimlemektedir (79). YBÜ'de en az 24 saattir tedavi edilen hastaların %11'inde, bu süre 7-10 güne uzadığında %24-55'inde YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük görülmektedir (80). Bu güçsüzlük sıklıkla ventilatörden ayrılamama olarak kendini gösterir, akut hastalık geçtikten sonra aylarca devam edebilir ve kötü prognozla ilişkilidir (81). YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğü tanımlamak için, patolojisine bağlı olarak, kritik hastalık nöropatisi, kritik hastalık miyopatisi ve kombinasyonu halinde kritik hastalık nöromiyopatisi gibi farklı terimler kullanılmaktadır.

Patofizyoloji

Patofizyolojisi çok faktörlüdür. Sepsis, uzamış MV, çoklu organ yetmezliği, sistemik inflamatuar yanıt sendromu, hiperglisemi, hiperosmolarite, parenteral beslenme, hipoalbuminemi, vazopressör veya aminoglikozid kullanımı, kortikosteroid kullanımı, renal replasman tedavisi, laktat yüksekliği, ileri yaş ve kadın cinsiyet kritik hastalık nöromiyopatisi ile ilişkilidir (82). Steroidlerin rolü konusundaki veriler çelişkilidir (83). Sonuç olarak sinirlerde, kaslarda veya her ikisinde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olan mikrodolaşım yetmezliği, sodyum kanallarının inaktivasyonu, katabolik durum, mitokondriyal disfonksiyon, oksidatif stres ve kullanmama atrofisi gibi mekanizmalar ileri sürülmektedir (65). Kritik hastalık nöropatisi demyelinizasyon olmaksızın aksonal polinöropatidir, tam mekanizma bilinmemekle birlikte muhtemelen aksonun mikrodolaşım yetmezliğine bağlı gelişir (83). Kritik hastalık miyopatisi kas nekrozu ile birlikte kasta kalın filamentlerin kaybı ile ilişkilidir (83). İki durum aynı risk faktörlerini ve muhtemelen

ortak bir mekanizmayı paylaştıklarından birlikte görülmeleri olasıdır.

Klinik

Klinik olarak, kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisini tespit etmek ve teşhis etmek zor olabilir. Kritik hastalığı olan hastalar ağır sedasyon altında olabilir. Genellikle ilk olarak hastalar ventilatörden ayrılamadığında düşünülür. Hem kritik hastalık miyopatisi hem de kritik hastalık nöropatisi simetrik proksimal güçsüzlüğe yol açar. Fasyal, oküler ve bulbar kaslar genellikle korunmuştur (84). Kritik hastalık miyopatisinde korunmuş olmaları daha muhtemel olmakla birlikte kas tonusu azalır, refleksler azalır veya elde edilemez. Duyusal bozukluk olsa da güçsüzlük kadar şiddetli değildir. Kritik hastalık nöropatisinde kranyal sinirler tipik olarak korunmuştur. Kritik hastalık miyopatisi bazen fasyal güçsüzlüğe neden olabilir, ancak nadiren ekstraoküler kasları etkiler. Ekstraoküler kasların tutulumu başka bir tanı düşündürmelidir. Serum CK düzeyi kritik hastalık nöropatisinde normaldir, kritik hastalık miyopatisinde normal veya artmış olabilir. Her iki süreçte de solunum kasları, özellikle diyafram tutulmuştur. Bu iki süreci elektrofizyolojik testlerin yardımı olmadan klinik olarak ayırmak zordur. İki patolojinin sıklıkla bir arada bulunması bu zorluğu artırmaktadır (65).

Amerikan Toraks Derneği kılavuzları, kas gücü değerlendirmesinde Medical Research Council (MRC) skalasını kullanmanın önemini vurgulamaktadır. Altı farklı bilateral kas grubu test edilip toplanarak toplam MRC skoru elde edilmelidir (78): (1) bilek ekstansiyonu, (2) dirsek fleksiyonu, (3) omuz abdüksiyonu, (4) ayak dorsifleksiyonu, (5) diz ekstansiyonu ve (6) kalça fleksiyonu. Toplam MRC puanının 48'den düşük olması YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük için tanısaldır. MRC ile kas gücünün değerlendirilemediği hastalarda dinamometre ile el kas gücününün değerlendirilmesi mümkündür (85).

Tanı

Klinisyen tanı için öncelikle güçsüzlük yapan alternatif tanıları, örneğin servikal miyelopati gibi santral nedenleri, MG, GBS, botulizm ve vaskülitik nöropati gibi nöromusküler hastalıkları dışlamalıdır (65). Her ne kadar tanı nörolojik muayene bulgularına dayandırılsa da elektrodiagnostik çalışmalar, özellikle koopere olmayan hastada tanı koymada yardımcı olur (84). Ancak, bunları YBÜ'de yatan hastaya uygulamanın zorlukları vardır. Elektriksel açıdan çok fazla cihazın çalıştığı ortam sinir iletim çalışmalarında ve iğne EMG işlemi sırasında artefakt oluşturabilir, periferik ödem ve hipotermi gibi hasta koşulları zorluk yaratabilir. Ayrıca mental durumu kötü hastaların incelemeye katılamayacak olmaları tam bir değerlendirme yapmayı sınırlayabilir. Çalışma sırasında oluşabilecek teknik hataları minimize etmek için, ekstremiteler sıcak tutulmalı, gereksiz makineler kapatılmalıdır (65).

Kritik hastalık nöropatisinde, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ve duyu sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdleri azalmıştır veya potansiyeller elde edilemez. Öte yandan sinir iletim hızları normal veya normalin alt sınırındadır, ardışık sinir uyarımında anormallik beklenmez. Kritik hastalık miyopatisinde, BKAP amplitüdleri azalabilir ve süresi uzayabilir, oysa DSAP normal kalır. Yoğun bakım yatışından 8 gün sonra elde edilen normal BKAP'ın yoğun bakımda edinilmiş güçsüzlüğü dışlamada yüksek öngörücü değeri olduğu öne sürülmüştür (86). İğne elektrod ile direk kas uyarımı miyopati-nöropati ayrımında yardımcı olabilir. İlk BKAP sinirin uyarılmasıyla elde edilir. İkinci BKAP iğnenin girişini takiben kasın direk uyarılması ile elde edilir. BKAP oranı 0.5'den küçük ise izole nöropati için tanısal iken, 0.5'den büyük olması miyopati veya kombine etyoloji için tanısaldır (10). Kas ve sinir etyolojisi arasında daha fazla ayrım yapabilmede motor ünite aksiyon potansiyellerinin (MUAP) ölçümü yardımcı olabilir (10). Miyopatide, kısa süreli, küçük amplitüdlü MUAP'lar tipiktir, ancak YBÜ'de yatan hastanın kooperasyon güçlüğü MUAP değerlendirmesini sınırlar. Tanı hakkında belirsizlik varsa veya başka bir miyopati şüphesi varsa kas biyopsisi yapılabilir. Biyopside kalın liflerin seçici kaybı ve kas nekrozu görülmesi kritik hastalık miyopatisi ile uyumludur. Kritik hastalık miyopatisinin, nöropatiye kıyasla prognozu daha iyidir.

Kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisinde benzer bulguların görülmesi, nörofizyolojik testlerin sınırlamaları ve bu iki durumun sıklıkla bir arada bulunması, miyopati-nöropati ayrımı yapılmasını zorlaştırabilir (87).

Tedavi

Kritik hastalık nöropati ve miyopatisine spesifik bir tedavi olmayıp, önleyici ve destekleyici bir yaklaşım söz konusudur. Erken mobilizasyon çok önemlidir. Erken parenteral beslenmeden kaçınmak ve sedasyonu en aza indirmek de nöromiyopatiyi önlemek için kullanılan stratejilerdir. Solunum yetmezliği ile aynı zamanda başlanan erken fizik tedavinin MV süresinin azalmasında ve direk eve taburcu edilen hastaların oranını artırmada faydalı olduğu gösterilmiştir (81). Erken fizyoterapi ile minimal sedasyon, olumlu sonuç ve daha kısa MV süresi ile ilişkilidir (88).

Hiperglisemi YBÜ'de kazanılmış güçsüzlük için önemli bir risk faktörüdür (89). Yoğun insülin tedavisinin kritik hastalık nöropati ve miyopati insidansını, MV süresini ve YBÜ'de yatış süresini azalttığı bildirilmiştir (90). Prospektif bir klinik çalışmada kritik hastalık nöropatisi oranları yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta (80 mg/dL ila 140 mg/dL) daha az sınırlayıcı tedavi uygulanan gruba (180 mg/dL ila 200 mg/dL) göre önemli ölçüde daha düşük saptanmıştır (%10'a karşı %45, P = .01) (91). MV süresi yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta daha az saptanmıştır (9.72 güne karşı 14.05 gün, P = .04). Büyük randomize kontrollü bir çalışmada, kan şekerinin agresif kontrolü ile azaldığı gösterilmiştir, fakat kan şekerinin benzer şekilde yoğun kontrolünün yapıldığı benzer çalışmalarda mortalitede artış görülmüştür (92). Bu çalışmalara dayanarak, YBÜ'de yoğun yerine orta derecede glikoz kontrolü önerilir.

Birkaç bildiri ve çalışmada, YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük ile nöromusküler blokör ajan (NMBA) kullanımı arasında nedensel bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (93). Nedensel bir ilişki makuldür, çünkü NMBA'lar muhtemelen kasta denervasyon atrofisine yol açan kasın fonksiyonel denervasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, sepsisin neden olduğu artan kapiller geçirgenlik, NMBA'ların periferik sinirler üzerinde doğrudan toksik etkisine izin verebilir (93). Bu nedenle bu ilaçların konservatif kullanımı önleyici bir önlem olarak savunulmaktadır. Ancak, NMBA kullanımı sonrası YBÜ'de güçsüzlük gelişen hastalarda çok sayıda farklı risk faktörünün de eş zamanlı bulunması (kortikosteroidlerin birlikte uygulanması, sedasyon, hastalık şiddetinin fazla olması, vb.) NMBA'ların doğrudan kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisi ile ilişkisinin sorgulanmasına yol açmaktadır (93). Steroidler de bu konuda benzer bir geçmişe sahiptir. Prospektif çalışmalar kortikosteroid kullanımını kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisine kesin olarak bağlayamamıştır (94). NMBA'ların ve steroidlerin kritik hastalarda konservatif kullanımına rağmen (azaltılmış dozlar ve uygulama süresi), NMBA-'lar ve steroidler ile kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisi arasında neden-sonuç ilişkisi kesin olarak kurulamamıştır (93).

Hayvan çalışmaları, dolaşımdaki ketonların koruyucu bir etkiye sahip olabileceğini öne sürmektedir, ancak bunu klinik bir stratejiye dönüştürmeden önce daha fazla araştırma gereklidir (95).

İmmünoglobulin infüzyonu kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisini önlemek için teorik olarak mümkün bir terapötik uygulama olsa da, 3 gün boyunca 0.25 g/kg/gün veya %1 insan albümin solüsyonunun kullanıldığı randomize bir klinik çalışmada tedavi etkisi bulunmamıştır (96).

YBÜ'de yatış boyunca elektriksel kas stimülasyonu kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisinin önlenmesinde faydalı olabilir, ancak bu konu daha fazla araştırma gerektirmektedir (97). Son olarak, beslenme müdahaleleri, antioksidan tedavi, testosteron ve büyüme hormonu kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisi tedavisinde ve önlenmesinde önerilmiştir, ancak veriler şu anda sınırlıdır (87).

Prognoz

YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğü olan hastalarda olmayanlara göre ölüm riski daha yüksektir (65). Yedi günden fazla MV uygulanan YBÜ hastaları ile ilgili bir çalışmada, YBÜ'de edinilmiş güçsüzlüğü olanlarda, benzer süredir MV'de olup güçsüzlük gelişmemiş olan hastalara göre mortalitenin ikiye katlandığı saptanmıştır (65). YBÜ'de edinilmiş tüm güçsüzlük türleri eşit değildir. Birkaç çalışmada, kritik hastalık miyopatisinde kritik hastalık nöropatisi ve kritik hastalık nöromiyopatisine göre prognozun önemli ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir. Kritik hastalık miyopatisi olan hastaların %80'inden fazlası yoğun bakım yatışlarını takip eden 6 ila 12 ay içinde tam iyileşme gösterebilirler (65). Kritik hastalık miyopatisi, nöropatisi ve nöromiyopatisinin tedavisi farklı olmamakla birlikte, iki patoloji arasında ayrım yapmak prognoz açısından önemli olabilir.

Kritik hastalık nöropatisi ve miyopatisi dışında YBÜ'de edinilmiş güçsüzlük tiplerine ek olarak YBÜ ortamında sinirlerin kompresyonu ve traksiyonundan kaynaklanan periferik sinir hasarı vardır. Özellikle, akut respiratuar distres sendromu olan hastalarda pron pozisyonun kullanılması, özellikle brakiyal pleksusta periferik sinir hasarına yol açabilir (98). Pron pozisyon COVID-19 tedavisinin temel basamaklarından biridir. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışı takiben sinir yaralanmaları olan hastalar üzerinde yapılan bir araştırmada, hasarlanmanın ulnar sinir, radyal sinir, siyatik sinir, brakiyal pleksus ve median sinirde olduğu gösterilmiştir (99). Her ne kadar pronlama muhtemelen bu nöropatilere katkıda bulunan bir faktör olsa da, virüs kaynaklı direk inflamasyon, damar tutulumu ve demiyelinizasyon gibi diğer faktörlerin de bu hastalıktan sonra görülen sinir hasarına katkıda bulunup bulunmadığının belirlenmesi için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak, femoral nöropati ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu (ECMO) takiben bir komplikasyon olarak tanımlanmış ve ECMO ile tedavi edilen COVID-19 hastaları nedeniyle daha sık hale gelmiştir (100).

AMYOTROFİK LATERAL SKLEROZ

ALS, beyin ve spinal korddaki motor nöronların geri dönüşümsüz kaybına bağlı ilerleyici kas güçsüzlüğü ve atrofisi, solunum ve yutma güçlüğü yaratan, kötü prognozlu nörodejeneratif bir hastalık olup, ortalama yaşam süresi 3 ila 5 yıldır (101). ALS'nin insidansı yaklaşık 100.000'de 0.6-3.8'dir ve ortalama 51-66 yaşlarında başlamaktadır (102).

Patofizyoloji

ALS'nin patogenezi çok faktörlü ve karmaşık görünmektedir ve kesin mekanizmalar hala bilinmemektedir. Glutamat aracılı eksitotoksisite ALS'ye yol açan ilgili bir moleküler mekanizma gibi görünmekle birlikte genetik ve moleküler birçok faktör patofizyolojik sürece dahil edilmiştir. ALS patogenezinde önemli rol oynayabilen çok sayıda gen mutasyonu saptanmıştır. Kromozom 9p21 üzerindeki C9ORF72, TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43)'ü kodlayan 1p36.22 kromozomundaki TARDBP ve 16. kromozom üzerindeki 'fused in sarcoma' (FUS) genlerindeki mutasyonlar RNA metabolizmasını bozarak hücre içi agregat oluşumuna yol açar (103). Bakır/çinko süperoksit dismutaz-1 (SOD1) geni artan oksidatif stres, hücre içi agregat oluşumu, nörofilament birikimi ve aksonal transport disfonksiyonu dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla nörodejenerasyona neden olabilir (103).

Klinik

İlk belirtiler genellikle yürüme güçlüğü, yazma güçlüğü, anahtar çevirmede veya kolu yukarı kaldırmada güçlük gibi şikayetlerle kendini gösteren ekstremite zayıflığıdır. Hastaların %80'i bu şekilde, %20'si dizartri ve disfaji gibi bulbar belirtilerle, nadir hasta grubu ise izole solunum yakınmaları ile başvurur. Vücudun farklı bölgelerinde fasikülasyonlar, kramplar ve kas atrofisi dikkati çeker. Ekstremite zayıflığı kademeli olarak ilerler, bu da hareketliliğin bozulmasına ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluklara neden olur. Progresif disfaji, yetersiz kalori alımı ve kilo kaybı ile sonuçlanır. Okülomotor ve sfinkter fonksiyonları genellikle etkilenmez (101). Çoğu hastada eforla nefes darlığı, ortopne ve sabah baş ağrıları ile kendini gösteren solunum yetmezliği gelişir. Hastaların çoğu, bulbar disfonksiyon ve solunum yetmezliğine bağlı pnömoni, aspirasyon veya hipoksi sonucunda belirtilerin başlangıcından 3-5 yıl sonra kaybedilir (101).

ALS'nin muayenede ayırt edici özelliği hem üst motor nöron (ÜMN) belirtileri (spastisite, hiperrefleksi) hem de alt motor nöron (AMN) belirtileri (flask güçsüzlük, fasikülasyonlar ve azalmış refleksler) göstermesidir. Güçsüzlüğün dağılımı, tek bir sinir dağılımına uymaz ve miyotomaldir. Refleksler ÜMN tutulumu durumunda artabilir, AMN tutulumu durumunda azalabilir. Atrofik ve zayıf bir ekstremitede korunmuş bir refleks, hem ÜMN hem de AMN tutulumunun göstergesidir. ALS hastalarının yaklaşık %60'ında kognitif bozukluk ve %30'unda davranış bozukluğu vardır (104). ALS frontotemporal demans ve frontal lob kognitif bozukluk ile ilişkilidir. Tanı esas olarak klinik muayeneye ve EMG'ye dayanmaktadır.

Tedavi

Her ne kadar hastalığın ilerlemesini yavaşlatan, yaşam süresini uzatan ilaçlar olsa da, ALS'nin şu aşamada henüz kesin bir tedavisi yoktur. ALS için FDA onaylı ilaçlar; sağkalımı 3 ay uzatmada etkili olduğu kanıtlanan glutamat antogonisti Riluzol (105) ile belli bir grup ALS hastasında ilerlemeyi yavaşlattığı gösterilen antioksidan bir ajan olan Edaravone'dur (106).

ALS'li hastaların semptomatik tedavisi çok önemlidir. Siyalore tedavisinde amitriptilin oral 3x10 mg; atropin damla dilaltı olarak günde 3-4 kez; transdermal skopolamin 1.5 mg 3 günde 1; tedaviye dirençli hastalarda parotis bezine botulinum toksin enjeksiyonu uygulanabilir (107). Psödobulbar emosyonel labilite tedavisinde dekstrometorfan ve kinidin kombinasyonu; amitriptilin, fluvoksamin ve sitalopram gibi antidepresanlar kullanılır (107). Kramplar için levetirasetam (7 gün 2x500mg, ardından 7 gün 2x1000mg, daha sonra 2x1500mg şeklinde) (108) ve meksiletin (109) kullanılması önerilir. Spastisite tedavisinde germe egzersizlerini içeren düzenli fizik tedavi, baklofen, tizanidin, benzodiazepinler, botulinum toksin enjeksiyonu, intratekal baklofen pompası kullanılabilir (110).

ALS hastalarının en sık ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. FVC, ALS'de yaklaşmakta olan solunum yetmezliğini belirlemek için en sık kullanılan pulmoner ölçümdür. Fakat FVC duyarlı bir test değildir. Solunum fonksiyonunun ve ventilatör ihtiyacının takibinde FVC'nin %75 eşik değeri uygun olabilir (111). Sniff nazal basınç FVC'den daha öngörücüdür, %90 duyarlılık ve %87 özgüllük ile hiperkapniyi saptamaktadır (112). Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) tipik olarak BiPAP'tan oluşur. Ciddi bulbar disfonksiyonu olmayan ve NIPPV ile tedavi edilen ALS hastalarının standart bakım uygulananlara kıyasla daha iyi bir yaşam kalitesine sahip olduğu ve daha uzun süre hayatta kaldığı (medyan sağkalım NIPPV grubunda 48 gün daha uzun) saptanmıştır (113). NIPPV'yi tolere edemeyen hastalara trakeostomi önerilmelidir. Bu seçenek NIPPV'yi tolere eden hastalara da sunulmalıdır, çünkü BiPAP hastalık ilerledikçe eninde sonunda etkisiz hale gelecektir. Prospektif bir çalışma verilerine göre trakeostomi ALS'li hastaların

sağkalımını uzatmaktadır (trakeostomi uygulanan hastalarda 10.39 ay, trakeostomiyi reddeden hastalarda 0.83 ay; p<.0001) (114).

ALS'li hastalarda ekspiratuar solunum kaslarının güçsüzlüğü yetersiz öksürüğe, üst solunum yolu sekresyonlarının atılamamasına ve pulmoner enfeksiyona neden olabilir. Mekanik insuflasyon/eksuflasyon, pik öksürük ekspiratuar akımını artırmada çok etkilidir (112). Yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu sekresyonları temizlemek için alternatif bir yaklaşımdır (112). N-asetilsistein, β-reseptör antagonistleri (örn. metoprolol, propanolol), nebülize salin veya ipratropium gibi antikolinerjik bronkodilatörler bronşial sekresyonları azaltmak için denenebilir (112).

ALS hastalarında disfaji nedeniyle oral alım genellikle kısıtlıdır. Amerikan Nöroloji Akademisi, oral alımı az ALS hastalarına sağkalımı artırmak ve kilo kaybını stabilize etmek için perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) önermektedir (112). FVC'si <%50 olan hastalar aspirasyon ve işlem sonrası solunum yetmezliği için daha büyük risk altında olsalar da işlemin tecrübeli bir gastroenteroloji ve anestezi ekibi tarafından monitörize edilerek ve derin sedasyon altında yapılması güvenlidir (115). ALS hastalarında, üç ana gastrostomi metodunun (PEG, radyolojik olarak yerleştirilmiş gastrostomi ve perioral görüntü kılavuzluğunda gastrostomi) karşılaştırıldığı bir çalışmada, mortalitede bir fark görülmemiştir, üç metodun da eşit derecede güvenli oldukları saptanmıştır (116). PEG'in zamanlaması çok önemlidir. %10'dan fazla kilo kaybı daha kısa sağkalım süresi ile ilişkilidir. Geri döndürülemez olabilecek önemli bir kilo kaybı meydana gelmeden önce, erken gastrostomi daha faydalı olabilir (116).

KAYNAKLAR

1. Carr, A.S., et al., A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol, 2010. 10: p. 46.
2. Gilhus, N.E., Myasthenia Gravis. N Engl J Med, 2016. 375(26): p. 2570-2581.
3. Beecher, G., et al., Therapies Directed Against B-Cells and Downstream Effectors in Generalized Autoimmune Myasthenia Gravis: Current Status. Drugs, 2019. 79(4): p. 353-364.
4. Binks, S., A. Vincent, and J. Palace, Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. J Neurol, 2016. 263(4): p. 826-34.
5. Hulsbrink, R. and S. Hashemolhosseini, Lambert-Eaton myasthenic syndrome - diagnosis, pathogenesis and therapy. Clin Neurophysiol, 2014. 125(12): p. 2328-36.
6. Nicolle, M.W., Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Continuum (Minneap Minn), 2016. 22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders): p. 1978-2005.
7. Sanders, D.B., et al., International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology, 2016. 87(4): p. 419-25.
8. Alshekhlee, A., et al., Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. Neurology, 2009. 72(18): p. 1548-54.
9. Neumann, B., et al., Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. Neurology, 2020. 94(3): p. e299-e313.
10. Greene-Chandos, D. and M. Torbey, Critical Care of Neuromuscular Disorders. Continuum (Minneap Minn), 2018. 24(6): p. 1753-1775.
11. Gummi, R.R., et al., Factors associated with acute exacerbations of myasthenia gravis. Muscle Nerve, 2019. 60(6): p. 693-699.
12. Myasthenia Gravis Foundation of America. Cautionary drugs. [cited 2022 12.07]; Available from: myasthenia.org/what-is-mg/MG-management/cautionary-drugs.
13. Huang, Y.T., et al., Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis. Front Neurol, 2020. 11: p. 634.
14. Becquart, O., et al., Myasthenia Gravis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. J Immunother, 2019. 42(8): p. 309-312.
15. Pasnoor, M., et al., Diagnosis of Myasthenia Gravis. Neurol Clin, 2018. 36(2): p. 261-274.
16. Maggi, L. and R. Mantegazza, Treatment of myasthenia gravis: focus on pyridostigmine. Clin Drug Investig, 2011. 31(10): p. 691-701.
17. Guptill, J.T., D.B. Sanders, and A. Evoli, Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. Muscle Nerve, 2011. 44(1): p. 36-40.
18. Sieb, J.P., Myasthenia gravis: an update for the clinician. Clin Exp Immunol, 2014. 175(3): p. 408-18.
19. Godoy, D.A., et al., The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. Arq Neuropsiquiatr, 2013. 71(9A): p. 627-39.
20. Dhawan, P.S., et al., IVIG Versus PLEX in the Treatment of Worsening Myasthenia Gravis: What is the Evidence?: A Critically Appraised Topic. Neurologist, 2015. 19(5): p. 145-8.
21. Liu, Z., et al., Predictors of extubation outcomes following myasthenic crisis. J Int Med Res, 2016. 44(6): p. 1524-1533.
22. Barth, D., et al., Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology, 2011. 76(23): p. 2017-23.
23. Josephson, S.A., et al., Quality improvement in neurology: Inpatient and emergency care quality measure set: Executive summary. Neurology, 2017. 89(7): p. 730-735.
24. Patel, A., F. Lynch, and S.A. Shepherd, Newer Immunotherapies for the Treatment of Acute Neuromuscular Disease in the Critical Care Unit. Curr Treat Options Neurol, 2020. 22(3): p. 7.
25. Sathasivam, S., Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. Nat Clin Pract Neurol, 2008. 4(6): p. 317-27.
26. Diaz-Manera, J., et al., Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. Neurology, 2012. 78(3): p. 189-93.
27. Norwood, F., et al., Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a U.K. multispecialty working group. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014. 85(5): p. 538-43.
28. Wolfe, G.I., et al., Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med, 2016. 375(6): p. 511-22.
29. Gronseth, G.S., R. Barohn, and P. Narayanaswami, Practice advisory: Thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2020. 94(16): p. 705-709.
30. Wu, J.Y., et al., The role of non-invasive ventilation and factors predicting extubation outcome in myasthenic crisis. Neurocrit Care, 2009. 10(1): p. 35-42.
31. Rabinstein, A.A., Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid. Curr Opin Crit Care, 2016. 22(2): p. 94-9.
32. Flower, O., et al., Emergency neurological life support: acute non-traumatic weakness. Neurocrit Care, 2012. 17 Suppl 1: p. S79-95.
33. Kalita, J., A.K. Kohat, and U.K. Misra, Predictors of outcome of myasthenic crisis. Neurol Sci, 2014. 35(7): p. 1109-14.
34. Seneviratne, J., et al., Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. Arch Neurol, 2008. 65(7): p. 929-33.
35. Mandawat, A., et al., Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. Ann Neurol, 2010. 68(6): p. 797-805.
36. Liu, F., Q. Wang, and X. Chen, Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival. BMC Neurol, 2019. 19(1): p. 172.
37. Rao, A.K., et al., Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. MMWR Recomm Rep, 2021. 70(2): p. 1-30.
38. Chalk, C.H., et al., Medical treatment for botulism. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 4: p. CD008123.
39. Chatham-Stephens, K., et al., Clinical Features of Foodborne and Wound Botulism: A Systematic Review of the Literature, 1932-2015. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S11-S16.
40. Adalja, A.A., E. Toner, and T.V. Inglesby, Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. N Engl J Med, 2015. 372(10): p. 954-62.
41. Dembek, Z.F., L.A. Smith, and J.M. Rusnak, Botulism: cause, effects, diagnosis, clinical and laboratory identification, and treatment modalities. Disaster Med Public Health Prep, 2007. 1(2): p. 122-34.
42. Rao, A.K., et al., Clinical Characteristics and Ancillary Test Results Among Patients With Botulism-United States, 2002-2015. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S4-S10.

43. Caleo, M. and L. Restani, Exploiting Botulinum Neurotoxins for the Study of Brain Physiology and Pathology. Toxins (Basel), 2018. 10(5).
44. Filozov, A., et al., Asymmetric type F botulism with cranial nerve demyelination. Emerg Infect Dis, 2012. 18(1): p. 102-4.
45. McCarty, C.L., et al., Large Outbreak of Botulism Associated with a Church Potluck Meal--Ohio, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. 64(29): p. 802-3.
46. Sobel, J. and A.K. Rao, Making the Best of the Evidence: Toward National Clinical Guidelines for Botulism. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S1-S3.
47. Sobel, J., Diagnosis and treatment of botulism: a century later, clinical suspicion remains the cornerstone. Clin Infect Dis, 2009. 48(12): p. 1674-5.
48. Lonati, D., et al., Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. Toxins (Basel), 2020. 12(8).
49. Rao, A.K., et al., Clinical Criteria to Trigger Suspicion for Botulism: An Evidence-Based Tool to Facilitate Timely Recognition of Suspected Cases During Sporadic Events and Outbreaks. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S38-S42.
50. Harvey, R.R., et al., Outbreak of Foodborne Botulism in an Immigrant Community: Overcoming Delayed Disease Recognition, Ambiguous Epidemiologic Links, and Cultural Barriers to Identify the Cause. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S82-S84.
51. Cabrera Serrano, M. and A.A. Rabinstein, Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. Arch Neurol, 2010. 67(9): p. 1089-94.
52. Potulska-Chromik, A., et al., Long lasting dysautonomia due to botulinum toxin B poisoning: clinical-laboratory follow up and difficulties in initial diagnosis. BMC Res Notes, 2013. 6: p. 438.
53. Yu, P.A., et al., Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S57-S64.
54. O'Horo, J.C., et al., Efficacy of Antitoxin Therapy in Treating Patients With Foodborne Botulism: A Systematic Review and Meta-analysis of Cases, 1923-2016. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S43-S56.
55. Badell, M.L., et al., Botulism During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review. Clin Infect Dis, 2017. 66(suppl_1): p. S30-S37.
56. Goodfellow, J.A. and H.J. Willison, Guillain-Barre syndrome: a century of progress. Nat Rev Neurol, 2016. 12(12): p. 723-731.
57. Wijdicks, E.F. and C.J. Klein, Guillain-Barre Syndrome. Mayo Clin Proc, 2017. 92(3): p. 467-479.
58. Blazquez, A.B. and J.C. Saiz, Neurological manifestations of Zika virus infection. World J Virol, 2016. 5(4): p. 135-143.
59. Toscano, G., et al., Guillain-Barre Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med, 2020. 382(26): p. 2574-2576.
60. Willison, H.J., B.C. Jacobs, and P.A. van Doorn, Guillain-Barré syndrome. The Lancet, 2016. 388(10045): p. 717-727.
61. Rudant, J., et al., Surgery and risk of Guillain-Barre syndrome: A French nationwide epidemiologic study. Neurology, 2018. 91(13): p. e1220-e1227.
62. Fokke, C., et al., Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. Brain, 2014. 137(Pt 1): p. 33-43.
63. Chakraborty, T., et al., Dysautonomia in Guillain-Barre Syndrome: Prevalence, Clinical Spectrum, and Outcomes. Neurocrit Care, 2020. 32(1): p. 113-120.
64. Funakoshi, K., et al., Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain-Barre overlap syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. 80(1): p. 60-4.
65. Birch, T.B., Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. Continuum (Minneap Minn), 2021. 27(5): p. 1344-1364.
66. Leonhard, S.E., et al., Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. Nat Rev Neurol, 2019. 15(11): p. 671-683.
67. Chevret, S., R.A. Hughes, and D. Annane, Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2017. 2: p. CD001798.
68. Walgaard, C., et al., Second intravenous immunoglobulin dose in patients with Guillain-Barré syndrome with poor prognosis (SID-GBS): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, 2021. 20(4): p. 275-283.
69. Melone, M.A., et al., Early mechanical ventilation in patients with Guillain-Barre syndrome at high risk of respiratory failure: a randomized trial. Ann Intensive Care, 2020. 10(1): p. 128.
70. Walgaard, C., et al., Tracheostomy or Not: Prediction of Prolonged Mechanical Ventilation in Guillain-Barre Syndrome. Neurocrit Care, 2017. 26(1): p. 6-13.
71. Rosenberg, H., et al., Malignant hyperthermia: a review. Orphanet J Rare Dis, 2015. 10: p. 93.
72. Riazi, S., et al., Malignant hyperthermia in Canada: characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. Anesth Analg, 2014. 118(2): p. 381-387.
73. Riazi, S., N. Kraeva, and P.M. Hopkins, Updated guide for the management of malignant hyperthermia. Can J Anaesth, 2018. 65(6): p. 709-721.
74. Larach, M.G., et al., Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. Anesth Analg, 2010. 110(2): p. 498-507.
75. Jiang, D., et al., Reduced threshold for luminal Ca2+ activation of RyR1 underlies a causal mechanism of porcine malignant hyperthermia. J Biol Chem, 2008. 283(30): p. 20813-20.
76. Glahn, K.P., et al., Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. Br J Anaesth, 2010. 105(4): p. 417-20.
77. Kollmann-Camaiora, A., et al., Clinical protocol for the management of malignant hyperthermia. Rev Esp Anestesiol Reanim, 2017. 64(1): p. 32-40.
78. Stevens, R.D., et al., A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. Crit Care Med, 2009. 37(10 Suppl): p. S299-308.
79. Appleton, R.T., J. Kinsella, and T. Quasim, The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. J Intensive Care Soc, 2015. 16(2): p. 126-136.
80. Hermans, G. and G. Van den Berghe, Clinical review: intensive care unit acquired weakness. Crit Care, 2015. 19: p. 274.
81. Fan, E., et al., An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. Am J Respir Crit Care Med, 2014. 190(12): p. 1437-46.
82. Yang, T., et al., Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. Acta Neurol Scand, 2018. 138(2): p. 104-114.
83. Kress, J.P. and J.B. Hall, ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. N Engl J Med, 2014. 370(17): p. 1626-35.
84. Latronico, N. and C.F. Bolton, Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. The Lancet Neurology, 2011. 10(10): p. 931-941.
85. Ali, N.A., et al., Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 178(3): p. 261-8.
86. Hermans, G., et al., Predictive value for weakness and 1-year mortality of screening electrophysiology tests in the ICU. Intensive Care Med, 2015. 41(12): p. 2138-48.
87. Apostolakis, E., et al., Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. J Anesth, 2015. 29(1): p. 112-21.
88. Schweickert, W.D., et al., Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. The Lancet, 2009. 373(9678): p. 1874-1882.
89. Callahan, L.A. and G.S. Supinski, Hyperglycemia and acquired weakness in critically ill patients: potential mechanisms. Crit Care, 2009. 13(2): p. 125.
90. Hermans, G., et al., Benefits of intensive insulin therapy on neuromuscular complications in routine daily critical care practice: a retrospective study. Crit Care, 2009. 13(1): p. R5.
91. Mikaeili, H., et al., Euglycemic state reduces the incidence of critical illness polyneuropathy and duration of ventilator dependency in medical intensive care unit. Bratisl Lek Listy, 2012. 113(10): p. 616-9.
92. Investigators, N.-S.S., et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med, 2009. 360(13): p. 1283-97.
93. Crespo, V. and M.L. James, Neuromuscular Disease in the Neurointensive Care Unit. Anesthesiol Clin, 2016. 34(3): p. 601-19.

94. Nanas, S., et al., Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. Acta Neurol Scand, 2008. 118(3): p. 175-81.
95. Goossens, C., et al., Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: from lipolysis to ketones. Crit Care, 2019. 23(1): p. 236.
96. Brunner, R., et al., Early treatment with IgM-enriched intravenous immunoglobulin does not mitigate critical illness polyneuropathy and/or myopathy in patients with multiple organ failure and SIRS/sepsis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Crit Care, 2013. 17(5): p. R213.
97. Routsi, C., et al., Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: a randomized parallel intervention trial. Crit Care, 2010. 14(2): p. R74.
98. Simpson, A.I., et al., Reducing the Risk and Impact of Brachial Plexus Injury Sustained From Prone Positioning-A Clinical Commentary. J Intensive Care Med, 2020. 35(12): p. 1576-1582.
99. Malik, G.R., et al., Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. Br J Anaesth, 2020. 125(6): p. e478-e480.
100. Jang, A.Y., et al., Femoral neuropathy following venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation therapy: a case report. BMC Cardiovasc Disord, 2020. 20(1): p. 393.
101. Brown, R.H. and A. Al-Chalabi, Amyotrophic Lateral Sclerosis. N Engl J Med, 2017. 377(2): p. 162-172.
102. Longinetti, E. and F. Fang, Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. Curr Opin Neurol, 2019. 32(5): p. 771-776.
103. Vucic, S., J.D. Rothstein, and M.C. Kiernan, Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. Trends Neurosci, 2014. 37(8): p. 433-42.
104. Murphy, J., et al., Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. Neurology, 2016. 86(9): p. 813-20.
105. Miller, R.G., J.D. Mitchell, and D.H. Moore, Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD001447.
106. Abe, K., et al., Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet Neurology, 2017. 16(7): p. 505-512.
107. Diagnosis, E.T.F.o., et al., EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol, 2012. 19(3): p. 360-75.
108. Bedlack, R.S., et al., Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. Amyotroph Lateral Scler, 2009. 10(4): p. 210-5.
109. Oskarsson, B., et al., Mexiletine for muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, double-blind crossover trial. Muscle Nerve, 2018.
110. Goutman, S.A., Diagnosis and Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders. Continuum (Minneap Minn), 2017. 23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders): p. 1332-1359.
111. Radunović, A., H. Mitsumoto, and P.N. Leigh, Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet Neurology, 2007. 6(10): p. 913-925.
112. Miller, R.G., et al., Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2009. 73(15): p. 1218-26.
113. Radunovic, A., et al., Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. CD004427.
114. Sancho, J., et al., Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. Thorax, 2011. 66(11): p. 948-52.
115. Kak, M., et al., Gastrostomy tube placement is safe in advanced amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Res, 2017. 39(1): p. 16-22.
116. ProGas Study, G., Gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ProGas): a prospective cohort study. Lancet Neurol, 2015. 14(7): p. 702-9.

KISALTMALAR

MG: miyastenia gravis

YBÜ: yoğun bakım ünitesi

AChR: asetikolin reseptörü

MuSK: kasa spesifik tirozinkinaz

LRP4: lipoprotein reseptör ilişkili protein 4

ALS: amiyotrofik lateral skleroz

NIV: noninvaziv ventilasyon

MV: mekanik ventilasyon

FDA: ABD Gıda ve İlaç İdaresi

GBS: Guillain Barre Sendromu

FVC: zorlu vital kapasite

MİP: maksimal inspiratuvar basınç

MEP: maksimal ekspiratuvar basınç

EMG: elektromiyografi

BT: bilgisayarlı tomografi

ACh: asetilkolin

AChE-I: asetilkolinesteraz inhibitörü

IVIg: intravenöz immünglobulin

MGFA: Amerika Miyastenia Gravis Vakfı (Myasthenia Gravis Foundation of America)

CO_2: karbondioksit

BiPAP: bilevel pozitif hava yolu basıncı

C. botulinum: Clostridium botulinum

AİDP: akut inflamatuar demiyelinizan poliradikülopati

AMAN: akut motor aksonal nöropati

AMSAN: akut motor-duyusal aksonal nöropati

MFS: Miller Fisher Sendromu

CIDP: kronik inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati

MH: malign hipertermi

BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli

DSAP: duyu sinir aksiyon potansyeli

MUAP: motor ünite aksiyon potansiyeli

NMBA: nöromusküler blokör ajan

ÜMN: üst motor nöron

AMN: alt motor nöron

NIPPV: noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon

PEG: perkütan endoskopik gastrostomi

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0073

Epilepsi

Uz. Dr. Fergane Memmedova, Prof. Dr. Neşe Dericioğlu

ORCID; FM: 0000-0003-3021-1688, ND: 0000-0003-2465-3017

Yoğun Bakım Ünitesinde İlk Nöbete Yaklaşım

Epilepsi, beynin nöbet geçirme potansiyeli ile karakterize olan ve bu durumun nörobiyolojik, kognitif, psikolojik ve sosyal sonuçları ile birlikte ortaya çıkan klinik bir tablodur. **Epileptik nöbet,** beyindeki anormal aşırı deşarjlara ve senkron nöronal aktiviteye bağlı çeşitli bulgu ve/veya semptomların geçici olarak ortaya çıkması durumudur. **Epilepsi** tanımı için, en az 24 saat ara ile en az iki provoke olmamış nöbet **veya** bir provoke olmamış nöbet ile izleyen 10 yıl içinde tekrarlayan nöbet olasılığının en az %60 olması gerekmektedir (1).

Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastaların sürekli elektroensefalografi (EEG) monitorizasyonu ile yapılan izlemlerinde %22 oranında periyodik deşarjlar veya nöbetler saptanmıştır. Bu nöbetler kimi zaman ilk nöbet olarak izlenmektedir. İlk nöbetler, yaşamı tehdit eden metabolik bozukluklar, ilaç, alkol, uyuşturucu madde toksisitesi veya yapısal beyin lezyonları dahil olmak üzere akut veya geç semptomatik faktörler tarafından tetiklenebilir (bkz. Tablo 1). Yoğun bakım nöbetleri çoğu zaman akut semptomatik nöbet veya uyarılmış nöbet olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu iki terim sıklıkla birbirinin yerine kullanılmakla beraber uyarılmış nöbetler metabolik, toksik veya ilaç yan etkilerine bağlı izlenen geçici düzensizliklerin sonucu iken, akut semptomatik nöbetler inme, kafa travması ve santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu gibi nedenlere bağlı olarak görülürler. Her iki durumda da beyinde epileptogenez süreci henüz oluşmamıştır. Akut semptomatik veya uyarılmış nöbet geçiren bir hastada esas olan altta yatan nedenin tedavisidir. Hasara sekonder olarak beyinde bir dizi nörokimyasal değişiklikler oluşmaktadır. Bu nedenle de akut dönemde, beyinde nöbet geçirme eşiği düşmektedir. Gelişen nöbetler epilepsi hastalığı kapsamında değerlendirilmezler. İlk nöbetler etiyolojilerine göre (a) ilaçlara, toksinlere veya akut metabolik bozukluklara bağlı hemen tetiklenen nöbetler, (b) zamansal ilişkisi olan akut semptomatik nöbetlerden oluşur. Nöbet hasardan 1 hafta veya daha uzun bir süre sonra ortaya çıkarsa bu geç semptomatik nöbet olarak kabul edilir. İlk 7 günde görülen nöbetler biyokimyasal değişikliklere bağlı iken, geç dönemde oluşan nöbetler gliosis, skar dokusu gibi yapısal değişikliklerle ilişkilidir. Bu yapısal değişiklikler epileptojenik olabilir (2-8)

Tablo 1. İlk Nöbetin Sınıflandırılması

[ ] Provoke nöbet (örneğin, toksin, ilaç veya metabolik faktörlerin neden olduğu nöbet)
[ ] Akut semptomatik nöbet (inme, travmatik beyin hasarı, ensefalit/menenjit gibi akut bir hastalığın neden olduğu nöbet)
[ ] Uzak semptomatik nöbet (önceden var olan beyin hasarının neden olduğu nöbet)
[ ] Epileptik sendromla ilişkili nöbet (ör: juvenil miyoklonik epilepsi)
[ ] Diğer tanımlanamayan nedenler
Kaynak: Bergey GK. Epilepsy 2016. doi:10.1212/con.0000000000000271

Nöbet nüksü veya status epileptikus (SE) ile ilişkili faktörler, kortikal gri maddeyi etkileyen fokal serebral lezyonlar veya meningoensefaliti içeren yaygın serebral patolojilerdir. Bu hastaların %69' unda patoloji enfeksiyonla ilişkilidir. Akut fokal serebral lezyonlar, meningoensefalit ve ensefalit gibi yaygın santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları olan hastaların ilk nöbetten sonra nöbet nüksü veya SE riskinin yüksek olabileceği düşünülmektedir. Konu tartışmalı olmakla birlikte, bu hastalarda en azından akut SSS hasarının düzelmesi veya stabilizasyonu için anti-nöbet ilaçlarla (ANİ) profilaksiye ihtiyaç duyulabilmektedir (3-10).

Yoğun bakım takibi sürecinde gelişen nöbete acil müdahale yapıldıktan sonra, altta yatan etiyolojik nedeni araştırmak gerekir. Bu bağlamda tam kan sayımı ve biyokimya gibi kan parametrelerinin incelenmesi, şüpheli öyküsü olan hastalarda toksikoloji panelinin çalışılması gerekmektedir. Aynı zamanda nöroradyolojik görüntüleme (bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve/veya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)) incelemeleri yapılmalıdır. Yoğun bakımın teknik imkanları dahilinde sürekli EEG monitorizasyonuna başlanmalı veya bu olanak yoksa ilk 24 saat içinde rutin EEG çekilmelidir. EEG'de iktal aktivite görülmemesi olayın nöbet olmadığını göstermemektedir (nöbet yakalama olasılığı çekim süresiyle ilişkilidir). SSS enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılmalıdır (2, 6, 11).

Uyarılmış nöbetler altta yatan toksik, metabolik, alkol, madde veya ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkmış ise, bu hastaların çoğunda ileride nöbet tekrarı gelişmeyeceği için uzun süreli tedaviye gerek yoktur. İnme, kafa travması ve SSS enfeksiyonu gibi sekonder nedenlerin oluşturduğu nöbetlerin tekrarlama riski yüksek olduğundan bu tip ilk nöbetlerden sonra uzun süreli tedavi kararı verilebilir. Aşağıda YBÜ'nde sıklıkla nöbete neden olan durumlar kısaca özetlenecektir (3-17).

İskemik inme

İnme sonrası nöbetler, akut semptomatik ve geç semptomatik olarak ikiye ayrılır. Akut semptomatik nöbetler inmeden sonra ilk 7 gün içinde ortaya çıkar. İnmenin toksik veya metabolik etkileri tarafından tetiklendiği kabul edilmektedir. Uzak semptomatik nöbetler ise inmeden en az 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Bu nöbetlerin oluşumunda gliosis ve skar dokusu gibi yapısal hasarlar rol oynamaktadır. İnme sonrası rutin profilaktik ANİ tedavisi önerilmemektedir. Geniş kortikal tutulumlu, hemorajik transforması–

yonları olan kardiyoembolik hastalarda, hiperglisemi durumlarında nöbet riski yüksek olmaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır. İnme sonrası nöbet geçirilmesi halinde nöbet tekrarını engellemek için Avrupa İnme Komitesi tarafından levetirasetam, valproik asit, fenitoin gibi ilaçlar önerilmektedir. Valproik asit ve benzodiazepinler asetil salisilik asit ile birlikte kullanıldıklarında plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaları nedeni ile ilaç serum konsantrasyonunda azalmaya neden olur.

Serebral sinüs ven trombozu (SVT)

Fokal veya jeneralize nöbetler ve SE sinüs ven trombozunda, diğer serebrovasküler hastalıklardan daha sık izlenmektedir. Çok merkezli, prospektif, gözlemsel bir çalışmada, SVT olan hastaların %39'unda başvuru sırasında nöbet geçirdikleri gösterilmiştir. SVT tanısı aldıktan sonra nöbet meydana gelme oranı ise % 7 dir. Erken nöbetler sıklıkla superior sagital sinüs trombozu sonucu gelişmektedir. Tekrarlama riskinin yüksek olması nedeni ile bu nöbetlerden sonra 6 - 12 ay ANİ tedavisi önerilmektedir.

İntraserebral hemoraji

İntaserebral kanama sonrası nöbet riski iskemik inme sonrası nöbetlerle kıyaslandığında 2-7 kat fazladır. Supratentoriyal kanamalarda bu risk infratentoriyal kanamalara kıyasla daha yüksektir. İntraserebral kanamalarda profilaktik ANİ tedavi önerilmez iken, lober kanamalarda erken nöbet riskine karşın profilaktik tedavi öneren çalışmalar da mevcuttur. İntaserebral kanamadan sonra 1-2 hafta içinde nöbet geçiren hastalara uzun dönem ANİ tedavisi başlanmalıdır.

Subaraknoid kanama (SAK)

Subaraknoid kanamada nöbet görülme olasılığı yaklaşık %10 civarındadır. Bu nöbetler genelde ilk 24 saat içinde oluşur. SAK'ta nöbet riskini arttıran durumlar parankimal ve/veya ventriküle açılmış hematomlar ile kraniyotomi varlığıdır. Rutin olarak uzun süreli ANİ tedavisi önerilmese de, nöbet tekrarlama riskinin yüksek olduğu durumlarda kişi bazında karar verilmelidir.

Subdural hematom (SDH)

Akut veya kronik SDH'li hastalar nöbet veya SE ile başvurabilirler. Erken nöbetler başlangıçtan sonraki 7 gün içinde daha sık görülmektedir. Akut SDH'li hastalarda nöbet görülme sıklığı %28 iken, kronik SDH'li hastalarda bu oran %5 gibi görünmektedir. Akut SDH ile ilişkili nöbetler için risk faktörleri, düşük Glasgow koma skalası ve kraniyotomi ile cerrahi ihtiyacını içerir. Kronik SDH'li hastalarda nöbet riskleri, önceki alkol kullanımı ve önceki inme dahil olmak üzere hastalık öncesi durumlarla ilişkilidir. SDH'li hastalarda ANİ önerilmektedir.

Travmatik beyin hasarı

Travmatik beyin hasarı sonrası ilk 7 gün içerisinde gelişen akut semptomatik nöbetler %12-%16 oranında izlenmektedir. Travmadan sonraki süreçte ilk 7 günde gelişen nöbetler erken, daha sonra gelişen nöbetler geç dönem nöbetleri olarak adlandırılır. Erken post-travmatik nöbetleri önlemek için profilaktik olarak fenitoin önerilmektedir. Levetirasetamın travmatik beyin hasarında profilaktik kullanımı son yıllarda daha fazla rağbet kazansa da, diğer ilaçlara üstünlüğü gösterilmemiştir. Karbamazepin ilk nöbette etkili olsa da, epilepsi sürecinde etkili olmadığı gösterilmiştir. Travmatik beyin hasarı olan hastalarda geç dönem nöbet oluşumunu önlemek için profilaktik ilaç başlanması önerilmemektedir. Geç dönem nöbet oluşması durumunda nöbetlerin tekrarlama riski ilk iki yılda %86 gibi yüksek bir olasılıktır. Yüksek nüks oranı nedeniyle bu hastalarda ANİ'ların uzun süreli kullanımı tavsiye edilmektedir.

Beyin tümörleri

Beyin tümörü olan hastaların %25-60'ında nöbet ilk semptom olarak ortaya çıkmaktadır. Nöbete neden olan en yaygın tümör tipleri nöroglial tümörler ve gliomalardır. Nöbet riski tümörün tipi, yerleşimi ve lezyonların sayısı ile ilişkilidir. Kortikal tümörlerin, nöbetlere neden olma olasılığı daha yüksektir. İnfratentoryal tümörler ise daha nadiren nöbet oluşturmaktadır. Yavaş büyüyen tümörler epileptojeniktir ve en yüksek nöbet riskine sahiptir. Çoklu metastatik lezyonlar, soliter lezyonlara kıyasla daha yüksek nöbet riski oluşturmaktadır. Nöbet oluşturmayan beyin tümörlerinde profilaktik ANİ tedavisi önerilmemektedir. Bununla birlikte, nöbet ile prezente olan bir beyin tümörü vakasına ilk nöbetin ardından sürekli tedavi başlanmalıdır. Tedavide kemoterapötik ajanlarla etkileşime girecek karbamazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçlardan kaçınılmalıdır. ANİ'ların kesilmesinin zamanlaması hakkında bir fikir birliği yoktur.

Santral sinir sistemi enfeksiyonları

Santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonunun sonucu olarak epilepsi gelişme riski %5- %10'dur. SSS enfeksiyonu sonrası gelişen semptomatik nöbetlerin tekrarlama olasılığı yüksek olup, dirençli nöbetler şeklinde izlenmektedir. Nöbetlerin semiyolojisine göre ANİ tedavisi başlanmaktadır. Bu hastalarda enzim indükleyici ilaçların kullanımı antimikrobiyal ilaçların metabolizmasını artırabilir. Minimal yan etkiye sahip olmaları nedeni ile levetirasetam, topiramat, gabapentin, pregabalin gibi ilaçların tercih edilmesi önerilmektedir.

Koronavirüs hastalığı- 2019 (COVID- 19)

COVID-19 olan hastalarda tekrarlayan nöbetler ve status epileptikusa rastlanabilmektedir. Bunun nedeni genellikle hastalığın yol açtığı ateş, nefes darlığı, hipoksi ve metabolik bozukluklar gibi ikincil sorunlar olmakla birlikte, bazı hastalarda Covid-19 dışında tetikleyici bir nedene rastlanmamaktadır. Ayrıca hastalık sürecinde kullanılan ilaçların da ilaç etkileşimleri ile nöbet eşiğini düşürme, hatta yeni nöbet oluşturma riskleri bulunmaktadır.

Otoimmün ensefalit

Otoimmün ensefalit beyin parankiminde genellikle kortikal ve subkortikal gri maddeyi etkileyen non-enfeksiyöz immün aracılı inflamatuar bozukluktur. *Otoimmün ensefalit ilişkili epilepsi*nin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte, bazı yayınlar geç başlangıçlı nöbetleri olan hastaların yaklaşık %6-%10' unun o*toimmün ensefalitle ilişkili* olabileceğini düşündürmektedir. Otoimmün ensefalitler dirençli status epileptikusun nedenlerinden biridir ve bazen ilk belirti olarak SE ile ortaya çıkabilir. Genelikle nöbetler klasik SE tedavisine dirençlidir ve ek olarak immünosupresif/immünomodulatuar ilaçlar ile tedaviye gereksinim duyulur.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

PRES başağrısı, konfüzyon, bilinç bulanıklığı, görme bozuklukları ve nöbet ile klinik bulgu veren ve radyolojik olarak beynin posterior alanlarında ödem ile karakterize geçici bir durumdur. Tanı ve tedavinin gecikmesi durumunda ölümcül olabilir. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak vazojenik sızıntı kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. PRES sıklıkla eklamptik/ hipertansif ensefalopati veya nörotoksik maddelerle, immünosupresanlarla ilişkili olabilir. Nöbetler fokal olarak başlayabilir, genellikle tonik-klonik seyreder ve sıklıkla tekrarlayabilir, hatta SE görülebilir.

Anoksik ensefalopati

Kardiyo-pulmoner resüsitasyon sonrası oluşan serebral kortikal hipoksiye bağlı yeni başlangıçlı miyoklonik nöbetler izlenmektedir. Klonazepam, valproik asit, levetirasetam, topiramat ve pirasetam bu nöbetlere etkili olabilecek ilaçlardır. EEG'de jeneralize periyodik paternler görülebilmektedir.

Eklampsi

Eklampsi genellikle jeneralize tonik-klonik nöbet ile kendini gösterir. Akut semptomatik nöbetlerin %2'sini oluşturmaktadır. Fokal nörolojik defisit genellikle yoktur. Preeklampside nöbet diğer belirtilere göre daha az yaygın olsa da, fokal veya multifokal nöbetler veya koma görülebilir. İlk tercih magnezyum sülfat tedavisidir.

Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan ve Nöbet Eşiğini Düşüren İlaçlar

Yoğun bakımda kullanılan ilaçların bir kısmının nöbet eşiğini düşürdüğü bilinmektedir. Bunlar arasında antibiyotikler başı çekmektedir. Antibiyotiklerle ilişkili oluşan nöbetler, indükleyici ajanın uzun süreli kullanımı nedeniyle tekrarlayabilir veya SE'a ilerleyebilir. Antibiyotikler arasında başlıca olarak β-laktamlar, sefalosporinler ve karbapenemlerin yüksek dozlarda alımı, böbrek fonksiyon bozukluğu, beyin hasarı olan durumlarda veya bilinen epilepsisi olan hastalarda nöbet eşiğini düşürmektedir. Antibiyotiklerle ilişkili nöbetler çoğunlukla jeneralize tonik-klonik veya non-konvülsifdir. YBÜ' de takip edilen hastalarda non-konvülsif nöbetler, doğal olarak gözden kaçma veya deliryum veya ensefalopati olarak yanlış yorumlanma riskini içerir. Bu da mortalite riskini %10-40 arasında arttırır. Nöbet eşiğini düşüren ilaçlar Tablo 2'de özetlenmiştir (18, 19).

Tablo 2. Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan ve Nöbet Eşiğini Düşüren İlaçlar

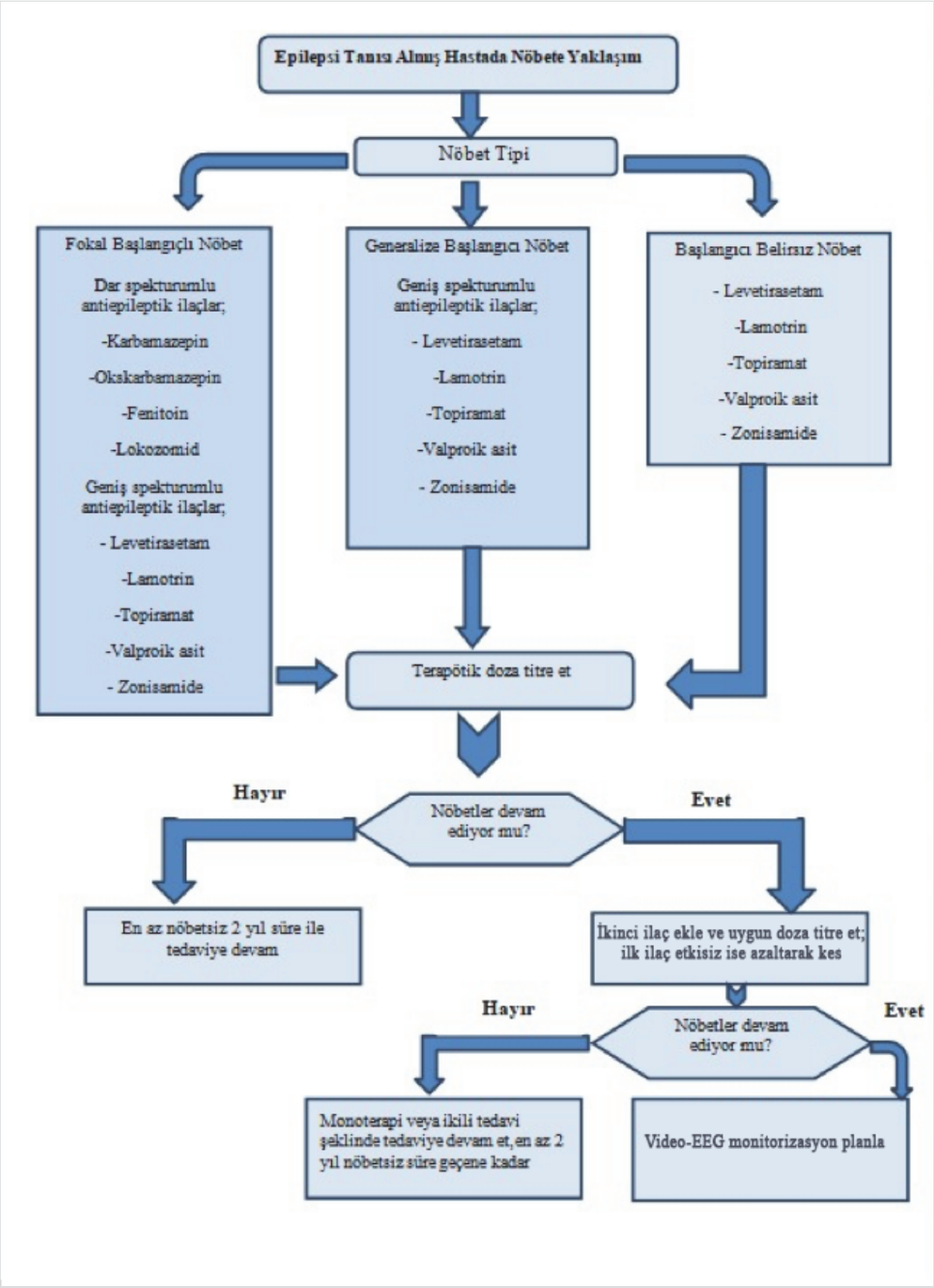
Antibiyotikler	***a)Beta-laktam grubu antibiyotikler:*** penisillin G veya oksasilin, piperacillin/ tazobactam, ***b) Sefalosporinler:*** sefazolin, sefepim, ***c) Karbapenemler:*** imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem, ***d) Florokinolonlar:*** levofloksasin, ***e) Makrolid:*** eritromisin, ***f) Miçellöz antibiyotikler:*** linezolid, metronidazol, ***g) antimikobakteriyel ilaçlar:*** izoniazid, rifampisin
Psikotrop Ajanlar	***a)Haloperidol***, ***b) trisiklik antidepresanlar:*** amitriptylin, doksepin, nortriptylin, trimipramine amoksapin, klomipramin, maprotilin, c***) monoamin oksidaz inhibitörleri:*** furazolidon, izokarboksazid, linezolid, moklobemid, pargilin, fenelzin, prokarbazin, rasagilin, selegilin, tranilsipromin, ***d) selective serotonin geri alım inhibitörleri*:*** citalopram, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, ***e) serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri*:*** venlafaksin, reboksetin, duloksetin, atomoksetin ***f) serotonin modülatörleri*** ve diğerleri: fenotiyazinler, bupropion, buspiron, mianserin, mirtazapin, lityum
Anti-neoplastik ilaçlar	Busulfan, klorambusil, sitarabin, doksorubisin, etoposid, florourasil, interferon alfa, metotreksat, mitoksantron, nelarabin, sisplatin, vinblastin, vinkristin
İmmünosupresanlar	Azatiyoprin, siklosporin, mikofenolat, takrolimus
Nörostistimülanlar	Amantadin, amfetamin, bromokriptin
Sempatomimetikler ve dekonjestanlar	Dietilpropion, fentermin, fenilefrin, psödoefedrin
Hipoglisemik ajanlar	Potansiyel olarak hipoglisemiye neden olabilecek herhangi bir antidiyabetik ajan
Bronkodilatör ilaçlar	Aminofilin, teofilin
Antimalaryal ilaçlar	Mefloquine, chloroquine
Analjezikler	Meperidin, tramadol
Diğerleri	Baklofen, flumazenil

** Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, epilepsili hastalarda terapötik dozlarda kullanıldığında nöbet riskini artırmaz, ancak toksik dozlarda prokonvülzan olabilir.*

Epilepsi Tanısı Almış Hastada Nöbete Yaklaşım

Toplum nüfusunun yaklaşık %8 - %10'u yaşamları boyunca en az bir nöbet geçirir. Bunların sadece %2- %3'ünde epilepsi gelişir. Bir nöbet ile EEG'de anormallik ve patolojik MRG bulguları veya iki provoke olmamış nöbet varlığında epilepsi tanısı konulur. Tedavi kararı hasta veya hasta yakını ve doktor arasında tüm risk ve fayda oranları detaylı anlatılarak verilmelidir. Tedaviye başlarken nöbet tipi, hastanın yaşı, cinsiyeti, kilosu, eşlik eden diğer komorbid durumlar, kullandığı ilaçlar, hayat tarzı ve tercihleri göz önünde bulundurularak ilaç seçimi yapılır. Tedaviye monoterapi ile başlanılır, kademeli olarak doz artışı yapılır. Nöbetin kontrol altına alındığı doz en ideal doz olarak kabul edilir ve bu dozla tedavi idame ettirilir (Şekil 1). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre ilk nöbetten sonra tedavi başlanan hastalarda %40-%50 oranında nöbet kontrolü sağlanmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken nokta epilepsi sendromuna uygun bir ilaç seçimi yapılmasıdır. İlk ilaç ile nöbet kontrolü sağlanamazsa, tanı tekrar gözden geçirilerek, ikinci ilaç başlanır ve kademeli olarak doz artımı yapılır. İlk başlanmış olan ilaç etkisiz ise, doz azaltılması yapılarak tedaviden çıkarılır. "Dirençli epilepsi" tanımı üzerinde kesin bir uzlaşma olmasa da, günlük pratikte en az iki uygun ANİ ile en az bir yıl boyunca nöbet kontrolü sağlanamazsa dirençten bahsedilebilir. Dirençli nöbetlerde ise en uygun kombine tedavi seçeneklerinin

uygulanması hedeflenir İlaçlarla nöbet kontrolünün sağlanamadığı durumlarda başta rezektif cerrahi olmak üzere, Vagal sinir stimülasyonu, ketojenik diyet vb alternatif tedavi seçenekleri gündeme gelir (6, 20, 21).



Şekil 1. Epilepsi Tanısı Almış Hastaya Tedavi Yaklaşımı. (Gül G & Gürses C. Epilepsi Rehberi 2022)

Status Epileptikus ve Tedavi Yaklaşımları

Status epileptikus, nöbet durmasından sorumlu mekanizmaların başarısızlığı veya nöbet başlatan mekanizmaların aşırı uzun süre devam etmesi sonucunda oluşan bir durumdur.

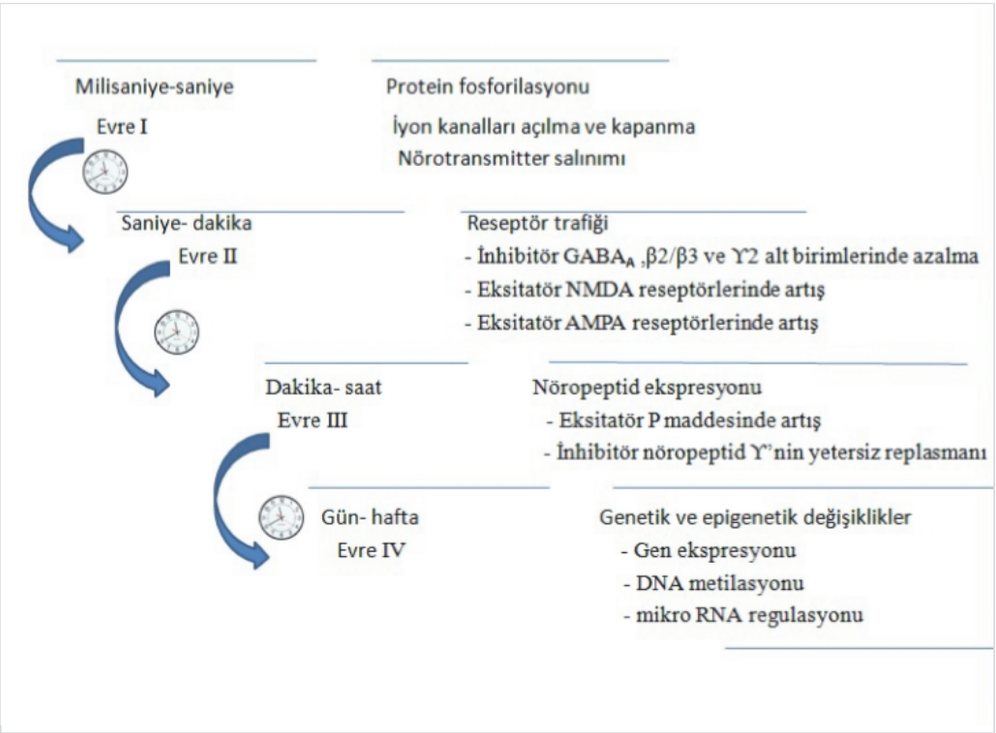
Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin (International League Against Epilepsy- ILAE) 2015'te yayınlanan SE'nin yeni tanımlama ve sınıflamasında SE için 2 farklı zaman noktasının belirlenmesi önerilmiştir. Bu tanıma göre 1. zaman noktası yani (t1), SE tedavisini başlamayı gerektiren ana kadar geçen süreye, 2. zaman noktası (t2) ise SE'un uzun dönem sonuçlarının ortaya çıktığı süreye işaret etmektedir. Yaygın görüş, net süre belli olmamakla birlikte, 30 dk üzerinde devam eden nöbet aktivitesinden sonra geri dönüşümsüz nöronal hasarın meydana gelebileceğini savunmaktadır. Jeneralize konvülzif SE (JKSE) için **t1** süresi 5 dakika, **t2** süresi 30 dakika olarak tanımlanırken, non-konvülzif status epileptiku-

sun (NKSE) fokal ve jeneralize formları için bu süreler daha farklıdır (bkz. Tablo 3)(11, 22-24).

SE'nin patofizyolojisinde aşırı, anormal eksitasyon ve inhibitör mekanizmaların kaybı söz konusudur. Eksitatuar nöropeptidlerde ve reseptörlerde artış, inhibitör olanlarda azalma sonucu "hipereksitabl" bir durum ortaya çıkar. Nöbet başladıktan saniyeler sonra nörotransmitter salımı, iyon kanallarının açılıp kapanması, protein fosforilasyonu, reseptörler düzeyinde değişiklik olur. İnhibitör $GABA_A$ reseptörlerinde internalizasyon ve eksitatör NMDA reseptörlerinde artış olur. Eksitatör olan substance P'düzeyinde artış ve inhibitör olan nöropeptid Y'de azalma olur. SE'un devamıyla birlikte DNA metilasyonu, mikroRNA düzenlenmesi ve gen ekspresyonunda değişiklik meydana gelir. Nekroz, apoptoz ve mitokondrial disfonksiyon sonucu, nöronal hasarın belirteci olan serum nöron spesifik enolaz düzeyi artar (Şekil 2) (25).

Tablo 3. Status epileptikus tiplerine göre t1 ve t2 zamanları

Status epileptikusun alt tipleri	t1 zamanı	t2 zamanı
Jeneralize konvulzif SE	5 dk	30 dk
Farkındalığın etkilendiği fokal SE	10 dk	>30-60 dk
Absans SE	10-15 dk	?



Şekil 2. Status epileptikusta zamana bağlı moleküler değişiklikler. (Betjemann J.P & Lowenstein D.H. Lancet Neurol.2015 Jun;14(6):615-24. doi:10.1016/S1474-4422(15)00042-3)

ILAE'nin son SE sınıflamasında SE'nin **semiyoloji, etiyoloji, EEG ve yaşa** göre 4 eksende sınıflandırılması önerilmiştir. **Semiyolojik** olarak SE konvülzif ve non-konvülzif SE olarak 2 ana gruba ayrılmıştır: a) belirgin motor belirtileri olan SE (konvulsif SE, miyoklonik SE, fokal motor SE, tonik SE, hiperkinetik SE) ve b) belirgin motor belirtileri olmayan SE yada non-konvulzif SE (NKSE). NKSE komanın eşlik ettiği ve etmediği olarak da iki gruba ayrılmıştır. Komanın eşlik etmediği NKSE jeneralize (ör: absans SE), fokal (eski terminoloji ile "kompleks parsiyel SE") ve başlangıç şekli bilinmeyen SE'tan oluşur (Şekil 3) (22, 23, 26, 27).

SE süre ve tedaviye cevabına göre 4 evreye ayrılmıştır:

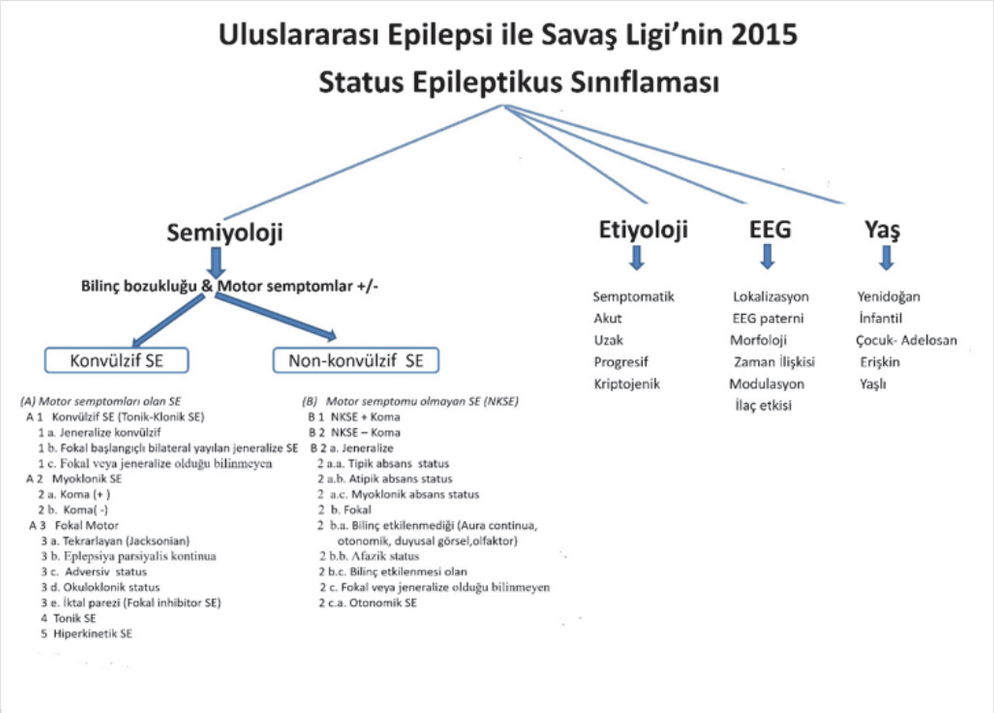
Evre 1: erken faz SE, hastaneye kadar olan süre veya acil servis sürecinden oluşur. Bu evrede benzodiazepin gibi ilk seçenek tedavilere yanıt beklenir.

Evre 2: ilk seçenek tedavilere yanıt vermeyen, ikinci basamak tedaviye (intravenöz ANİ) geçilen ve ilk 10-30 dakikalık süreyi kaplayan SE (oturmuş veya yerleşmiş SE olarak bilinir).

Evre 3: intravenöz benzodiazepin ve ikinci basamak ANİ'a yanıt vermeyen SE (ilk 30-60 dakikalık süre; "dirençli SE" olarak da bilinir). Üçüncü basamak tedaviye geçmek gerekir (IV anestetikler).

Evre 4: IV anestetik ilaçlara rağmen 24 saatten uzun süren veya önce kontrol altına alınıp anestetik maddeleri azaltırken yeniden ortaya çıkan SE durumu ("süper dirençli SE" veya "malign SE" olarak bilinir).

SE'nin evrelere göre tedavisi, kullanılan ilaçların özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.



Şekil 3. ILAE'nin Status Epileptikus Sınıflaması. (Trinka E. Epilepsia. 2015; 56 (10): 1515-23. doi: 10.1111/epi.13121)

Tablo 4. Status epileptikusun fazlarına göre tedavi şeması

Erken Faz SE (Evre I)	- Damar yolu açılması, solunum ve dolaşımın sağlanması (ABC kontrolü), vital bulguların takibi, kan şekeri kontrolü, kan örneklerinin alınması (tam kan ve biyokimya). Gerekirse toksik panel çalışması için kan ve idrar örneği saklanması - 100 mg intravenöz tiamin (tiamin eksikliği olan hastalara glukoz yüklenirse Wernicke ensefalopatisi tetiklenir) - Hipoglisemi varsa, dekstroz tedavisi (%50'den 50 ml) - IV diazepam uygulanması, erişkinde 10 mg (infüzyon hızı en çok 5 mg/dk), gereğinde 5 dk sonra doz tekrarı yapılabilir (en fazla 20 mg total doz) - Damar yolu açılamayan hastalara rektal diazepam 5- 10 mg (gereğinde 10 dk sonra tekrar, en çok 20 mg) veya IM midazolam 5- 10 mg (gereğinde 10 dk sonra tekrar doz) uygulanabilir
Oturmuş SE (Evre II)	**-Fenitoin** 18-20 mg/kg IV infüzyon, en çok 50 ml/dk'dan, (yaşlılarda 15 mg/kg, 35 mg/dk'dan) tedavi sırasında kalp ritmine dikkat edilmeli -**Valproik asit** 15-40 mg/kg IV, 10 mg/kg/dk'dan infüzyon (total en çok 3000 mg) **-Fenobarbital** 20 mg/kg, 30-50 mg/dk (en çok 1000 mg) -**Levetirasetam** 30-60 mg/kg IV infüzyon (en fazla 4500 mg total, 15 dk'da) -**Lakozamid** 200- 400 mg IV (5 dk içinde), gereğinde 10 dk içinde 200 mg ek doz - Bu arada nörolojik muayene ve kan sonuçlarının kontrolü - Gerekirse beyin görüntüleme (BBT/MRG)
Dirençli SE (Evre III)	Bu aşamada IV anestetiklerden biriyle devam edilmeli. Bir ajan etkili olmaz yada yan etki gelişirse diğer bir ajana geçilmesi önerilir. **- Midazolam:** 0.1-0.4 mg/kg IV bolus (2mg/dk hızında), 0.1-3 mg/kg/saat sürekli infüzyon (45-60 dk'da başarı sağlanamazsa aşağıdakilerden birine geçiş) - **Propofol:** 1-2 mg/kg IV bolus (5 dakikada), 1-2 mg/kg/saat sürekli infüzyon (60 dk içinde etkili olmazsa farklı bir ajana geçilmeli) (Propofol infüzyon sendromuna dikkat edilmeli) **-Tiopental:** 2-3 mg/kg yükleme ve 3-5 mg/kg/saat sürekli infüzyon **- Pentobarbital:** 5 mg/kg IV bolus (10 dk içinde), 1-5 mg/kg/saat sürekli infüzyon (daha çok ABD'de kullanılmakta) -Mümkünse yoğun bakım ünitesinde video-EEG monitorizasyonu uygulanmalı -Yakın vital bulgu takibi yapılıp gerektiğinde vasopresör destek tedavisi verilmeli **NOT:** EEG'de hedef tam nöbet baskılanması ya da "burst-supresyon" paternidir
Süper-dirençli SE (Evre IV)	**-IV anestetiklerle devam edilmeli** (gerekirse daha yüksek dozlarda). Gerekirse bir anestetikten diğerine geçilebilir. Yan etkiler nedeniyle kombinasyon nadiren uygulanır, ancak midazolam ya da propofol ketaminle kombine edilebilir **-Ketamin** 1-5 mg/kg IV bolus, 1-15 mg/kg/saat sürekli infüzyon (özellikle hipotansif hastalarda tercih edilir) ("Dirençli SE" aşamasında da uygulanabilir) - Anestetik ajanlara en az 24 saat devam edilmesi daha sonra infüzyonun azaltılarak 12-24 saat içinde kesilmesi önerilmektedir. Relaps durumunda eski doza ya da daha yüksek doza geri dönülebilir. -Alternatif tedavi seçenekleri (bkz Tablo 5) **NOT:** Dirençli ve süper dirençli SE tedavisi Şekil 7.4'te özetlenmiştir

Tablo 5. Dirençli /Süper-dirençli SE durumunda kullanılabilecek tedaviler
Birinci seçenek:
Tiopental/pentobarbital
Midazolam
Propofol
Ketamin
Anti-nöbet ilaçlar
Isofluran, desfluran gibi inhalasyon anestezikleri (kullanım zorluğu ve yan etkiler nedeniyle pek tercih edilmemektedir)
İkinci seçenek:
Hipotermi
Ketojenik diyet
Rezektif cerrahi
Steroid/immünoterapi
Magnezyum infüzyonu
Piridoksin
Üçüncü seçenek (az olguda denendiklerinden etkinlikleri konusunda yorum yapmak güçtür):
Repetetif transkraniyal manyetik uyarı (rTMS)
Vagal sinir uyarısı (VNS)
Derin beyin uyarısı (DBS)
Elektrokonvulzif terapi (EKT)
Transkütanöz direkt akım uyarısı (tDCS)
"Responsive" nörostimulatör (RNS)
Beyin omurilik sıvısı drenajı
Dirençli status epileptikusta tedavi algoritması (**Dericioğlu N ve Aykut-Bingöl C, Epilepsi Rehberi 2021**)

Jeneralize konvulzif SE ile ilişkili olarak akılda tutulması gereken konulardan biri zamandır. Tedaviye ne kadar geç başlanırsa ya da SE ne kadar geç kontrol edilirse prognoz o kadar kötüdür. Yukarıda bahsedilen moleküler mekanizmalardan da anlaşılacağı üzere SE'u mümkün olan en erken dönemde kontrol etmek için gereken yapılmalıdır. Ayrıca altta yatan **etyolojinin** saptanması ve tedavi edilmesi de unutulmamalıdır. Bir diğer nokta, hastalar YBÜ'nde IV anestetik altında izlenirken ek olarak bir ya da daha fazla sayıda ANİ'ın tedaviye eklenmesi gerektiğidir. Örnek olarak IV midazolam alan bir hastaya ek olarak fenitoin, levetirasetam, lakozamid, valproat vb ilaçlar verilebilir. Genellikle en fazla ikili ANİ önerilmekle birlikte kendi pratiğimizde bazen 3-4 ANİ eklemesi yapılabilmekte ve SE kontrol altına alındıktan sonra ANİ'lar yavaş yavaş azaltılmakta ve bazıları kesilmektedir. İntravenöz formulasyonu olmayan ANİ'ların beslenme tüpü yoluyla da verilmesi mümkündür (ör: topiramat, klonazepam vs). Bu sayede hastanın IV anestetik ajanı kesildiğinde nöbet rekürensi önlenebilmektedir.

SE olgularının %20'si dirençli SE'a ilerlemektedir. Bu durumda mortalite ve morbidite belirgin artmaktadır.

Status Epileptikusun entübasyon endikasyonları:

- kontrol altına alınamayan nöbet varlığı
- 3. basamak ilaçların gerekliliği
- aspirasyon riski
- klinik nöbetin durmuş olmasına rağmen, hastanın bilincinin kapalı olması
- GKS ≤ 8

Non-konvülzif Status Epileptikus (NKSE)

NKSE klinik konvülzif nöbetlerin görülmediği, davranış ve mental durum değişiklikleri ile karakterize, devamlı veya tekrarlayan elektrofizyolojik nöbet aktivitesinin eşlik ettiği klinik bir durumdur. Kesin sıklığı bilinmemekle birlikte tüm SE olgularının %25-50'sini oluşturduğu bildirilmektedir. İnsidansı 5.6-18.3/100000 arasında değişmektedir. Erişkin ve yaşlı popülasyonda daha sık görülür. Klinik bulguları çok değişken olabildiğinden, tanı için öncelikle akla gelmesi ve EEG monitorizasyonu yapılması gereklidir. YBÜ'nde komada izlenen ve nöbet geçirmeyen hastalara uzun süreli EEG çekimi yapıldığında olguların %8-20'sinde NKSE saptandığı bildirilmektedir. Açıklanamayan davranış veya mental durum değişikliği veya akut supratentorial hasar ve eşlik eden bilinç bozukluğu varsa ya da jeneralize konvulzif nöbetten 30-60 dk sonra bilinç durumu bazale dönmüyorsa hastaya EEG çekimi yapmak gerekir (2, 26-28).

Aşağıda NKSE'ye yol açabilecek klinik tablolar özetlenmiştir.

NKSE etiyolojisi:

a. *Epilepsi ile ilişkili durumlar*
   - Tonik klonik nöbetler veya jeneralize konvülzif SE sonrasında (bilinç açılmıyorsa)
   - Genetik jeneralize epilepsilerde karbamazepin, fenitoin vb kullanımı
   - Tiagabin, vigabatrin kullanımı
   - Düşük ANİ düzeyi (düzensiz kullanım, uygunsuz kesilmesi, aksatılması)

b. *Diğer ilaç ve toksinler*
   - Alkol
   - Sedatif hipnotik ilaçların aniden bırakılması
   - Butirofenonlar, fenotiazinler, trisiklik antidepresanlar, lityum
   - Klorokin
   - Baklofen
   - Siklosporin
   - Teofilin
   - Seftazidim, sefepim, seftriakson ve siprofloksasin
   - Nöroleptik malign sendrom
   - Damar içi kontrast madde kullanımı

c. *Santral sinir sistemi hastalıkları*
   - Serebrovasküler hastalıklar (kanama veya iskemi)
   - Kafa travması
   - Serebral veya leptomeningeal tümör veya metastazlar
   - Beyin cerrahi girişimleri veya diğer operasyonlar
   - Demans
   - Hipofizer apopleksi
   - MELAS sendromu, Lafora hastalığı
   - Multipl skleroz
   - Nörosifilize bağlı Jarish-Herxheimer reaksiyonu
   - Elektrokonvulzif tedavi (EKT)

d. *Metabolik ve sistemik bozukluklar*
   - Hiper/hiponatremi, hipokalsemi, hipertiroidi, hiperglisemi/hipoglisemi,
   - Böbrek yetmezliği (özellikle sefalosporin ile birlikte)
   - Ağır sistemik enfeksiyonlar (AIDS, sifiliz)
   - Otoimmün ensefalitler

- Sistemik kanser (metastaz, paraneoplastik sendrom)
- Sistemik lupus eritematozus
- Anoksi

YBÜ'de takip edilen kritik hastalarda EEG monitorizasyonu ile beyin fonksiyonunun sürekli olarak izlenmesi artık mümkün ve arzu edilen bir durumdur. Uzun süreli video-EEG monitorizasyonu, çeşitli endikasyonların yanı sıra en sık nörolojik yoğun bakım ünitelerinde nonkonvülsif nöbetlerin saptanması için uygulanmaktadır. Uzun süreli kayıt nöbet saptama olasılığını artırır. Daha önce yapılan çalışmalar, komada olmayan hastalarda **24 saat**, komada olanlarda ise en az **48 saat** boyunca video-EEG monitorizasyonu önermiştir. Bununla birlikte, nöbetlerin büyük çoğunluğu çok daha erken dönemde meydana geldiğinden (bir çalışmaya göre nöbetlerin %73'ü ilk bir saat içinde saptanmaktadır), devamlı EEG monitorizasyonu yapamayan merkezlerde bile, rutin EEG cihazları ile (20-30 dk'lık rutin çekimlerden daha uzun süre kayıt yaparak) non-konvulzif nöbetleri saptamak mümkündür (2, 27, 28).

NKSE tablosunun genişleyen ve giderek bulanıklaşan klinik spektrumunun yanı sıra EEG açısından da karşılaşılan bazı sorunlar tanıda güçlüklere yol açmaktadır. Hangi EEG bulgularının NKSE ile ilişkili olabileceği uzun süreli bir tartışma konusu olmuş ve bu konuda bir uzlaşı sağlanma ihtiyacı doğmuştur. Bu nedenle düzenlenen uluslararası toplantılar sonrasında "Salzburg Konsensus Ölçütleri" geliştirilmiştir ve halen yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 6) (26).

Tablo 6. Non-konvülzif status epileptikus için Salzburg konsensus kriterleri

A. **Epileptik ensefalopatisi olmayan bir hastada:** 10 saniyeden uzun süren
1. >2.5 Hz epileptik deşarj
2. Epileptik deşarj ≤2.5 Hz veya ritmik delta/teta aktivitesi >0.5 Hz ise aşağıdakilerden en az biri eşlik ediyorsa iktal olarak tanımlanmıştır:

a) Damar içi ANİ uygulaması ile klinik **ve** EEG'de düzelme
b) Eşlik eden sinsi klinik bulgu varlığı (ör: nistagmus, yüzde yada ekstremitelerde hafif kasılmalar vs)
c) Tipik uzay-zaman gelişimi ("spasyotemporal evolüsyon")
* Klinik düzelme olmaksızın EEG'de düzelme olması veya EEG'de evolüsyon olmaksızın dalgalanma olması durumunda klinik tablo **"olası NKSE"** olarak tanımlanır.

B. **Bilinen epileptik ensefalopatisi olan bir hastada:** A'daki kriterlere ek olarak aşağıdaki kriterlerden birinin olması gerekir:
1. Klinik durumdaki belirgin değişikliğe eşlik eden EEG'de epileptik deşarjda görünüm ve sıklıkta belirgin artış
2. Damar içi ANİ kullanımı ile klinik **ve** EEG'de düzelme

Kaynak: Staus epileptikusun tedavisi (Altındağ E & Kamışlı Ö. Epilepsi Rehberi 2021)

NKSE'den şüphelenilen durumlarda EEG ile kesin tanı konduktan sonra kısa süreli benzodiazepin tedavisi uygulanır. Altta yatan etyolojik nedenlerin gözden geçirilmesi ve tedavi edilmesi önemli basamaklardan biridir. Birinci basamaktan sonra ikinci basamak ANİ'lar önerilmektedir. Buradaki seçenekler intravenöz fenitoin, valproat, levetirasetam, lakozamid, fenobarbital olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak NKSE'nin jeneralize formunda (ör: absans SE) fenitoin ve lakozamid gibi Na^+ kanal inhibitörlerinden kaçınmak gerekir. Ambulatuar hastalar genellikle ilk iki basamak tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Jeneralize konvulzif SE'tan farklı olarak burada birden fazla ikinci basamak ajanı (ör: IV fenitoin ve levetirasetam) kombine edilebilir. Ancak yarar görmeyen hastalarda kar-zarar oranı hesaplanarak YBÜ'nde anestetik ilaçlar uygulanabilir (27).

Komadaki NKSE hastalarında tedavinin ne derece agresif olması gerektiği konusunda bir uzlaşı bulunmamaktadır. Karar hasta bazında verilmelidir. Yapılan bazı araştırmalarda hasarlanmış bir beyinde nöbet aktivitesinin ek olarak nöronal hasarı artırdığı saptanmıştır. Bu nedenle non-konvulzif nöbetlerin tedavisi önerilmektedir. Bu hastalarda ayrıca değişik organ yetmezlikleri, paralitik ileus vb ko-morbiditeler olabileceğinden ilaç dozları ona göre ayarlanmalıdır. Genellikle jeneralize konvulzif SE'ta kullanılan ilaç dozlarından daha düşük dozda ilaç kullanılmaktadır. Benzer şekilde IV anestetikler ve IV ya da oral yoldan değişik ANİ'lar uygulanmaktadır. Bu hastalarda YBÜ'nde ilaç dozu titrasyonu uzun süreli EEG çekimi eşliğinde önerilmektedir. Dirençli formlarda mortalite %50'ye kadar varabilmektedir. Bunu etkileyen faktörler ileri yaş, uzun süreli nöbet aktivitesi, etyoloji (özellikle akut beyin hasarı), bilinç bozukluğu ve yüksek APACHE-2 skorudur. NKSE'nin mümkün olan en kısa sürede kontrolü komplikasyon oranını belirgin derecede azaltmaktadır (28).

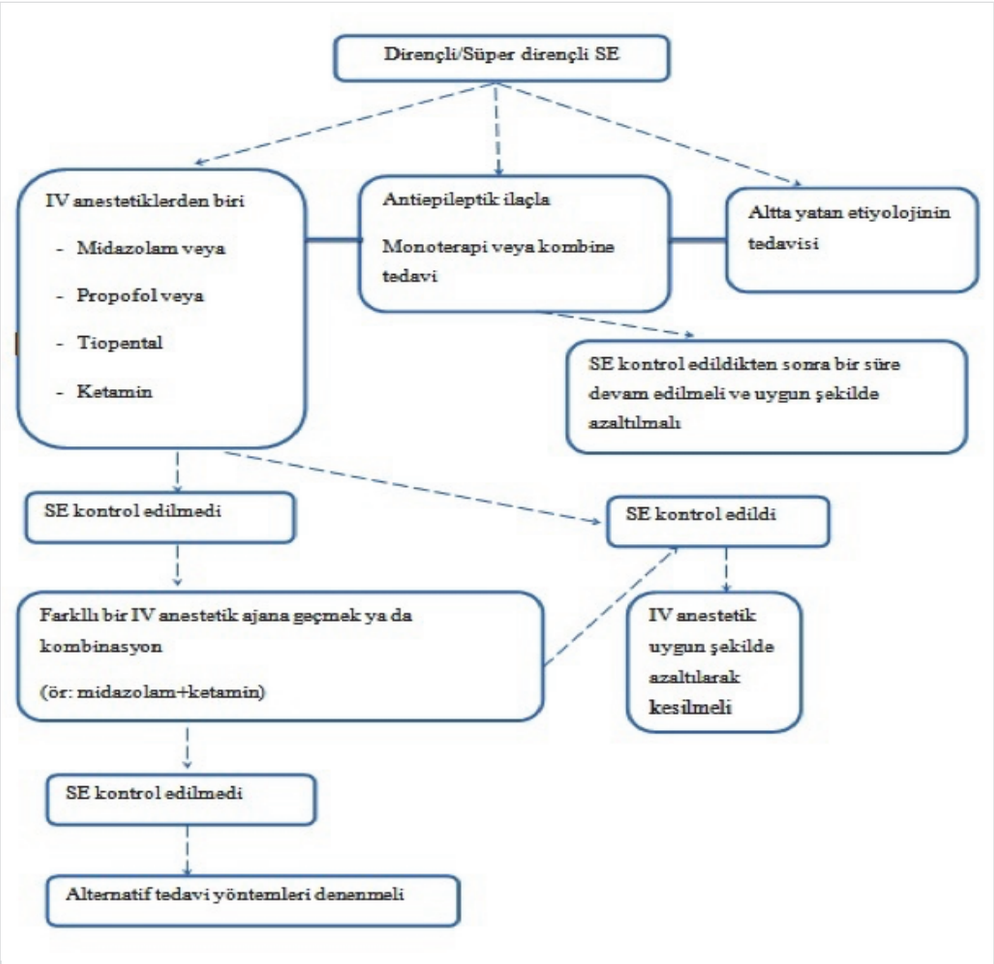
Yeni Başlangıçlı Dirençli SE ("New onset refractory status epilepticus" (NORSE))

Son olarak nispeten yeni tanımlanan bir durumdan, NORSE'den biraz bahsetmek gerekir. Aslında bu isim tanıdan ziyade klinik bir durumu tanımlar. Bilinen epilepsisi ya da nöbetle ilişkili olabilecek aktif nörolojik bozukluğu olmayan bir bireyde, başvurudan sonraki ilk 72 saat içinde altta yatan etkenin saptanamaması ile karakterizedir. SE ile gelen olguların <%10'nu oluşturur. Olguların %50'si kriptojeniktir. Etiyolojisi saptanan olgularda altta yatan etken genellikle otoimmun ya da paraneoplestik ensefalitler olarak gösterilmektedir. Mortalite >%20-30 olarak bildirilmektedir (21, 29)

Olgu sunumu:

Bilinen hastalık öyküsü olmayan 19 yaşında kadın hasta, stresli bir sınav döneminin ardından etrafa karşı ilgisizlik, sabit ve boş bakma, konuşmama, anlamsız el ve kol hareketleri başlaması üzerine yakınları tarafından dış merkezde psikiyatriye götürülmüş. Essitalopram ve hidroksizin damla tedavisi başlanan hasta takip eden günlerde klinik progresyon gelişmesi üzerine acil servise getirildiğinde apatik görünümdeydi. Yeme içme reddi, çenede kilitlenme, ajitasyon, idrar ve gaita inkontinansı olduğu anlaşıldı. Acil psikiyatrik değerlendirme sonucunda katatoni ön tanısı ile psikiyatri servisine yatırıldı. Yatışı sırasında oral alamama, sözel yanıtsızlık, ekstremitelerde ilerleyici güç kaybı ve jeneralize tonik klonik tarzda epileptik nöbeti olması üzerine nörolojiye konsülte edildi. Levetirasetam 1000 mg intravenöz yükleme dozu ve ardından idame tedavi başlanması, ensefalopati etiyolojileri açısından

incelenmesi önerildi. Yapılan tetkiklerinden beyin MRG normal sınırlardaydı. İlk EEG'de 3-4 Hz frekanslı yaygın delta aktivitesi izlendi. İncelenen BOS'nda biyokimya normaldi, direk mikroskobik incelemede 5 lökosit/mm^3 görüldü. BOS kültüründe üreme olmadı. Subfebril ateş nedeni ile enfeksiyon hastalıklarına danışılan hastada serumda menenjit/ensefalit paneli negatif sonuçlandı. Tedavi altında ardı sıra tekrarlayan jeneralize tonik klonik nöbetleri devam eden hasta tarafımızca nöroloji yoğun bakım ünitesine devir alındı. Nöroloji yoğun bakım ünitesinde entübe takip edilen hastaya 3. basamak anti-nöbet tedavisi ve ensefalit açısından seftriakson, kortikosteroid ve IVIG tedavileri uygulandı. Serum paraneoplastik paneli negatif sonuçlandı. BOS'ta otoimmun panel çalışıldı ve Anti-N-metil-D-aspartat reseptör (anti-NMDAR) antikoru pozitif saptandı. Etyoloji açısından yapılan abdomino-pelvik BT ve MRG'de over teratomu lehine bulgu saptanmadı. Kontrol beyin MRG'de bilateral pariyeto-temporal bölgelerde hiperintensiteler izlendi. Kontrol EEG'de yaygın yavaş dalga ve diken dalga aktiviteleri izlenen hastada miyoklonik sıçramalar şeklinde 30-40 saniye süreli nöbetleri olması üzerine valproik asit tedaviye eklendi, midazolam infüzyonu zamanla azaltılarak kesildi. Valproik asit tedavisi altında ekstübe takip edilirken tekrar nöbetleri başlayan hastaya yeniden midazolam infüzyonu başlandı. Dirençli nöbetler sonucu tekrar entübe edilerek tiyopental infüzyonuna geçildi ve plazmaferez tedavisi başlandı. Takibinde tedaviye lakozamid ve topiramat eklendi. Nöbet kontrolü sağlanan hastada 3.basamak anti-nöbet ilaçları azaltılarak kontrol EEG çekildi. EEG de düzelme gözlendi. Tiyopental infüzyonu kesildi. Otoimmun ensefalit nedeni ile rituksimab tedavisi başlandı. Kontrol EEG'sinde sol frontotemporalde diken yavaş dalga aktivitesi izlendi. Ketamin infüzyonu başlandı. Tekrar entübe edilen hastanın ketamin infüzyon dozu arttırıldı ve 2.basamak anti-nöbet ilaçlarının doz ayarlaması yapıldı. Haftada bir rituksimab kürü alan hastanın 4.kür sonrası tedavisi kesildi. Oda havasında nöbetleri kontrol altına alınmış olması üzerine hasta günde 3000 mg levetirasetam, 2000 mg valproik asit, 400 mg lacosamid ve 300 mg topiramat ile taburcu edildi. Hastanın izleminde nöbet bildirilmedi.



Şekil 4. Dirençli/ Süper Dirençli Status Epileptikusda Tedavi Algoritması. (Dericioğlu N. & Bingöl C.A. Epilepsi Rehberi 2022)

KAYNAKLAR

1. Fisher, R.S., et al., Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia, 2005. 46(4): p. 470-472.
2. Dericioglu, N., E.M. Arsava, and M.A. Topcuoglu, Time to Detection of the First Seizure in Patients With Nonconvulsive Status Epilepticus in the Neurological Intensive Care Unit. Clin EEG Neurosci, 2020. 51(1): p. 70-73.
3. Bergey, G.K., Management of a First Seizure. Continuum (Minneap Minn), 2016. 22(1 Epilepsy): p. 38-50.
4. Narayanan, J.T. and J. Murthy, New-onset acute symptomatic seizure in a neurological intensive care unit.Neurology India, 2007. 55(2): p. 136.

5. Foster, E., et al., First seizure presentations in adults: beyond assessment and treatment. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2019. 90(9): p. 1039-1045.
6. Gavvala, J.R. and S.U. Schuele, New-onset seizure in adults and adolescents: a review. Jama, 2016. 316(24): p. 2657-2668.
7. Jiménez-Villegas, M.J., L. Lozano-García, and J. Carrizosa-Moog, Update on first unprovoked seizure in children and adults: A narrative review. Seizure, 2021. 90: p. 28-33.
8. Gunawardane, N. and M. Fields, Acute symptomatic seizures and provoked seizures: to treat or not to treat?Current treatment options in neurology, 2018. 20(10): p. 1-15.
9. Chen, B., et al. Autoimmune Encephalitis-Related Seizures and Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Approaches. in Mayo Clinic Proceedings. 2021. Elsevier.
10. Kastrup, O., et al., Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. Journal of neurology, 2012. 259(7): p. 1383-1389.
11. Acar Çinleti B, ş.N., Yoğun Bakımda Epileptik Nöbetler ve Status Yönetimi. Olgularla Yoğun Bakım Protokolleri, ed. Ş. N. 2019: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.
12. Acar BA, Ö.A., Geçici global amnezi ve epilepsiyle karışabilen diğer geçici serebral iskemik ataklar. 1.Baskı ed. Epilepside Ayırıcı Tanı., ed. Y.V. Kutluhan S. 2021, Ankara: Türkiye Klinikleri.
13. Ferro, J.M., et al., European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. Eur J Neurol, 2017. 24(10): p. 1203-1213.
14. D.İlhan Algın, E.O., Epilepsi ve Komorbidite. Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi. 2022.
15. Mishra, N.K., et al., International Post Stroke Epilepsy Research Consortium (IPSERC): A consortium to accelerate discoveries in preventing epileptogenesis after stroke. Epilepsy & Behavior, 2022. 127.
16. 16. Çetin Ö.E, İ.C., Uzan M, Özkara Ç. , Epilepsy-related brain tumors. . Seizure, 2017(44): p. 93-97.
17. Memmedova, F., et al., Progression Rates of Medulla Oblongata Infarcts in Clinical Follow-up: A Retrospective Study. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2022: p. 107329.
18. Wanleenuwat, P., N. Suntharampillai, and P. Iwanowski, Antibiotic-induced epileptic seizures: mechanisms of action and clinical considerations. Seizure, 2020. 81: p. 167-174.
19. Kanner, A.M., Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. Epilepsy Behav, 2016. 61: p. 282-286.
20. C., G.G.G., Yeni Tanı Almış Epilepsi Hastasına Yaklaşım.Epilepsi Tanı ve Tedavi Rehberi 2022.
21. C.A., D.N.B., Dirençli Status Epileptikusta Tedavi Algoritması. Epilepsi Tanı Ve Tedavi Rehberi 2022.
22. Trinka, E., et al., A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia, 2015. 56(10): p. 1515-23.
23. Trinka, E. and R. Kälviäinen, 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. Seizure, 2017. 44: p. 65-73.
24. Brophy, G.M., et al., Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. Neurocrit Care, 2012. 17(1): p. 3-23.
25. Betjemann, J.P. and D.H. Lowenstein, Status epilepticus in adults. Lancet Neurol, 2015. 14(6): p. 615-24.
26. Ö, A.E.K., Status Epileptikusun Tedavisi. . Epilepsi Tanı Ve Tedavi Rehberi 2022.
27. Bravo, P., A. Vaddiparti, and L.J. Hirsch, Pharmacotherapy for Nonconvulsive Seizures and Nonconvulsive Status Epilepticus. Drugs, 2021. 81(7): p. 749-770.
28. Dericioglu, N., et al., Frequency and Types of Complications Encountered in Patients With Nonconvulsive Status Epilepticus in the Neurological ICU: Impact on Outcome. Clin EEG Neurosci, 2021: p. 15500594211046722.
29. Alolayan, Y.S., et al., Review and Updates on the Treatment of Refractory and Super Refractory Status Epilepticus. J Clin Med, 2021. 10(14).

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0083

İnme

Uz. Dr. Mehmet Yasir Pektezel, Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

ORCID; MYP: 0000-0003-1619-2759, AÖÖ: 0000-0003-4028-1751

İskemik İnme

İskemik İnme - Tanım/Epidemiyoloji:

Santral sinir sistemi enfarktı; serebral, spinal veya retinal hücre ölümünün iskemiye atfedilebilecek şekilde gelişmesi ve bu durumun patolojik değerlendirme ve/veya nesnel görüntüleme yöntemleri ile belirli bir vasküler sulama alanına lokalize edilmesi veya ilgili hasara sekonder gelişen semptom ve bulgular kümesinin > 24 saat sebat etmesi ve bu durumu açıklayabilecek diğer olası nedenlerin dışlanmasıdır (1). İskemik inme, tüm inme hastalarının %85'ini teşkil eder (2) ve erişkinlerde koroner arter hastalığını takiben en sık ikinci ölüm sebebi, aynı grupta en sık engellilik nedenidir (3). Prevalansı coğrafi alanlara ve yaşa göre farklılıklar göstermekle beraber Amerika'da yıllık 1.184/100.000 kişi oranında izlenmektedir (3). İskemik inme için değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri, bu faktörlerin iskemik inme için rölatif riskleri ve tedavileri sonrasındaki risk değişiklikleri Tablo 1'de özetlenmiştir (4).

Tablo 1. İskemik İnme Risk Faktörleri, Rölatif Riskleri ve Tedaviye İkincil Risk Değişimleri (4)

	Rölatif Risk	**Risk Azalması**
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri		
Yaş	-	-
Cinsiyet	E>K	-
Düşük doğum Ağırlığı	2	-
Irk	Siyah>Beyaz>Asya	-
Aile Hikayesi	Baba: 2,4 Anne: 1,6	-
Genetik Sendromlar (CADASİL, CARASİL, Fabry, Mitokondiriyal mutasyonlar)	-	-
Değiştirilebilir Risk Faktörleri		
Sigara	1,9	%50
Hipertansiyon	8	%32
Diabetes Mellitus	1,8-6,0	-
Kolesterol	1,5	%19
Atrial Fibrilasyon	2,6-4,5	%64
Asemptomatik Karotis Stenozu	2,0	%50
Orak Hücreli Anemi	200-400	%91
Postmenapozal Hormon Replasman	1,4	-
Oral kontraseptif kullanımı	2,3	
Diyet	-	%8 (Na kısıtlaması ortalama 3 mm-Hg KB düşüsü sağladığı düşünüldüğünde)
İnaktivite	2,7	-
Obezite	1,4	-
Konjestif Kalp Yetmezliği	1,55-1,73	-
Migren	1,7	
Alkol (>70 gr)	1,6	-
Madde suistimali	2,03-4,95	-

Tablo 1. İskemik İnme Risk Faktörleri, Rölatif Riskleri ve Tedaviye İkincil Risk Değişimleri (4)

	Rölatif Risk	Risk Azalması
Hiperhomosisteinemi	1,82	
Lipoprotein (a)	1,22	
Hiperkoagülabilite	1,3-1,9	-
Enfeksiyonlar ve Sitokinler	1,04-2,11	-

Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(2): 517-84 yayınından uyumlandırılmıştır.

İskemik İnme - Etyoloji:

İskemik inme sonrasında akut tedavi, sekonder profilaksi ve prognoz tayini açısından, iskemik inme sınıflandırması önemlidir. İskemik inme sınıflandırmasında ilk olarak 'Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)' (5) kullanılmış olup, bu sınıflandırma iskemik inmeyi klinik özellikler yanında sadece bilgisayarlı tomografi (BT) aracılı değerlendirme ile sınıflandırmakta olduğundan, belirlenememiş-tanımlanamamış grup hastalar %38-40 gibi yüksek oranda gözlenmiştir (6). Kullanıcılar arasında da sadece orta derecede uyum saptandığından (7); zaman içerisinde, gelişen nörogörüntüleme tekniklerinin de dahil olduğu bir inme sınıflandırması amacıyla Stop Stroke Study-TOAST (SSS-TOAST) sistemi ortaya çıkmıştır. Bu sınıflama ile belirlenememiş-tanımlanamamış grup inme hastalarının oranını %4'e kadar düşmüştür (6). SSS-TOAST'ı takiben araştırmacılar arasında ortak terminolojinin sağlanması ve kullanıcılar arasında daha yüksek oranda uyum sağlanması amacıyla Nedensel Klasifikasyon Sistemi (Causative Classification System-CCS) geliştirilmiştir (8). Bu otomatize sistem iskemik inmeyi supra-aortik büyük arter arter aterosklerozu, kardio-aortik embolizm, küçük arter oklüzyonu, diğer nadir sebepler ve tanımlanamamış sebepler olarak temel beş grupta incelemektedir (8) (Tablo 2.). Coğrafi ve ırksal değişiklikler gözlenmekle beraber genel olarak, iskemik inme hastalarının %25-30'undan kardiyak emboli, %15-20'sinden büyük damar hastalığı ve %25'inden ise küçük damar hastalığı sorumludur (9).

Tablo 2. İskemik İnme Sınıflandırması- Nedensel Kalsifikasyon Sistemi (CCS) (8)

A. Supra-aortik Büyük Arter Aterosklerozu	**Bariz:** Ateroskleroz zemininde oklüziv veya stenotik (>%50 çap daralması veya <%50 çap daralmasına eşlik eden plak ülserasyonu veya trombozu veya penetran arterin orjininde <%50 çap daralmasına yol açan) vasküler hastalık ve ilgili arter sulama alanı dışında akut enfarktüs olmaması. **Muhtemel:** İktus öncesi bir ay içerisinde, ilgili arter sulama alanını içeren GMK, GİA veya inmeden en az birinin olması (veya) Klinik olarak alakalı ekstra-intrakraniyal arterin aterosklerozu zemininde geliştiği düşünülen trombozu, near-oklüzyonu veya non-kronik tam oklüzyonu (veya) İpsilateral ve unilateral sınır alan enfarktüsü veya zamansal olarak ayrı dönemlerde gelişen ve ilgili arter sulama alanında olan multipl enfarktüsler **Olası:** İlgili ektra-intrakraniyel arter lümenine <%50 oranında protrüde olmuş aterosklerotik plak (plak ülserasyonu veya trombüs izlenmeksizin) ve en az biri iktus öncesi son bir ay içerisinde lezyon varlığı
B. Kardio-aortik Embolizm	**Bariz:** Yüksek riskli kardiak kaynağa sekonder serebral embolizm **Muhtemel:** Sistemik embolizm kanıtı (veya) İlgili arter alanında non-embolik oklüzyon veya near-oklüzyon yokluğunda multipl akut enfarktların zamansal olarak çok yakın bir şekilde; hem sağ-sol anterior veya hem anterior hem posterior sirkülasyonlarda izlenmesi (Vaskülit, vaskülopatiler, hemostatik veya hemodinamik değişikliklerin yokluğu zaruridir.) **Olası:** Düşük veya belirli olmayan kardiak risk varlığında serebral emboli olması
C. Küçük Damar Okklüzyonu	**Bariz:** İlgili penetran arterin orjinindeki parent arterin fokal patolojisi olmaksızın, bazal ganglia veya beyin sapı penetran arter sahalarında en büyük çapı <20 mm olan tek akut enfarktüs ve buna ait görüntüleme kanıtı olması. **Muhtemel:** Son bir haftada stereotipik laküner enfarktüse sekonder GİA mevcudiyeti (veya) Laküner sendrom mevcudiyeti **Olası:** Klasik laküner sendrom varlığında küçük enfarktı tespit edebilecek nörogörüntüleme yönteminin yapılmamış/yapılamamış olması.
D. Nadir Sebepler	**Bariz:** Klinik açıdan ilgili beyin arterinin, spesifik bir hastalık sürecinde, tutulumunun mevcudiyeti. **Muhtemel:** Spesifik bir hastalık sürecinin (arteriyel diseksiyon, kardiak veya arteriyel cerrahi, kardiovasküler girişimler) uzaysal ve zamansal açıdan uyumlu bir döneminde serebral enfarktüs gelişmesi

Tablo 2. İskemik İnme Sınıflandırması- Nedensel Kalsifikasyon Sistemi (CCS) (8)

E. Belirlenememiş	**Bilinmeyen:** **Kriptojenik embolizm:** Diğer açılardan normal görülen bir arterde kan pıhtısı ile uyumlu ani kesilmenin (cut-off) anjiografik kanıtı (veya) Daha önceden oklüde olan bir arterin tam rekanalizayonunun görüntüleme kanıtı (veya) Zamansal açıdan yakın multipl akut enfarktüsün mevcudiyetinde ilgili damarda patoloji izlenmemesi **Diğer Kriptojenik:** Kriptojenik embolizm tanı kriterinin karşılanmaması **Sınıflandırılamayan:** Birden fazla olası veya bariz mekanizma olması durumuna ek olarak her mekanizma için en az bir muhtemel neden olması veya muhtemel neden olmaması

GİA: Geçici İskemik Atak, GMK: Geçici Monooküler Körlük, https://ccs.mgh.harvard.edu/ccs_intro.php adresinden uyumlandırılmıştır.

İskemik İnme - Tanı:

İskemik inme tanısı nörolojik semptom ve bulguların nörogörüntüleme ile bir araya getirilmesiyle konulur. Akut iskemik inme hastalarında hızlı değerlendirme sonrası nörogörüntüleme, tanıyı açığa çıkarmak için olduğu gibi, tedavinin şekillendirilmesi için de kritiktir. Bu nörogörüntüleme yöntemlerinden kontrastsız kraniyel BT, akut iskemik inme görüntülemesinde en sık kullanılan yöntemdir ve fibrinolitik tedavi kontrendikasyonlarının belirlenmesi, endikasyonu bulunan hastanın uygun intervalde fibrinolitik tedavi almasını sağlamak için yeterlidir (10). BT anjiografi (BTA); akut, subakut ve kronik inmede intrakraniyal ve ekstrakraniyal vasküler yapının hızlı ve non-invaziv bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. BTA'nın intrakraniyal oklüzyonları tespit etmede sensitivite ve spesifitesi, sırasıyla %92-100 ve %82-100 arasındadır (11). BT Perfüzyon (BTP) serebral kan akımı, hacmi ve ortalama transit süresi ölçümleri ile bölgesel serebral hemodinami hakkında bilgi verir. Parenkimal görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirildiğinde penumbra hattının belirlenmesini sağlar ki; bu imkan reperfüzyon ve nöroprotektif girişimler için çok önemlidir (12). Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekansı, iskemik inme sonrası dakikalar içerisinde dahi yüksek sensitivite (%88-100) ve spesifite (%95-100) ile enfarktüsü belirleyebilmektedir (13). BT'ye kıyasla daha küçük enfarktların ve posterior fossa enfarktlarının tanınmasında çok daha başarılıdır ve iskemi mekanizmasına dair bilgi de sağlamaktadır (13). MR Anjiografi'nin (MRA), akut proksimal büyük damar oklüzyonlarını tespit etmede faydalıdır, ancak distal veya dal oklüzyonlarını güvenilir bir şekilde tanımlayamayabilir (14). MR Perfüzyon (MRP) ise parenkimal görüntüleme ile birlikte iskemik penumbra hatlarının belirlenmesini sağlar. Perfüzyon MRG'de, kritik hipoperfüzyon olan beyin dokusu hacmi ile DAG aracılı saptanan infarktlı doku hacmi arasındaki uyumsuzluk (bazen farklı klinik ve görüntüleme yöntemleri ile de birleştirilerek); iktus sonrası fibrinolitik ve/veya endovasküler tedavinin rutin süresinin aşılması durumunda dahi bu tip tedavilerin uygulanmasını sağlayabilir (15-17).

Akut İskemik İnme Tedavi

Akut iskemik inme tanısı olan her hasta, fibrinolitik ve/veya endovasküler tedavi için profesyonel bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve endikasyonu olan hastaların en hızlı şekilde tedaviye ulaşması sağlanmalıdır (10,18). Uygun kliniği olan vakalarda (18) (National Institute of Health Stroke Scale (18) [NIHSS] > 5); kranial BT'de hemoraji yokluğu ve iktus sonrası ilk 3 saatlik süre zarfında bulunma durumu intravenöz doku plazminojen aktivatörü (iv tpa) endikasyonu (iv tpa kontraendikasyonlarına dikkat edilerek) oluştururken; semptom başlangıcı 3-4.5 saat aralığında olan hastalarda iv tpa tedavisi için ek kriterlere itina gösterilmelidir (10,18). Özel olarak, uyanma inmelerinde (en son iyi olduğu bilinen reel zaman farkı > 4.5 saat) DAG MRG - Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAİR) MRG uyumsuzluğunun yakalanarak hastaya iv tpa şansı verilebilmesi için acil MRG çalışılması gerektiği vurgulanmalıdır (18).

Akut iskemik inme ile iktus sonrası ilk 6 saat içerisinde başvuran, > 18 yaş, NIHSS > 6, ASPECT skoru > 6, internal karotis veya orta serebral arter (OSA) M1 okklüzyonu (M2-3 ve diğer major arterler için öneri düzeyi 2b) tespit edilen ve olay öncesi modifiye Rankin Skalası (mRS) 0 veya 1 olan hastalar endovasküler mekanik embolektomi ile tedavi edilmelidir (10,18). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, yukarıda bahsedilen terapötik aralıkların, anterior sistem iskemik inme vakalarından bazı uygun kriterlere sahip hastalarda 16-24 saate kadar uzatılabileceği gösterilmiştir (16,17).

Günümüzde iskemik inme sonrası Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YBÜ) takip edilme endikasyonları net bir şekilde tanımlanmış olmamakla beraber; entübasyon ihtiyacı, mental statusta gerileme, aspirasyon pnömonisi riski, nöbet, apne atakları, kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS), NIHSS > 17, reperfüzyon tedavilerinin uygulanmış olması, büyük hacimli orta serebral arter enfarktusu (>145 cm3), nörojenik/non-nörojenik pulmoner ödem, kontrolünde zorlanılan hipertansiyon gibi özelliklere sahip iskemik inme hastalarının YBÜ'de takip edilmesi önerilmektedir (19). Tedaviye ait genel bilgiler Tablo 3.'ten takip edilebilir.

Serebral-serebellar iskemik inme sonrası ödem ve KİBAS durumlarında, 30-45 derece baş elevasyonu, 1 mg/kg mannitol bolus sonrasında osmolar gap takibi ile idame 4-6 x 100 cc mannitol tedavisi (10), sistemik ödem varlığında furosemid başta olmak üzere diüretik tedavi ve PCO2 30-34 mm-Hg aralığında olacak şekilde hiperventilasyon temel müdahaleler olarak kullanılmaktadır (10,18). Bununla beraber beyinsapı basısına sekonder nörolojik açıdan kötüleşen serebellar iskemik inme hastaları, suboksipital dekompresyon ve hidrosefali de var ise ventrikülostomi tedavisine yönlendirilmelidirler (10,18). Major serebral iskemik inmeli hastalar (NIHSS > 16), iktus sonrası ilk günlerde KİBAS açısından yakın takip edilmeli ve anti-KİBAS tedaviye rağmen 48 saat içerisinde nörolojik muayenesi kötüleşen unilateral orta serebral arter (OSA) enfarktüs hastaları için dekompresif cerrahi düşünülebileceği unutulmamalıdır (AHA kılavuz 2a-b) (10,18). Bu noktada yaş < 60 yıl, unilateral OSA enfarktüslü hastalarda dekompresif cerrahi sonrası mortalitenin %50 civarında azaldığı ve bu grupta birinci sene sonunda %18 oranında bağımsız fonksiyon (mRS < 2) sağlanabileceği (20,21); yaş > 60 yıl vakalarda cerrahi ile yine mortalitenin %50 civarında azalabileceği ama birinci senenin sonunda bağımsız fonksiyon elde edilemeyeceğinin gösterildiği unutulmamalıdır (20,21). İskemik inmeye sekonder intrakraniyel ödem tedavisinde kortikosteroid ve terapötik hipotermi kullanılması tavsiye edilmemektedir (10,18).

Tablo 3. Akut İskemik İnme Tedavisi (10,18)

Akut Tedavi	**İntravenöz doku plazminojen aktivatörü (tpa) endikasyonları** > 18 yaş İktus sonrası ilk 4.5 saat içerisinde (10,18) Kraniyel bilgisayarlı tomografide hemoraji yokluğu Tpa kontraendikasyonlarının yokluğu* **Endovasküler mekanik embolektomi endikasyonları** İktus sonrası ilk 6 saat içerisinde başvuran > 18 yaş NIHSS > 6 ASPECT skoru > 6 İnternal karotis veya Orta Serebral Arter oklüzyonu Olay öncesi modifiye Rankin Skalası (mRS) 0 veya 1 olan hastalar
Derin Ven Trombüs (DVT) profilaksisi	Akut iskemik inme sonrası immobil hastalarda, derin ven trombüsü profilaksisi için varis çorabı zararlı olabileceğinden kullanılmamalı; bunun yerine kontraendikasyonlara dikkat ederek (alt ekstremitede venöz staz, gangren, periferik vasküler hastalık vb.) pnömatik kompresyon uygulanmalıdır.
Kan Basıncı	Özel tedavi rejimleri planlanmayan iskemik inme hastalarının, arteriyel tansiyon sistolik >220 mm-Hg ve/veya diastolik >120 mm-Hg olmadıkça, antihipertansif tedavi verilmeksizin takip edilmesi önerilmektedir. İlgili değerlerin üzerinde kan basıncı %15 oranında düşürülebilir.
YBÜ'de izlem	Akut dönem gözlem ve tedavinin YBÜ'de yapılması önerilir.
Glukoz	Özellikle iskemik inme sonrası ilk 24 saatte kan glukozu 140-180 mg/dl aralığında tutulmalıdır. Hipoglisemiden kaçınılmalıdır.
Nöbet	Profilaksi önerilmemektedir. Klinik nöbet tekrarları uygun şekilde anti-epileptik tedavi verilmelidir.
KİBAS-Cerrahi	Serebral-serebellar iskemik inme sonrası ödem ve KİBAS durumlarında, 30-45 derece baş elevasyonu, 1 mg/kg mannitol bolus sonrasında osmolar gap takibi ile idame 4-6x100 cc mannitol tedavisi, sistemik ödem varlığında furosemid başta olmak üzere diüretik tedavi (80 mg/g) ve PCO2 30-34 mm-Hg aralığında olacak şekilde hiperventilasyon temel acil müdahaleler olarak kullanılmaktadır. Major serebral iskemik inmeli hastalar, iktus sonrası ilk günlerde KİBAS açısından yakın takip edilmeli ve anti-KİBAS tedaviyerağmen 48 saat içerisinde nörolojik muayenesi kötüleşen unilateral orta serebral arter (OSA) enfarktüs hastaları için dekompresif cerrahi düşünülebileceği unutulmamalıdır (Detaylar için lütfen ana metni takip ediniz). İskemik inmeye sekonder intrakraniyel ödem tedavisinde kortikosteroid ve terapötik hipotermi kullanılması tavsiye edilmemektedir.
Disfaji	Aspirasyon pnömonisini önlemek için iskemik inme sonrası rutin yutma değerlendirmesi (mümkünse mekanik cihaz vasıtasıyla) yapılmalıdır.

*tpa kontraendikasyonları: geçirilmiş serebral hemoraji- arteriovenöz malformasyon varlığı, son 3 ay içerisinde kafa travması, orta serebral arter sulama hacminin 1/3 ünden büyük alanda yerleşmiş enfarktus varlığı, trombosit<100.000/mm (3), INR>1.7, kan glukozu<50 mg/dl, bası yapılması uygunsuz arterial ponksiyon varlığı, kan basıncı > 185/110 mm-Hg (intravenöz yolak ile düşürüldüğü takdirde geçerli değildir.)

İskemik inme hastalarında arteriyel kan basıncı anormalliklerine sık rastlanmaktadır (10,18). Bununla beraber, bu noktada arteriyel tansiyonun hangi aralıkta tutulması gerektiğine dair net bir bilgi olmadığı gibi hipotansif giden hastalarda volüm replasman süresi ve miktarı hakkında da net bir bilgi yoktur (10,18). Replasman için kullanılan kristaloid veya kolloid ajanlar arasında belirgin bir fark saptanmadığının altı çizilmelidir (22). İlaç ile tetiklenen hipertansiyonun faydası konusunda da netleşmiş bir bilgi henüz yoktur (10). Özel tedavi rejimleri planlanmayan iskemik inme hastalarının, arteriyel kan basıncı sistolik > 220 mm-Hg ve/veya diastolik > 120 mm-Hg olmadıkça, antihipertansif tedavi verilmeksizin takip edilmesi önerilmektedir (23). Bu tip hastalarda muhakkak bireyselleştirilmiş karar verilmesi yanında ilk 24 saat içerisinde, başvuru arteriyel tansiyon değerinin %15'e kadar düşürülebileceği belirtilmektedir (23). Bununla beraber fibrinolitik tedavi adayı olan hastalarda (mekanik embolektomi adayları için de önerilmektedir.), arteriyel tansiyonunun intravenöz ajanlar ile tedavi öncesi < 185/110 mm-Hg'ye indirilmesi ve sonrasında 24 saat boyunca < 180/105 mmHg tutulması önerilmektedir (10,18).

İnme ünitesinde yatan hastaların mental statusu, hava yolu bütünlüğü ve bu bütünlüğü koruyup koruyamadığı, vital bulgular eşliğinde sık ve yakın takip edilmelidir (10,18). Kan oksijen satürasyonu %94'ün üzerinde olacak şekilde oksijen desteği verilmelidir (10). Hiperbarik oksijen tedavisi iskemik inme akut tedavisinde (hava embolisi hariç) faydası olmadığı gösterildiğinden önerilmemektedir (10,18).

Hiperglisemi akut iskemik inme hastalarının en az %50'sinde görülmekte ve kötü prognoz ile ilişkili olduğundan, bu hasta grubunda yakın kan glukoz takibi yapılmalıdır (24,25). İskemik inme sonrası özellikle ilk 24 saatte kan glukozu 140-180 mg/dl aralığında tutulmalıdır (10). Ek olarak komplikasyonlarının ağırlığı nedeniyle hipoglisemiden (< 60 mg/ dl) de kaçınılmalıdır (10).

Akut iskemik inme hastalarının %22.9'unda başvuru anında >37°C şeklinde artmış vücut sıcaklığı saptanmaktadır (26). Akut iskemik inme hastalarında hipertermi kötü prognoz ile ilintilidir (27). Bu hastalarda hipertermi etyolojisinin saptanması ve bulunduğunda tedavi edilmesi, aynı zamanda antipiretikler ile normoterminin sağlanması önerilmektedir (10,18). İndüklenmiş hipoterminin iskemik inme hastalarında uygulanması konusunda henüz net bir kanıt bulunmamaktadır (10,18).

İskemik inme sonrası hastalarda %80 civarına kadar ulaşabilen oranlarda orofarengeal disfaji ile karşılaşılabilir ve inme sonrası disfaji varlığı üç kat artmış pnömoni riski ile koreledir (28). İskemik inme sonrasında hastalara disfaji değerlendirmesi yapılmaması 5.2 kat artmış engellilik ve 2.4 kat artmış yıllık mortalite ile ilişkili bulunmuştur (29). Bu nedenle akut iskemik inme sonrasında mümkünse mekanik araç vasıtasıyla (fiberoptik endoskopik yut–

ma değerlendirmesi, videofloroskopik yutma değerlendirmesi) disfaji değerlendirmesi önerilmektedir (10,18). Oral hijyen protokolleri, pnömoni riskini azalttığından kullanılmalıdır. Akut iskemik inme sonrası ilk 7 gün içerisinde oral enteral beslenme sağlanmalıdır (10). Eğer disfaji nedeniyle oral alım sağlanamıyorsa, yine ilk 7 gün içerisinde hastalara oro-nazo gastrik tüp vasıtasıyla enteral beslenme sağlanmalıdır (10,18). Uzun dönem için, 2-3 hafta içerisinde oral beslenmeye geçişin öngörülmediği hastalarda, perkütan gastrostomi tüpü implantasyonu düşünülmelidir (10). Malnutre olan veya malnutrisyon riski taşıyan hastalara nutrisyonel takviye gıda sağlanmalıdır (10,18).

Akut iskemik inme sonrası immobil hastalarda, derin ven trombüsü (DVT) profilaksisi için varis çorabı zararlı olabileceğinden kullanılmamalı; bunun yerine kontraendikasyonlara dikkat ederek (alt ekstremitede venöz staz, gangren, periferik vasküler hastalık vb.) pnömatik kompresyon uygulanmalıdır (10,18). Pnömatik kompresyon uygulanan hastalarda derin ven trombüsü gelişme riskinde, uygulanmayan hastalara göre %3.6 absolü risk azalması sağlamıştır (30). Yine immobil inme hastalarında, DVT profilaksisinde subkutan heparin (fraksiyone veya unfraksiyone) kullanılabilmekle beraber faydasının net olmadığı belirtilmelidir (10,18).

Diğer açılardan; iskemik inme sonrası epileptik nöbet profilaksisi için anti-epileptik tedavi uygulanması önerilmemektedir. Yalnız mükerrer nöbet varlığında güncel epileptik tedavi kılavuzları ışığında anti-epileptik tedavi sağlanmalıdır (10,18). Dekübit ülser açısından uygun bası destek sistemleri kullanılmalı, fazla nemlendirmeden uzak durulmalıdır (10,18). Rutin intraüretral kateterizasyon ve profilaktik antibiyoterapi uygulanmamalıdır (10,18). Fizyoterapi yoğun bakım ünitesinde başlatılmalı, bununla beraber ilk 24 saat içerisinde çok erken mobilizasyondan kaçınılmalıdır (10). Uygun hastalarda, yapılandırılmış depresyon envanteri ile depresyon taraması yapılmalı ve saptandığında tedavi edilmelidir (10,18).

Büyük bir metaanalizde iskemik inme sonrası organize bir inme ünitesinde takip edilen inme hastalarında, serviste takip edilen inme hastalarına göre yaş, cinsiyet, inme tipi ve inmenin ağırlığından bağımsız olarak, genel ölüm oranının 0.9 kat, bağımlılığın 0.8 kat daha az olduğu gösterilmiştir (31). İskemik inme hastalarının nöroloji YBÜ'de takibini, genel YBÜ'de takip ile kıyaslayan bir çalışmada, nöroloji YBÜ'de takip edilen iskemik inme hastalarında hastanede yatış süresinin daha kısa olduğu ve hastane içi mortalite oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir (32). Aynı çalışmada bir nöroyoğun bakım uzmanı tarafından YBÜ'de takip edilen iskemik inme hastalarının hastanede yatış sürelerinin, hastane içi ölüm oranlarının ve kötüleşerek bir üst merkeze sevk oranlarının, nöroyoğun bakım uzmanı olmayan bir YBÜ'de takip edilen iskemik inme hastalarına göre daha az olduğu da saptanmıştır (32). Bu bilgiler uygun kriterle sahip akut iskemik inme hastalarının, nöroloji YBÜ'de bir nöroloji yoğun bakım uzmanınca takip edilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. YBÜ'de mortalite ileri yaş, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve başvuru esnasında yüksek inme skalası değeri ile ilişkili saptanmış olup (33); tüm gelişmelere rağmen YBÜ'de takip edilen iskemik inme hastalarının %30.7'si iktus sonrası ilk bir hafta içerisinde exitus ile sonlanmaktadır (34).

İntraserebral Hemoraji

İntraserebral Hemoraji - Tanım/Epidemiyoloji:

İntraserebral hemoraji (İSH), beyin parenkimi ve/veya ventriküler sisteme non-travmatik fokal kanama sonucunda ivedi olarak gelişen nörolojik disfonksiyondur (1). Tutulan serebral-serebellar parenkime göre farklı klinik tablolarla seyredebilen İSH, ağır morbidite ve mortaliteye neden olabilen bir durumdur. İSH tüm inmelerin %15-20'sini teşkil etmekte olup, Amerika'da yıllık olarak beyazlarda 27/100.000 kişi; siyahlarda 57/100.000 kişi sıklığında bildirilmiştir (35,36). İSH hecmesi sonrası birinci senede mortalite %56 olarak saptanmış olup, hastaların sadece %12-39'unda fonksiyonel bağımsızlık olabileceği raporlanmıştır (35,36). İSH gelişimi için de, diğer tüm inmelerde olduğu üzere, değiştirilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri mevcuttur ve bunlar Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. İntraserabral Hemoraji Risk Faktörleri (35)

Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Hipertansiyon
Sigara
Alkol
Hipokolesterolemi
Antikoagülan - Antiagregan kullanımı
Sempatomimetik (Kokain, eroin, amfetamin vb.) suistimali
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri
İleri yaş
Erkek cinsiyet
Asya ırkı
Serebral amiloid anjiopati
Serebral mikrokanama
Kronik böbrek yetmezliği

An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017; **19**(1): 3-10 yayınından çevirilerek uyumlandırılmıştır.

İntraserebral Hemoraji - Etyoloji:

İSH etyolojik açıdan primer ve sekonder nedenler şeklinde ayrılabilir (Tablo 5). Primer İSH gelişiminde ileri yaş ve hipertansiyon en önemli risk faktörleri olup; hipertansiyonun primer İSH riskini 3,9 kat, yaşın 70 ve üzerinde olmasının ise riski 7 kat arttığı bildirilmiştir (37). Primer İSH'nin oluşumu ve tutulum lokalizasyonunda altta yatan patolojik mekanizma ehemmiyet kazanmaktadır. Şöyle ki, birinci olarak, hipertansiyon zemininde arteriolosklerotik mekanizma ile derin serebral penetran arter duvarlarında lipohyalinozis, damar duvar disorganizasyonu ve mikroanevrizmal vasküler oluşumlar (Charchot- Bouchard anevrizması) gelişmektedir. Bu aşamada, bazı yayınların özellikle bu mikroanevrizmaların rüptürü ile intraserebral hemorajinin geliştiğini iddia ettiği (38), bununla beraber karşıt görüş bildiren, yani mikroanevrizmal genişlemelerin düşünüldüğü kadar fazla olmadığını ve bu mikroanevrizmal görüntülerin teknik artefaklar nedeniyle oluştuğunu öne süren yayınların da mevcut olduğu söylenmelidir (39). İkinci olarak ise, serebral süperfisiyal alandaki leptomeningeal orta çaplı arterlerden çıkan vasküler yapılarda Beta-amiloid protein birikimi sonucu damar duvarının etkilenmesi ile serebral hemoraji gelişebilmektedir (40). Bu mikrohemoraji yapıları üzerinde yapılan ileri çalışmalarda kraniyel MRG'de saptanan mikrokanama yerleşim yerinin aslında altta yatan patoloji hakkında bilgi verebileceği gösterilmiştir. HT'li hastalarda daha çok derin serebral alanlarda mikrokanama izlenirken, amiloid anjiopati varlığında parietal ve oksipital lober mikrokanama odaklarının yoğun olduğu gözlenmiştir (41). Mikrokanamalar sadece etyoloji açısından bilgi verici olmakla kalmaz aynı zamanda ileri dönemdeki serebral hemoraji

gelişim riski açısından önem taşır. Şöyle ki, mikrokanaması olan hastaların %9,3'ünde; olmayanların ise sadece %1,3'ünde iki senelik takipler neticesinde serebral hemoraji geliştiği gözlenmiştir (42).

Tablo 5. İntraserebral Hemoraji Nedenleri (35)

Primer
Hipertansif
Amiloid Anjiopati
Sekonder
Travma
Arterio-venöz malformasyon
Koagülasyon bozuklukları ve anti-koagülan kullanımı
Hemorajik konversiyon
Neoplazm
Dural arterio-venöz fistül
Kokain, amfetamin vb. suistimali
Santral sinir sistemi vasküliti

An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke* 2017; **19**(1): 3-10 yayınından çevirilerek uyumlandırılmıştır.

İntraserebral Hemoraji - Tanı:

İSH tanısında da klinik özelliklere ek olarak nörogörüntülemeye ihtiyaç vardır. Bu bağlamda yine en sık kullanılan tanısal nörogörüntüleme metodu kontrastsız BT'dir. Kontrastsız BT sadece tanısal değil aynı zamanda izlenebilecek blend ve kara delik işareti gibi bulgular ile hematom ekspansiyonu riski hakkında da bilgi verici olabilir (43). BTA ise anevrizma, arteriovenöz malformasyon gibi altta yatan major sekonder nedenlerin tanımlanmasını sağlayacağı gibi, ek olarak spot işareti gibi kontrast maddenin rüptüre alandan sızması sonucu gelişen ve hematomun ekspansiyon ihtimalinin daha yüksek olduğu anlamına gelen bulgular ile prognostifikasyon açısından da fayda sağlamaktadır (43). Son İSH kılavuzuna göre yaş < 70 yıl spontan lober kanaması olan hastalar, yaş < 45 yıl derin veya serebellar hemorajisi olan hastalar ve yaş aralığı 45-70 yıl olup derin veya serebellar hemorajisi olup hipertansiyon tanısı olmayan hastalar için makrovasküler patolojiler ve sinüs ven trombüsü ekartasyonu açısından BTA ve venografi çalışılması klas 1 kanıt olarak önerilmektedir (36). MRG ile perihematomal alan ve genel parenkim daha net değerlendirilebilirken, altta yatan olası enfeksiyon, malignite vb. süreçler hakkında fikir sahibi olunabilir (44). MRG'nin gradient eko ve duyarlılık ağırlıklı inceleme (SWI) gibi sekansları ile İSH risk faktörlerinden olan mikrokanama tespiti de yapılabilir (45). MRA, BTA'da olduğu gibi sekonder vasküler nedenlerin saptanmasında kullanılabilirken (46); vasküler anomaliler için en detaylı görüntüleme tetkikinin Dijital Substraksiyon Anjiografi (DSA) olduğunun altı çizilmelidir (44).

İntraserebral Hemoraji Akut Tedavisi:

Akut İSH sonrası; ivedilikle arteriyel kan basıncı kontrolü, eğer var ise hematolojik parametrelere müdahale, olası cerrahi tedavi endikasyonunun değerlendirilmesi ve eş zamanlı olarak hastanın vital, hemodinamik ve metabolik açılardan stabilizasyonu sağlanmalıdır. Tablo 6.'da akut İSH tedavisi ve dikkat edilmesi gereken noktalar son kılavuzlar ışığında irdelenmiştir (36,47). Gelişmelere rağmen İSH vakalarında mortalitenin hala %20 civarında olduğu belirtilmelidir (48).

Tablo 6. İntraserebral Hemoraji Akut Tedavisi (36,47)

Hemostasis - Reversal	Koagülasyon faktör eksikliği veya ağır trombositopenisi olan hastalar, acilen ilgili faktör replasmanı veya platelet transfüzyonu ile tedavi edilmelilerdir. Antiagregan kullanan hastalarda platelet transfüzyonu, cerrahi planı doğrultusunda transfüzyon endikasyonu olmayan vakalar dışında muhtemelen zararlıdır. Antiagregan kullanan hastalarda platelet transfüzyonu eşliğinde veya eşliğinde olmaksızın desmopressin kullanımı hakkında net bilgi yoktur. İyatrojenik yüksek INR'ye (INR > 2) sekonder kanamalarda ilgili antikoagülan kullanımı durdurulmalı, INR düzeltilmesinde 4 F protrombin kompleks konsantrasi (PCC) kullanılmalıdır (Taze donmuş plazma da kullanılabilir.). İntavenöz K vitamini (10 mg/g 3 gün süre ile) replasmanı PCC sonrasında ileri dönem INR kontrolü açısından muhakkak sağlanmalıdır. INR hedefi < 1.3 olarak planlanmalıdır. INR 1.3-1.9 aralığı olan İSH vakalarında 4 F PCC kullanımı makul gözükmektedir (Ulaşılamaz ise taze donmuş plazma da kullanılabilir.). rFVIIa veya traneksamik asit kullanımı önerilmemektedir. Yeni nesil oral antikoagülan kullanımına sekonder kanamalarda, ilaç kullanımını takiben < 2 saat içerisinde aktif kömür ile mide lavajı, direkt faktör Xa inhibitör kullanan bireylerde andexanet alfa, dabigatran kullanımında ise idarucizumab antidotlarının kullanımı makuldür. Dabigartana sekonder İSH vakalarında ek olarak sürekli renal replasman tedavisi veya hemodiyaliz kullanımı düşünülebilir. Antidot yokluğunda 4 F PCC bireyselleştirilmiş olarak kullanılabilir. Heparin (fraksiyone-unfranksiyone) kullanımına sekonder kanamalarda protamin sülfat kullanılabilir. Antiplatelet kullanan hastalarda gelişen intraserebral hemoraji tedavisinde platelet transfüzyonunun yeri net değildir. Kan viskoelastisite testlerinin (Tromboelastografi, ROTEM) çalışılması sonlanım ve mortaliteyi değiştirmediğinden şu an için önerilmemektedir.
Derin Ven Trombüs (DVT) profilaksisi	Tüm intraserebral hemoraji hastaları için DVT profilaksisi pnömotik kompresyon ile hemen uygulanmalıdır. İmmobil olan hastalarda küçük doz subkutan (fraksiyone-unfraksiyone) heparin kullanımı iktus sonrası 48. saatten sonra planlanmaya başlanabilir. Varis çorabı kullanımı faydasızdır.
Kan Basıncı	Başvuruda sistolik arteriyel kan basıncı (SKB) > 150 mm-Hg <220 mm-Hg olan hafif ve orta ağırlıkta İSH olan hastaların (İSH skor (49) < 4), ek kontraendikasyon yoksa, intravenöz anti-hipertansif tedavi ile SKB 140 mm-Hg hedefine bir saat içerisinde (iktus sonrası 2 saat içerisinde) getirilmesi ve sonrasında SKB 130-150 mm-Hg aralığında izlenmesi güvenilir ve sonlanım üzerinde olumlu şekilde etkilidir. Ağır ve büyük hacimli (İSH skor (49) > 3) hastalarda ve/veya kraniyel dekompresyon planlanan hastalarda belirtilen şekilde kan basıncı kontrolünün sonuçları bilinmemektedir. İSH hastalarında SKB'nın < 130 mm-Hg olarak izlenmesi zararlıdır.

Tablo 6. İntraserebral Hemoraji Akut Tedavisi (36,47)	
YBÜ'de izlem	Akut dönem gözlem ve tedavinin nöroYBÜ'de yapılması önerilir.
Vücut Sıcaklığı	Yükselen ateş farmakolojik olarak düşürülerek normotermi sağlanmalıdır. Terapötik hipotermi cihazlarının kullanılmasının faydası bilinmemektedir.
Glukoz	Hipoglisemi (< 60 mg/dl) ve hiperglisemiden (> 200 mg/dl) kaçınılmalıdır.
Nöbet	Profilaksi önerilmemektedir. Klinik nöbet durumunda uygun şekilde anti-epileptik tedavi verilmelidir. Dalgalı mental statusu olan hastalarda uzun süreli EEG monitorizasyonu yapılması faydalı olabilir.
Artmış İntrakraniyel Basınç, Cerrahi	Kortikosteroid kullanımı önerilmez. Mental status gerilemesine eşlik eden orta ve ağır İSH'lerde (İSH skor (49) > 3) intraserebral basınç monitorizasyonu yapılması sonuçları olumlu etkileyebilir. Artmış intrakraniyel basıncı kontrol altına geçici olarak almak amacı ile hiperosmolar tedavi planlanabilir (Detaylar için Tablo 3.'e bakınız.). Profilaktik hiperosmolar tedavinin faydası bilinmemektedir. Mental status gerilemesine eşlik eden hidrosefali mevcudiyetinde eksternal ventriküler drenaj (EVD) yapılması önerilir. Supratentoryel intraserebral hemorajilerde hematom evakuasyonu için yapılacak kraniotominin kullanılabilirliği net değildir. Minimal metodların kullanılması tavsiye edilmektedir. Minimal invaziv yöntemler (steriotaktik, endoskopik) ile hematom evakuasyonunun faydası net bilinmemektedir. Bununla beraber İSH hacmi > 20 - 30 ml ve GKS 5 - 12 aralığında olan hastalarda sadece tıbbi tedaviye kıyaslandığında mortalite açısından faydalı olabilmekte iken fonksiyonel sonlanım açısından net bilgi yoktur. Arka sistem hematomları için; nörolojik kötüleşmesi olan, serebellar hemoraji (> 15 ml) olan, veya beyinsapı kompresyonu olan ve/veya hidrosefali gelişen hastalarda, mortaliteyi azalttığından, acil dekompresif cerrahisi yapılmalıdır. Koma, büyük hematoma sekonder orta hat şifti veya medikal tedaviye dirençli KİBAS olan hastalarda, dekompresif cerrahi mortaliteyi azalttığından düşünülebilir, bununla beraber fonksiyonel sonlanım üzerindeki etkisi belirsizdir.
Disfaji	Aspirasyon pnömonisini önlemek için intrakraniyel hemoraji sonrası rutin yutma değerlendirmesi yapılmalıdır.
İntrakraniyel Basınç Monitorizasyonu	GKS < 8 ve supratentoryel herniasyon kanıtı varlığında basınç monitorizasyonu yapılarak serebral perfüzyon basıncının 50-70 mm-Hg aralığında tutulması önerilebilir.
İntraventriküler Hemoraji ve Sekonder Obstrüksiyon	Mental status gerilemesine eşlik eden intraventriküler hemoraji (İVH) mevcudiyetinde eksternal ventriküler drenaj (EVD) yapılması önerilir. GKS > 3 ve İVH eşlik eden hastalarda (İSH hacmi <30 ml) minimal invaziv hemoraji evakuasyonuna ek olarak trombolitik kullanımı güvenilir olup, sadece EVD ile takibe kıyaslandığında mortalite açısından faydalı olabilir. Fonksiyonel sonlanım açısından ise net bilgi yoktur. İntraventriküler pıhtı tedavisinde, tpa kullanımı sonrası komplikasyon riski düşük olsa da güvenlilirlik ve etkinlik konusunda belirsizlik mevcuttur. Endoskopik tedavinin etkinliği net bilinmemektedir.
GKS: Glasgow Koma Skalası, İSH: İntraserebral hemoraj, İVH: İntraventriküler hemoraji	

Yakın mental status takibi, hemodinamik monitorizasyon, gereğinde intrakraniyel basınç monitorizasyonu, intraventriküler drenaj tedavisi veya uygun endikasyonda cerrahiye olanak sağlanması ve postoperatif takibin daha rahat yapılabilmesi gibi avantajlarından dolayı İSH vakalarının YBÜ'lerde takibi önerilmektedir (36,47). Bir çalışmada, İSH hastalarının YBÜ'de takip edilmesinin, herhangi bir serviste takip edilmesine kıyasla, uzun dönem sağkalımda daha fazla başarı sağladığı gösterilmiştir (50). İSH hastalarının takip edildiği YBÜ'nün spesifik olması da mortalite açısından önemli olabilir. Bu konuyu araştıran bir yayında, İSH hastasının nöroloji YBÜ'de takip edilmeyip; genel yoğun bakımda takip edilmesinin tek başına hastane içi mortaliteyi 3.4 kat artırdığı saptanmıştır (51). Aynı çalışmada nöroloji YBÜ'de müdavi hekim olarak devamlı bir nöroyoğun bakım uzmanı olmasının da mortaliteyi bağımsız bir şekilde 0.38 kat azalttığı tespit edilmiştir.

Subaraknoid Hemoraji:

Subaraknoid Hemoraji - Genel Tanım, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri:

Subaraknoid hemorajiye (SAH) sekonder inme, subaraknoid aralıkta (travmatik olmayan) kanama gelişmesi neticesinde ortaya çıkan nörolojik disfonksiyon belirti - bulgu kümesi ve/veya baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır (1). SAH tüm inmelerin %5-10'unu oluşturmakta olup, non-travmatik SAH'ların %80'ninin intraserebral anevrizma kaynaklı olduğu özellikle bilinmelidir (52). Anevrizmal SAH'ın gözlenme oranı yıllık 6,7/100.000 kişidir (53). İktus sonrası birinci sene sonunda SAH mortalitesi %32,6 olarak saptanmış olup; gelişen ileri tedavi yaklaşımlarına rağmen yıllar içerisinde mortalitede sadece %4,3'lük azalma gözlenmiş olması düşündürücüdür (54). Yaşamını idame ettirebilen kişilerde yüksek oranda ağır işgöremezlik, kognitif ve sosyal engellilikler bildirilmektedir (52). Anevrizmal SAH'a bağlı inmelerde, hem anevrizma gelişimi hem de anevrizma rüptürü açısından diğer tüm inmelerde olduğu gibi modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri mevcut olup ve bunlar Tablo 7 ve Tablo 8.'de sırası ile verilmiştir.

Subaraknoid Hemoraji - Etyoloji:

SAH'a bağlı inmelerin çoğu intrakraniyel anevrizma rüptürüne sekonder olarak geliştiğinden, etyolojik değerlendirme de anevrizmatik ve non-anevrizmatik SAH şeklinde yapılmalıdır. Non-anevrizmatik SAH nedenleri Tablo 9'da özetlenmiştir (55).

Tablo 7. İntrakraniyel Anevrizma Gelişimi için Risk Faktörleri (52)
Hipertansiyon
Sigara
Kronik Alkol Kullanımı
Kadın Cinsiyet
Birinci Derece Akrabalarda Anevrizma Mevcudiyeti
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
Marfan Sendromu
Nörofibromatozis tip 1
Ehler Danlos Sendromu
Fibromuskuler Displazi
D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; **27**(3): 222-40 yayınından uyumlandırılmıştır.

Tablo 8. İntrakraniyel Anevrizma Rüptürü için Risk Faktörleri (52)
Kadın cinsiyet
Japon ve Fin Irk Özelliği
Sigara
Hipertansiyon
Kokain, Amfetamin vb. Suistimali
Posterior Sirkulasyon Anevrizma Mevcudiyeti
Dev Anevrizma (>25mm)
D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; **27**(3): 222-40 yayınından uyumlandırılmıştır.

Tablo 9. Subaraknoid Hemorajinin Non-anevrizmatik Nedenleri (55)
Travma
Arteriovenöz Malformasyon
İntrakraniyel Arter Diseksiyonu
Kokain, Amfetamin vb. Suistimali
Mikotik Anevrizma
Pituiter Apopleksi
Moyamoya Hastalığı
Santral Sinir Sistemi Vasküliti
Koagülasyon Bozuklukları
Primer veya Metastatik Neoplazmlar
Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke* 1993; **24**(9): 1403-9 yayınından uyumlandırılmıştır.

Subaraknoid Hemoraji - Tanı:

SAH tanısının konulmasında da, diğer inmelerde olduğu gibi, klinik özelliklerin yanında nörogörüntüleme önem arzetmektedir. Kontrastsız BT bu açıdan ilk tercih edilen yöntem olup; sisternal alana ekstravaze olan kanın hiperdens olarak görülmesini sağlamaktadır. Sisternal alanda tespit edilen bu hemorajinin, özellikle anevrizmal SAH'larda, anevrizmanın yeri hakkında da bilgi verici olabileceği bilinmelidir (56). Bununla beraber, kontrastsız BT'nin SAH tespitinde %2 oranında yanlış-negatif olabileceği unutulmamalıdır (57). Bu noktada klinik muayene ve muayene özellikleri ön plana çıkmakta olup, eğer klinik şüphe SAH yönünde ve kraniyel BT negatif ise hastaya lomber ponksiyon yapılması zaruridir (57). Literatürde kraniyel BT negatif SAH vakalarında, iktus sonrası on ikinci saatte yapılan lomber ponksiyon neticesinde SAH tanısının konulabileceği bildirilmiştir (57). Belirtilen süreden evvel yapılacak lomber ponksiyon incelemelerinin de yanlış negatif sonuç verebileceği özellikle hatırlanmalıdır (58).

Kontrastsız kraniyel BT dışındaki modalitelerden; kraniyel BTA'nın, anevrizma başta olmak üzere, SAH'dan sorumlu olabilecek diğer vasküler patolojilerin de tanınmasını sağlamak üzere kraniyel MRG ve MRA ile beraber kullanılabileceği belirtilmiştir (59). Bununla beraber boyut olarak küçük patolojilerin tespit edilememesi ihtimaliden dolayı, DSA dışı anjiografik görüntüleme yöntemleri negatif saptandığında dahi, DSA ile invaziv serebral anjiografi yapılaması şiddetle önerilmektedir (60). Bu aşamada vazopazm, trombüs vb. nedenlerden dolayı ilk DSA'da %20'ye varan oranda yanlış negatiflik saptanabileceği unutulmamalıdır (57). Bu bağlamda anevrizma ve/veya diğer vasküler patolojilerin tespit edilemediği SAH vakalarında iktustan 2-3 hafta sonra ikinci bir DSA tekrarlanması önerilmektedir (60,61).

Subaraknoid Hemoraji - Akut Tedavi:

SAH'lı vakaların, hem genel olarak SAH'ın yol açtığı ağır nörolojik tutulum hem de tekrar kanama, hidrosefali ve gecikmiş serebral iskemi gibi major komplikasyonlar nedeniyle rutin olarak YBÜ'lerinde izlenmesi tavsiye edilmektedir (61,62).

Anevrizmaya sekonder SAH'da, iktus sonrası ilk 24 saat içerisinde tekrar kanama ihtimali %4,1 ile %13,6 arasında değişmekte ve tekrar kanamaların neredeyse yarısı iktus sonrası ilk altı saat içerisinde gerçekleşmektedir (63,64). Kesin olarak ifade edilmese de, sistolik kan basıncının > 160 mm-Hg'nin olmasının erken tekrar kanama riskini artırdığı düşünüldüğünden, girişimsel veya cerrahi tedavi protokolüne kadar sistolik kan basıncının < 160 mm-Hg tutulması önerilmektedir (61,65). Anevrizmaya sekonder SAH tedavisinde mikrocerrahi klipleme veya endovasküler koil yöntemleri kullanılabilmekte olup; bu iki tedavi seçeneğinden hangisinin daha üstün olduğuna dair net bir bilgi mevcut değildir (65). Bu bağlamda her hastanın tedavisinin profesyonel bir ekip tarafından bireyselleştirilmesi en makul yöntem gibi gözükmektedir (65). Bununla beraber, son kılavuzlar ışığında > 50 ml intraparenkimal hemoraji ve orta serebral arter anevrizması olan hastalarda mikrocerrahi; > 70 yaş ve ileri evre SAH (Hunt Hess Skor (15) > 3) olan hastalarda ise endovasküler yöntem tercih edilebileceği söylenebilir (61,65).

İkinci bir major komplikasyon olan serebral vazokonstriksiyon ve bununla ilintili gecikmiş serebral iskemi, iktus sonrası 7-10'uncu günler arasında ortaya çıkabilen bir komplikasyondur. Bu açıdan tüm anevrizmal subaraknoid hemoraji hastalarının profilaktik olarak per oral nimodipin ile takip edilmesi ve bu hastalarda övoleminin sağlanaması önemlidir ve önerilmektedir (61,65). SAH sonrası serebral vazokonstriksiyon açısından profilaktik endovasküler balon anjioplastinin önerilmediği özellikle belirtilmelidir (65). İndüklenmiş hipertansif tedavinin ise sadece bazal yüksek arteriyel tansiyonu olan ve/veya kardiak durumu hipertansif izlenmeyi gerektiren hastalara uygulanması önerilmektedir (65).

Üçüncü bir komplikasyon olan akut hidrosefali ise anevrizmal SAH sonrası %15-78 aralığında bir oranda izlenebilmekte olup; semptomatik hidrosefalinin eksternal ventiküler drenaj veya lomber drenaj ile tedavi edilmesi önerilmektedir (61,65).

Subaraknoid hemoraji tedaviside dikkat edilmesi gereken diğer genel özellikler Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Subaraknoid Hemoraji Akut Tedavisi (61,65)

Kan Basıncı	Özellikle tekrar kanama riskine karşı, girişimsel ve/veya cerrahi tedaviye kadar, arteriyel kan basıncının kontrol edilmesi bu esnada da serebral perfüzyonun kısıtlanmaması gerekmektedir. Sistolik kan basıncı < 160 mm Hg (intravenöz labetalol veya nikardipin ile yapılması önerilir) tutulması bu açıdan önerilmektedir.
Erken Tekrar Kanama Profilaksisi	Eğer, kaçınılmaz bir şekilde anevrizma tedavisi gecikecekse; iktus sonrası ilk 72 saat içerisinde ε-Aminokaproik asit (veya traneksamik asit) toplam 4 gr, 1 gram/saat iv uygulanabilir.
Girişimsel veya Cerrahi Tedavi	İktus sonrası hasta, profesyonel multidisipliner ekip tarafından hasta için bireyselleştirilmiş karar neticesinde mikrocerrahi klipleme veya endovaskuler koilleme işlemlerinden birine olabilecek en kısa süre içerisinde yönlendirilmelidir.
Nöbet Profilaksisi	Profilaktik antiepileptik kullanımı konusunda fikir birliği olmayıp; hiperakut fazda profilaktik olarak kullanabileceği (evre 2b kanıt) olarak önerilmektedir. Anti-epileptik ajan bireyselleştirilerek seçilmelidir.
Gecikmiş Serebral (Vazokonstriksiyon) İskemi	Profilaktik nimodipin 4 x 60 mg per oral (iktus sonrası 21'inci güne kadar) tedavisi önerilmektedir. Övolemi sağlanması önerilmektedir. İndüklenmiş hipertansiyon sadece bazal olarak hipertansif veya kardiak statusun bunu gerektirdiği bireylerde düşünülmelidir. Profilaktik hipervolemi ve profilaktik balon anjioplastiden kaçınılmalıdır.
Fizyolojik Değerler	Vücut sıcaklığı ≤ 37.5° C Normoglisemi Normonatremi Hemoglobin >7.0 g/dL (Sınır hakkında net bilgi olmamakla beraber önerilir.)
DVT profilaksisi	Pnömatik kompresyon (kontraendikasyonlar dikkat ederek) uygulanması. Subkutan heparin (franksiyone-unfranksiyone) başlanma zamanı hasta bazında bireyselleştirilerek kullanılabilir. Heparin ile indüklenen trombositopeni açısından dikkatli olunmalıdır.
Akut Hidrosefali	Eksternal ventriküler drenaj veya lomber drenaj yapılması önerilir.

SAH vakalarının teşhis ve tedavi süresinde izlendiği üniteler de morbidite, mortalite ve prognoz açısından önem arzetmektedir. Bu açıdan düşünüldüğünde SAH teşhisi ile inme ünitesi olmayan genel bir üniteye yatışı yapılan ve sonrasında kapsamlı bir inme merkezine sevk edilen hastaların, direkt olarak kapsamlı bir inme merkezine yatırılan SAH hastaları ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; sonradan yönlendirilen SAH hastalarında girişimsel tedavinin neredeyse 2 gün geciktiği ve gecikmik serebral iskemi riskinin yaklaşık 1.7 kat arttığı saptanmıştır (66). SAH vakalarının nöroloji YBÜ'de ve nöroyoğun bakım uzmanı tarafından yönetilen profesyonel bir ekip ile takip ediliyor olmasının prognoza etkisinin incelenediği çalışmalarda ise; bu tip uzman ekipler ile nöroloji YBÜ'de izlenen hastalarda, diğer ekipler ile genel YBÜ'de izlenen hastalara göre yaklaşık 1.5 kat daha fazla oranda eve taburcuk gerçekleştiği (67), YBÜ'de kalış süresinin Hunt-Hess skorundan bağımsız olarak yaklaşık 1.5 gün kısaldığı, ventrikülo-peritoneal şant takılma oranının yarı yarıya azaldığı (68) ve Hunt-Hess evre 1 ve 2 olan hastalarda taburculuk mRS 0-2 aralığında olması şeklinde tanımlanan iyi sonlanım ihtimalinin, yaklaşık 5 kat arttığı saptanmıştır (69).

Serebral Sinüs Ven Trombozu:

Serebral Sinüs Ven Trombozu - Genel Tanım, Epidemiyoloji:

Serebral Sinüs Ven Trombozu (SVT) serebral sinüs ve/veya venlerin çeşitli etyolojik süreçler neticesinde okklüde olmasıdır (70). SVT'nin inmenin ancak %1-2'lik bölümünden sorumlu olduğu belirtilmekte olup; yıllık insidansının 1-3/100.000 kişi olduğu bildirilmiştir (70,71). SVT gelişimine yol açan süreçler, aslında diğer venlerde trombüs formasyonuna neden olan sebeplerden farklı olmayıp, klasik olarak Wirchow triadı ile bilinmekte olan staz, akkiz veya genetik trombofili ve/veya ilgili damar duvarındaki lokal ve/veya sistemik inflamatuar-enfeksiyöz tutulum durumlardır (70). SVT'de herhangi bir dural sinüs tek başına tutulabileceği gibi (en sık sinüs sagittalis superior), eş zamanlı çoklu tutulumlar da görülebilmektedir (70,72). Kortikal ven trombüsleri ise; geliştiklerinde çoğunlukla sinüs trombüslerine eşlik etmekte olsalar da, nadiren münferit olarak da tutulabilirler (70). SVT neticesinde gelişen tablo klasik baş ağrısı sendromlarından farklılık gösteren izole bir baş ağrısından, drene edilen serebral parenkimde ortaya çıkan venöz enfarkta ve/veya özellikle ileri dönemlerde gelişebilecek hayatı tehdit eden bir KİBAS'a kadar geniş bir yelpazede tezahür edebilir (72) (Tablo 11).

Tablo 11. Serebral Sinüs Ven Trombüsünün Klinik Paternleri (71)

Tip	**Özellik**
Fokal Sendrom	Fokal nörolojik belirtilere eşlik eden başağrısı, epileptik nöbet(ler) veya mental status değişimi
İzole İntrakraniyel Hipertansiyon	Subakut - kronik evrede tezahür eden başağrısı, bulantı - kusma ve papilödem varlığı
Diffüz Ensefalopati	Sıklıkla subakut evrede mental status değişikliği
Kavernöz Sinüs Sendromu	Ağrılı oftalmopleji, kemozis ve/veya proptozis

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; **42**(4): 1158-92 yayınından uyumlandırılmıştır.

Serebral Sinüs Ven Trombozu - Risk Faktörleri, Etyoloji:

SVT gelişimi açısından da diğer inme nedenlerinde olduğu gibi akkiz ve kalıtımsal patolojiler söz konusudur (71,73,74). Tablo 12. bu faktörleri izah açısından takip edilebilir.

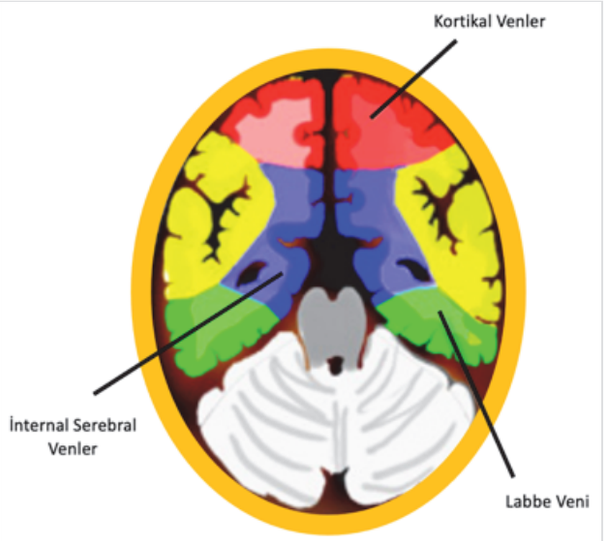
Tablo 12. Serebral Sinüs Ven Trombüsü Etyolojisi

Kalıtımsal	Kazanılmış
Homosisteinemi	SSS Malignitesi
Faktör 5 Leiden Mutasyonu (Homozigot)	Kafa Travması
G2021A Protrombin Gene Mutasyonu	İntrakraniyel Hipotansiyon
MTHFR 677TT Mutasyonu (Homozigot)	Dural Fistül Mevcudiyeti
Protein C ve S Ekslikliği	Bölgesel Enfeksiyon Mevcudiyeti
Anti-trombin III Eksikliği	Hematolojik Malignite
Anti-kardiolipin ve Anti-fosfolipit Antikor Mevcudiyeti	Nefrotik Sendrom
	Sistemik Vaskülitler
	Menenjit
	Oral kontraseptif, Sisplatin, Metotreksat, Steroid Kullanımı
	SSS Cerrahisi
	Lomber Ponksiyon
	Gebelik
	Puerperium

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; **42**(4): 1158-92 yayınından uyumlandırılmıştır.

Sinüs Ven Trombozu - Tanı:

SVT tanısı diğer inmelere göre daha nadir görülmesi ve nörogörüntüleme bulgularına aşinalığın görece daha az olması nedeniyle atlanabilmektedir. Bu nedenle SVT'den şüphe edilmesi ve bu tanının akla gelmesi önemlidir. Yukarıda belirtilen müphem klinik paternlere eşlik eden bazı temel nörogörüntüleme özellikleri SVT şüphesinin oluşmasında ehemmiyet teşkil edebilmektedir (71). Bu temel özellikler trombüsün bir nörogörüntüleme tetkikinde indirekt olarak saptanmasını ve SVT'nin yol açtığı venöz enfarktus ve/veya kortikal ödem formasyonunun saptanmasını içermektedir (75). Birinci kısım için devam etmek gerekirse; kontrastsız kraniyel BT incelemesinde serebral venöz yapıların içinde lokal olarak saptanabilecek 'Delta İşareti (Koyu Pıhtı İşareti)' veya 'Kord İşareti' yanında kontrastsız kraniyel MRG T2 ve FLAİR sekanslarda normal akım voidinin kaybı neticesinde ortaya çıkan hiperintensite bu açıdan örnek teşkil edebilir (75). 'Delta İşareti' ve 'Kord İşareti' kontrastsız kraniyel BT'de sırasıyla sinuslerin ve kortikal venlerin içerisinde yer alan lokal hiperdensite olup bu bölgelerdeki trombüse işaret etmektedirler (75). İkinci kısım açısından ise, venöz enfarktüsün non-arteriyel tutulumu, genellikle bilateral veya görece kendisine has lokalizasyonu olması (Şekil 1.), vazojenik ve sitotoksik ödem birlikteliğinde tutulum izlenmesi ve kortikal ödem varlığı yol gösterici olabilir (71,73-75).



Şekil 1. Serebral venöz drenaj alanları

Bahsedilen özellikteki lezyonların varlığında sıradaki adım tanının netleştirilmesi olup, bu bağlamda kontrastlı incelemelere geçilmesi tavsiye edilmektedir (5). Kraniyel BT venografi, en az 70 cc kontrast verildikten 45-50 saniye sonra alınan venografi kesitlerinde 'Boş Delta İşareti', ki trombüs tarafından engellenen kontrast geçiş yokluğunu ifade etmektedir, tespit edilmesi tanı açısından önem arzetmektedir (75). MRG Venografi açısından Time-of-flight (TOF), faz-kontrast anjiografi ve kontrastlı MR venografi altgruplarının SVT tespitinde kullanılabileceği söylenebilir. Bununla beraber MRG için, SVT tanısında kullanılırken, bazı tuzaklarının olabileceği unutulmamalıdır (71,73-75). BT ve MRG'ye ait bu tuzak durumlar Tablo 13.'de özetlenmiştir. DSA'nın ise SVT teşhisinde özellikle girişimsel tedavi planlanan SVT hastalarında kullanıldığının belirtilmesi şimdilik yeterli olacaktır (75) (Bkz. Tablo 14.).

Sinüs Ven Trombozu - Tedavi:

SVT teşhisi sonrasında tedavi basamağına hızlıca geçilmelidir (71,73,74). SVT'nin tedavisinin aslında çok yönlü olduğu unutulmamalıdır. İlk aşama antikoagülan tedavinin hızlıca başlanmasını gerektirirken, daha sonrasında etyolojik nedenin tespiti ve tedavisi önem arzetmektedir (71,73,74). Bununla beraber SVT tedavisi bu aşamada hala tamamlanmamıştır zira, takip eden dönemde dirençli vakaların ve olası komplikasyonların tespiti de SVT hastalarının tedavi planı içerisindedir (71,73,74). Tablo 14. bu dönemler açısından dikkat edilmesi gereken hususları özetlemektedir.

Tablo 13. Kraniyel BT ve MRG'nin SVT Tespitindeki Tuzakları (71,73-75)	
Kraniyel BT	
Araknoid Granülasyon	Dura matere yönelen araknoid uzantılar dolum defektini taklit edebilir. Lokalizasyonu ve tipi ile trombüsden ayırtedilebilir.
Periferik Yerleşimli Hematom	Periferik yerleşimli hematomlar bazen kontrastsız BT'de 'Koyu Pıhtı İşaretini' taklit edebilir. Şüphe varlığında kontrastlı tetkiklerin kullanılması faydalı olabilir.
Psödo-Boş Delta İşareti	Subdural hematom, travma, kortikal yerleşimli apse hadiselerinde lezyonun hipodansitesi kontrastlı BT venografide 'Boş Delta İşareti'ni taklit edebilir. Tutulumun extra-aksiyel yerleşimi konuyu aydınlatmak için kullanılabilir.
Kraniyel MRG	
Hipoplastik Transvers Sinüs	Sık rastlanan bir durum olduğundan SVT ile ayrımı önemlidir. İki ipucundan faydalanılabilir: Juguler foramen asimetrisinin değerlendirilmesi Kaynak görüntülemelerde kontrast doluşunun değerlendirilmesi
Trombüsün Düşük İntensitesi	Kontrastsız T2 MRG'de subakut dönemde gelişen intraselüler deoksihemoglobin formasyonu sinüslerin patent gözükmesine yol açabilir. Bu zamanlamaya dikkat edilmesi ve kontrastlı görüntüleme kullanımı sorunun çözümünde yol gösterebilir.
Flow Void Paterni	Kontrastlı T1 MRG'de normal velositesinde akmakta olan kan sinüs içerisinde hipointens görülerek trombüsü taklit edebilir. Kaynak görüntüler ile teyit edilmesi yeterlidir.

Tablo 14. Serebral Sinüs Ven Trombüsü Tedavisi (71,73,74)	
Steroid	Başka bir endikasyon yok ise SVT tedavisinde steroid kullanımının faydası yoktur.
Antiagregan	Altta yatan başka bir endikasyon yok ise rutin antiagregan tedavi endikasyonu yoktur.
Antikoagülasyon	Antikoagülan tedavinin DMAH ile hemen başlanması önerilmektedir. UH'de tedavide kullanılabilmektedir. Minör intrakraniyel hemoraji (NIHSS<5) ve intrakraniyel basınç artışı durumunun bu açıdan bir kontraendikasyon oluşturmadığı unutulmamalıdır.
Enfeksiyöz Status Değerlendirmesi	Enfeksiyöz parametreler ve kültür çalışmalarına göre Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi konsultasyonu doğrultusunda uygun antibiyoterapinin başlanması ve en az 3-8 hafta uygulanması önerilir. Lokal apse formasyonlarında uygun drenaj ve/veya cerrahi planın aktive edilmesi elzem olabilir.
Hematolojik - Onkolojik Status Değerlendirmesi	Tam kan, periferik yayma, kemik iliği örneklemeleri birlikteliğinde ve Hematoloji ve Onkoloji konsultasyonları ışığında altta yatan olası hastalığın tedavisi önemlidir.
Genetik Status Değerlendirmesi	Vaskülit ve trombofili paneli ışığında tespit edilebilecek patolojinin ileri dönem tedavisi açısından değerli olabilir.
Epileptik Nöbet	Nöbet ve parenkimal hasar varlığında anti-epileptik tedavi (hasta özelliklerine göre uyumlandırılarak) başlanmalıdır. Nöbet varlığına parenkimal hasar eşlik etmeyen SVT vakalarında da anti-epileptik başlanması önerilir. Profilaktik anti-epileptik tedavi önerilmemektedir.
İntrakraniyel Hipertansiyon	Kısa süreli dehidratasyon, furosemid (80 mg/g iv) ve/veya mannitol (1 mg/kg puşe sonrasında 4 x 100 cc iv), asetazolamid (3x250 mg po) ileri planlama yapılıncaya kadar vakit kazanmak için uygulanabilir.
Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu ve Herniasyon	Dekompresif kraniektomi, ventrikülo-peritoneal şant kurulumu ve/veya hematom boşaltılması (evakuasyonu) hasta bazında bireyselleştirilerek düşünülebilir.
Progresif Görme Kaybı	Optik sinir kılıf fenestrasyonu, ventrikülo-peritoneal şant kurulumu ve/veya dekompresif kraniektomi planlanabilir.
Endovasküler Tedavi	İntrasinüs trombolizis veya mekanik embolektominin SVT hastalarında rutin kullanımına dair net kanıt yoktur. Antikoagülan tedavi altında progrese olan dirençli vakalarda herniasyon riskini azaltmak maksadı ile kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Altta yatan nedenlerden vaküler malformasyon ve/veya dural fistül endovasküler tedavilerinin tamamlanması önerilir. Dural Ven Stenozu düşünülen hastalarda retrograd venografi ile venöz basınç tayini ve eğer ilgili basınç > 8-10 mm-Hg ise endovaküler stentleme yapılması tavisye edilir.

KAYNAKLAR

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2013; 44(7): 2064-89.
2. Musuka TD, Wilton SB, Traboulsi M, Hill MD. Diagnosis and management of acute ischemic stroke: speed is critical. CMAJ 2015; 187(12): 887-93.
3. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. Neuroepidemiology 2015; 45(3): 161-76.
4. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals

from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42(2): 517-84.
5. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke 1993; 24(1): 35-41.
6. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. Ann Neurol 2005; 58(5): 688-97.
7. Meschia JF, Barrett KM, Chukwudelunzu F, et al. Interobserver agreement in the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification of stroke based on retrospective medical record review. J Stroke Cerebrovasc Dis 2006; 15(6): 266-72.
8. Arsava EM, Ballabio E, Benner T, et al. The Causative Classification of Stroke system: an international reliability and optimization study. Neurology 2010; 75(14): 1277-84.
9. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundoerfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. Stroke 2001; 32(12): 2735-40.
10. 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.
11. Sabarudin A, Subramaniam C, Sun Z. Cerebral CT angiography and CT perfusion in acute stroke detection: a systematic review of diagnostic value. Quant Imaging Med Surg 2014; 4(4): 282-90.
12. Flottmann F, Broocks G, Faizy TD, et al. CT-perfusion stroke imaging: a threshold free probabilistic approach to predict infarct volume compared to traditional ischemic thresholds. Sci Rep 2017; 7(1): 6679.
13. Lovblad KO, Laubach HJ, Baird AE, et al. Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19(6): 1061-6.
14. Xu Y, Yuan C, Zhou Z, et al. Co-existing intracranial and extracranial carotid artery atherosclerotic plaques and recurrent stroke risk: a three-dimensional multicontrast cardiovascular magnetic resonance study. J Cardiovasc Magn Reson 2016; 18(1): 90.
15. Zaro-Weber O, Moeller-Hartmann W, Siegmund D, et al. MRI-based mismatch detection in acute ischemic stroke: Optimal PWI maps and thresholds validated with PET. J Cereb Blood Flow Metab 2017; 37(9): 3176-83.
16. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. N Engl J Med 2018; 378(1): 11-21.
17. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. N Engl J Med 2018; 378(8): 708-18.
18. Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, Elkind MSV. 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. Stroke 2019; 50(12): 3331-2.
19. Kirkman MA, Citerio G, Smith M. The intensive care management of acute ischemic stroke: an overview. Intensive Care Med 2014; 40(5): 640-53.
20. Yang MH, Lin HY, Fu J, Roodrajeetsing G, Shi SL, Xiao SW. Decompressive hemicraniectomy in patients with malignant middle cerebral artery infarction: A systematic review and meta-analysis. Surgeon 2015; 13(4): 230-40.
21. Maciel CB, Sheth KN. Malignant MCA Stroke: an Update on Surgical Decompression and Future Directions. Curr Atheroscler Rep 2015; 17(7): 40.
22. Visvanathan A, Dennis M, Whiteley W. Parenteral fluid regimens for improving functional outcome in people with acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2015; (9): CD011138.
23. McManus M, Liebeskind DS. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke. J Clin Neurol 2016; 12(2): 137-46.
24. Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. Lancet 1999; 353(9150): 376-7.
25. Baker L, Juneja R, Bruno A. Management of hyperglycemia in acute ischemic stroke. Curr Treat Options Neurol2011; 13(6): 616-28.
26. Kim SH, Saver JL. Initial body temperature in ischemic stroke: nonpotentiation of tissue-type plasminogen activator benefit and inverse association with severity. Stroke 2015; 46(1): 132-6.
27. Campos F, Sobrino T, Vieites-Prado A, et al. Hyperthermia in human ischemic and hemorrhagic stroke: similar outcome, different mechanisms. PLoS One 2013; 8(11): e78429.
28. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. Stroke 2005; 36(12): 2756-63.
29. Joundi RA, Martino R, Saposnik G, Giannakeas V, Fang J, Kapral MK. Predictors and Outcomes of Dysphagia Screening After Acute Ischemic Stroke. Stroke 2017; 48(4): 900-6.
30. Dennis M, Sandercock P, Graham C, Forbes J, Collaboration CT, Smith J. The Clots in Legs Or sTockings after Stroke (CLOTS) 3 trial: a randomised controlled trial to determine whether or not intermittent pneumatic compression reduces the risk of post-stroke deep vein thrombosis and to estimate its cost-effectiveness. Health Technol Assess 2015; 19(76): 1-90.
31. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. Cochrane Database Syst Rev 2013; (9): CD000197.
32. Knopf L, Staff I, Gomes J, McCullough L. Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. Neurocrit Care 2012; 16(1): 63-71.
33. Alonso A, Ebert AD, Kern R, Rapp S, Hennerici MG, Fatar M. Outcome Predictors of Acute Stroke Patients in Need of Intensive Care Treatment. Cerebrovasc Dis 2015; 40(1-2): 10-7.
34. Thapa LJ, Shrestha A, Pokhrel B, Poudel R, Rana PV. Stroke mortality in intensive care unit from tertiary care neurological center. JNMA J Nepal Med Assoc 2013; 52(190): 332-6.
35. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. J Stroke 2017; 19(1): 3-10.
36. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2022; 53(7): e282-e361.
37. Brott T, Thalinger K, Hertzberg V. Hypertension as a risk factor for spontaneous intracerebral hemorrhage. Stroke 1986; 17(6): 1078-83.
38. Auer RN, Sutherland GR. Primary intracerebral hemorrhage: pathophysiology. Can J Neurol Sci 2005; 32 Suppl 2: S3-12.
39. Challa VR, Moody DM, Bell MA. The Charcot-Bouchard aneurysm controversy: impact of a new histologic technique. J Neuropathol Exp Neurol 1992; 51(3): 264-71.
40. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. Ann Neurol 2010; 68(4): 545-8.
41. Lee SH, Kim SM, Kim N, Yoon BW, Roh JK. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. J Neurol Sci 2007; 258(1-2): 111-4.
42. Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. Stroke 2003; 34(10): 2459-62.
43. Sporns PB, Schwake M, Kemmling A, et al. Comparison of Spot Sign, Blend Sign and Black Hole Sign for Outcome Prediction in Patients with Intracerebral Hemorrhage. J Stroke 2017; 19(3): 333-9.
44. Macellari F, Paciaroni M, Agnelli G, Caso V. Neuroimaging in intracerebral hemorrhage. Stroke 2014; 45(3): 903-8.
45. Kim BJ, Lee SH. Cerebral microbleeds: their associated factors, radiologic findings, and clinical implications. J Stroke 2013; 15(3): 153-63.
46. Josephson CB, White PM, Krishan A, Al-Shahi Salman R. Computed tomography angiography or magnetic resonance angiography for detection of intracranial vascular malformations in patients with intracerebral haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2014; (9): CD009372.
47. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Gu–

ideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015; 46(7): 2032-60.
48. Goldstein JN, Gilson AJ. Critical care management of acute intracerebral hemorrhage. Curr Treat Options Neurol2011; 13(2): 204-16.
49. Hemphill JC, 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke 2001; 32(4): 891-7.
50. Terent A, Asplund K, Farahmand B, et al. Stroke unit care revisited: who benefits the most? A cohort study of 105,043 patients in Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80(8): 881-7.
51. Diringer MN, Edwards DF. Admission to a neurologic/neurosurgical intensive care unit is associated with reduced mortality rate after intracerebral hemorrhage. Crit Care Med 2001; 29(3): 635-40.
52. D'Souza S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol 2015; 27(3): 222-40.
53. Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, et al. Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms. World Neurosurg 2018; 115: 430-47 e7.
54. Worthington JM, Goumas C, Jalaludin B, Gattellari M. Decreasing Risk of Fatal Subarachnoid Hemorrhage and Other Epidemiological Trends in the Era of Coiling Implementation in Australia. Front Neurol 2017; 8: 424.
55. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. Stroke 1993; 24(9): 1403-9.
56. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. Surg Neurol Int 2017; 8: 11.
57. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 58(3): 357-9.
58. Carley S, Harrison M. Best evidence topic report. Timing of lumbar puncture in suspected subarachnoid haemorrhage. Emerg Med J 2005; 22(2): 121-2.
59. Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide MC, et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. Radiology 2011; 258(1): 134-45.
60. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 2009; 40(3): 994-1025.
61. Dong Y, Guo ZN, Li Q, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of spontaneous subarachnoid haemorrhage. Stroke Vasc Neurol 2019; 4(4): 176-81.
62. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care 2011; 15(2): 211-40.
63. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 2005; 62(3): 410-6.
64. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. J Neurol Sci 2007; 258(1-2): 11-6.
65. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/american Stroke Association. Stroke 2012; 43(6): 1711-37.
66. Drazin D, Rosner J, Nuno M, et al. Type of admission is associated with outcome of spontaneous subarachnoid hemorrhage. Int J Stroke 2015; 10(4): 529-33.
67. Samuels O, Webb A, Culler S, Martin K, Barrow D. Impact of a dedicated neurocritical care team in treating patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care 2011; 14(3): 334-40.
68. Josephson SA, Douglas VC, Lawton MT, English JD, Smith WS, Ko NU. Improvement in intensive care unit outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage after initiation of neurointensivist comanagement. J Neurosurg2010; 112(3): 626-30.
69. Egawa S, Hifumi T, Kawakita K, et al. Impact of neurointensivist-managed intensive care unit implementation on patient outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Crit Care 2016; 32: 52-5.
70. Jianu DC, Jianu SN, Dan TF, et al. An Integrated Approach on the Diagnosis of Cerebral Veins and Dural Sinuses Thrombosis (a Narrative Review). Life (Basel) 2022; 12(5).
71. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011; 42(4): 1158-92.
72. Behrouzi R, Punter M. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis. Clin Med (Lond) 2018; 18(1): 75-9.
73. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. Eur Stroke J 2017; 2(3): 195-221.
74. Fan Y, Yu J, Chen H, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of cerebral venous sinus thrombosis. Stroke Vasc Neurol 2020; 5(2): 152-8.
75. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review. Thromb Res 2020; 189: 132-9.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0097

Kafa Travması ve Spinal Travma

Uz. Dr. İzlem Evren Sivasli, Prof. Dr. Erdem Yaka

ORCID; İES: 0000-0003-0332-7706, EY: 0000-0002-6644-4240

TRAVMATİK BEYİN HASARI

Travmatik beyin hasarlarının (TBH) %38'i düşme nedeni ile oluşmaktadır; özellikle çocuklar ve yaşlılar bu grubun önemli bir kısmını oluştururlar (CDC araştırması: "The Centers for Disease Control and Prevention"). Bunu %20 ile künt travmalar, %16 ile trafik kazaları,%11 ile saldırılara bağlı yaralanmalar ve %15 ile diğer sebepler takip etmektedir. Ülkemizde kafa travması insidansı ve epidemiyolojisi ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Şehirleşme ve endüstrileşmenin bir sonucu olarak, trafik kazaları, iş kazaları ve ateşli silah yaralanmaları kafa travmalarının en sık görülen sebepleridir (1). Travmatik Beyin Hasarı için en riskli yaş grupları, 4 yaş altı çocuklar, 15-19 yaş aralığındaki gençler ve 65 yaş üstü yetişkinlerdir (2). Çin kaynaklı bir çalışmaya göre patlamaya bağlı travmatik beyin hasarı ile ilgili veriler artmış olup şok dalgasına bağlı oluşan kontüzyon ve nörofizyolojik anormallikleri ifade eden *"Bomba Şoku (Shell Shock)"*adı verilen kavram ortaya çıkmıştır (3). Hafif olgular vakaların yüzde 75'ini temsil etse de, ağır TBH ile ilgili maliyetler, toplam maliyetin %90'nını oluşturur. Hastanede yatışın dışında sakatlık, iş gücü kaybı veya nöropsikiyatrik komplikasyonlar kayda değer maliyetlerle ilişkilidir (4).

Travmatik Beyin Hasarı Yaralanma Tipleri

Son yayınlarda şiddetine göre, oluşumuna göre, patolojik özelliklerine göre ve patofizyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (5).

Tablo 1. Travmatik Beyin hasarı sınıflandırmaları

Şiddetine Göre	Hafif (GKS 13-15) Orta (GKS 9-12) Ağır (GKS 3-8)
Oluşumuna göre	Künt Penetran
Patolojik Özelliklerine Göre	DİFFÜZ: Diffüz Aksonal Hasar Diffüz Beyin Ödemi Post-travmatik hidrosefali FOKAL DİFFÜZ: Kontüzyon/Laserasyon Epidural/Subdural/ İntraparankimal/subaraknoid kanama Kemik kırıkları
Patofizyolojik Özelliklerine göre	Primer Beyin Hasarı: Diffüz ve fokal hasar patolojileri Sekonder beyin hasarı: İntrakranial Hipertansıyon Posttravmatik Serebral vazospazm Sekonder iskemik tutulumlar

A. Şiddetine Göre Sınıflandırma

1.Hafif Travmatik Beyin Hasarı

Glasgow koma skoru travmatik beyin hasarının ve komanın şiddetinin sınıflandırmasında kullanılan başlıca skorlama sistemidir. Motor yanıt, sözel yanıt ve göz açma yanıtına göre 3-15 arasında puanlama yapılır (Tablo 2) (5).

Tablo 2. Glasgow koma skorlaması

Göz açma yanıtı	Motor yanıt	Sözel yanıt
1.Yanıt yok 2.Ağrılı uyaran ile 3.Sesli uyaran ile 4.Spontan	1.Yanıt yok 2.Anormal ekstansiyon 3.Anormal Fleksiyon 4.Geri çekme 5.Ağrıyı lokalize etme 6.Emirlere uyma	1.Yanıt yok 2.Anlamsız sesler 3. Uygunsuz kelimeler 4.Konfuze 5.Koopere

Tarihsel olarak hafif travmatik beyin hasarı GKS 13 ün altında olup, sekel riski çok az veya olmayan hastalar için kullanılır.

CDC'nin hafif travmatik beyin hasarı tanımlaması; künt travma veya kafanın ani hareketlerine bağlı yaralanmaların varlığı ile birlikte gözlem sırasında; a. Geçici bilinç bozukluğu; b. Geçici hafıza bozukluğu ve c. Gözlemlenen veya bildirilen 30 dakika veya daha kısa süren bilinç kaybı olmasıdır (5). Acil serviste takip edilir, prognozları iyi olup normal yaşantılarına dönerler. *Posttravmatik sendrom* sık görülür.

2.Orta ve Ağır Travmatik Beyin Hasarı

GKS 9-12 arasında olanlar 'orta'; 8 ve altında olanlar ağır TBH olarak değerlendirilir. Bu hastalar huzursuzluk,ajitasyon,tekrarlayan bulantı kusma ve baş dönmesi,baş ağrısından disfazi, dizartri, afazi, kuvvet kaybı, bilinç kaybı ve koma haline kadar semptomlar gösterirler (6). Klinik semptom, genel durum ve radyolojik görüntüleme bulgularına göre opere edilmeleri ve yoğun bakımda takip ve tedavi edilmeleri gerekir. Mortalite oranı yüksek olup sağkalım sonrası bilişsel, işlevsel fonksiyon kayıpları ve uzun süreli rehabilitasyon ihtiyacı olur.

2. Oluşumuna Göre Sınıflandırma

1. Künt Beyin Travması (Nonpenetran-Kapalı):

Taşıt kazaları, düşmeler,şiddet eylemleri,spor yaralanmaları ile oluşur. Genellikle kontüzyon, epidural/subdural/intraparankimal /subaraknoid kanama ve diffüz aksonal hasar bulguları görülür (6).

B. Penetran beyin travması (Açık)

Mermi, şarapnel, bıçak, çivi, metal nesneler ile oluşan kafatasının delinip duramater tabakasına zarar veren yaralanmalardır. Tesadüfi, kasıtlı, cinayet veya intihar amaçlı olabilir (6).

C. Patolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırma

1. Fokal Beyin Hasarı

Kontüzyon: Nöral parankimin travmatik lezyonlarıdır. Gyruslar, beyin dokusu yüzeyel kısımları ile damarların çevresinde görülür. Çoğunlukla frontal ve temporal loblarda lokalize olur. Subdural hematom ile sıklıkla birlitelik göstermekte olup klinik tablo lezyonların lokalizasyonu ve genişiği ile orantılıdır. ***Kup kontüzyon***

lokal ve sert darbelerin hemen altında, kafatasının içe esnemesi; ***Kontur kup kontüzyon,*** akselerasyon etkisi ile beynin darbenin tersi yönde kranium içindeki kemik çıkıntılara çarpması ile oluşur (7).

Laserasyon: Basit kontüzyonda pia-glial membran sağlamdır, bu membran yırtılmışsa laserasyondan bahsedilir. Her zaman kontüzyon ile birliktedir (7).

Subdural Hematom: TBH nedeniyle yoğun bakıma yatışların %50'si subdural hematom nedeniyledir. Kanın dura mater ve araknoid arasında bulunmasıdır. Beyin tomografisinde kalvaryuma paralel hiperdansite subdural hematom için tipiktir. Kanama köprü venleri veya kortikal arterlerden kaynaklanabilir.Genellikle antikoagülan kullanan yaşlı hastalarda ve alkoliklerde daha sık görülür (8). Primer tedavisi cerrahidir. Görüntülemede 10 mm'den geniş veya 5 mm'den geniş ve ek olarak şift etikisi olan vakalar acil cerrahiye alınmalıdır (8).

Epidural Hematom: Travmatik beyin hasarı vakalarının %10 unu oluşturur. Özellikle temporal kemik kırıklarına bağlı orta meningeal arter hasarına bağlı oluşur. Kan, kafatası ile dura mater arasında birikir. Hastalar başlangıçta iyi gözükebilir ancak sonra kötüleşir *(Lucid interval).* 30cm^2'den fazla olan kanamalarda cerrahi endikasyon vardır (9).

İntraparankimal Kanama: Özellikle şiddetli kontüzyon ve laserasyon ile birlikte görülen ve beyin parankimi içine olan kanamalardır. En sık temporal, frontal, oksipital lob yerleşimlidir. Sıklıkla ilk 48 saat içinde oluşurlar (7).

Travmatik Subaraknoid Kanamalar: Şiddetli künt travma sonrası subaraknoid boşluğa kan sızması ile oluşur. Hemen daima kortikal kontüzyon ile birlikte görülür. BOS emilimini bozarak kafa içi basınç artışı, herniasyon ve sekonder beyin hasarına neden olabilir (7).

2. Diffüz Beyin Hasarı

Diffüz Aksonal Hasar

Akselerasyon -deselerasyon tipi yaralanmalar sonucu oluşur. Kafa travması sonrası sık görülür. Beyinde mikroskopik hasar vardır. 6 saatten az travmatik bilinç kaybı 'konküzyon' olarak adlandırılırken, 6 saatten daha uzun süreli travmatik koma 'diffüz aksonal hasar' olarak adlandırılır (8). 6--24 saat arasında süren koma hali 'hafif' diffüz aksonal hasar; 24 saatten uzun süren ancak deserebre postür muayene bulgusunun olmadığı koma hali 'orta' diffüz aksonal hasar, deserebre postür muayene bulgusu ile birlikte 24 saatten uzun süren koma hali ise 'ağır' diffüz aksonla hasar olarak sınıflandırılır (8).

D. Patofizyolojik Özelliklerine Göre Sınıflandırma

1.Primer Beyin Hasarı

Beyin parankimi ve vasküler tüm yapıların patolojilerini kapsar.

2.Sekonder beyin hasarı

Primer beyin hasarına ek olarak travma ile birlikte vasküler değişiklikler, hücresel süreçler ve enflamatuar reaksiyonlar bu süreçte belirleyicidir. Sekonder hasara bağlı patolojiler kafa içi hipertansiyon, posttravmatik serebral vazospazm ve sekonder iskemik tutulumlar şeklindedir (8).

Tablo 3. Sekonder Beyin Hasarında Mortalite ve Morbiditeyi arttıran faktörler (10).

Sistemik faktörler	Hipotansiyon
	Hipoksi
	Hipo/hiperkapni
	Hipo/hiperglisemi
	Hipertermi
	Hipo/hipernatremi
	Hiperosmolarite
	İnfeksiyon
Kranial faktörler	Nöbet
	Gecikmiş hematom
	Subaraknoid kanama
	Vazospazm
	Hidrosefali
	Nöroenfeksiyon

Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu (KİBAS)

Monro-Kellie hipotezine göre beyin, beyin omurilik sıvısı ve kan hacimlerinin toplamı, kranyum içinde sabit bir hacim oluşturur. Bunlardan birindeki artış diğerinde azalma ile sabitlenmektedir. 2 tür serebral otoregülasyon mekanizması vardır. [Vbeyin + VBOS + VKan = SABİT]

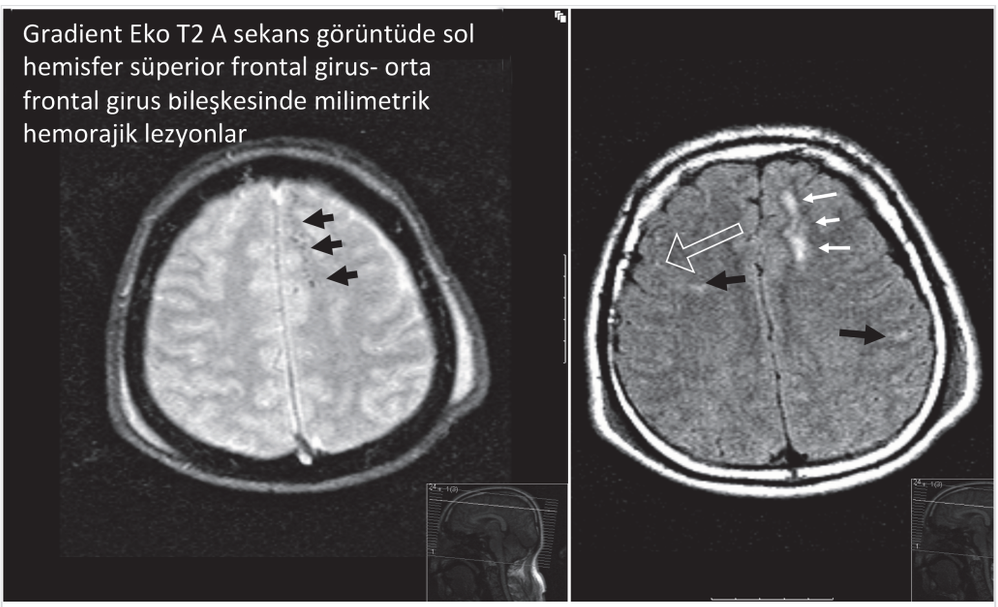
Ortalama erişkindeki kranyum içindeki beyin hacmi 1400 ml, kan hacmi 150 ml ve BOS hacmi 150 ml dir. Yer kaplayan patoloji kontrol altına alınamaz ise bir noktadan sonra kafa içi basınç artışı görülür. Sağlıklı bireyde kafa içi basıncı 10-15 mmHg altındadır. Bir diğer otoregülasyon mekanizması serebral kan akımı ve serebral perfüzyon basıncını sabit tutmaya yönelik mekanizmadır. Serebral kan akımı 100 gram beyin dokusu için 50 ml/dk'dır (11).

Serebral perfüzyon basıncı ortalama arteryel basıncı ile ilişkilidir. Ortalama arteryel basınç yükseldiği durumlarda serebral damarlarda vazokonstrüksiyon, düştüğü durumlarda vazodilatasyon yapılarak serebral kan akımı sabit tutulur. 60-160 mmHg ortalama arter basıncı aralığında otoregülasyon işlev görür. Alt limitin altına düştüğünde serebral kan akımı azalır ve iskemi oluşmaya başlar. Üst limiti aştığında serebral kan hacmi ve kafa içi basınç artar, kan beyin bariyerinde bozulma, serebral ödem / hemoraji meydana gelir. Serebral perfüzyon basıncı normal erişkinlerde 80-100 mmHg dır (11).

Serebral kan akımı=serebral perfüzyon basıncı/serebrovasküler Direnç

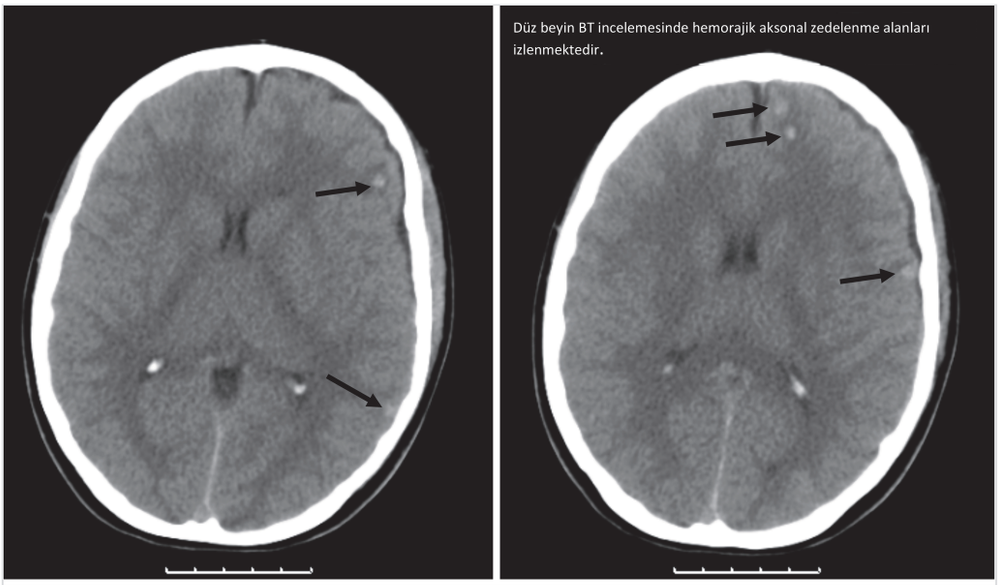
Serebral perfüzyon basıncı=Ortalama arteryel basınç-(Kafa içi basınç+Serebral Venöz basınç)

Arteryel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) serebral kan akımı ile orantılıdır. Düşük $PaCO_2$ vazokonstrüksiyon ve hipoksi ve yüksek $PaCO_2$ serebral vazodilatasyon yaparak kafa içi basıncı arttırır. Arteryel oksijen basıncı (PaO_2) 50 mmHg'nın altına düşene kadar serebral kan akımı değişmemektedir.



Resim 1. Beyin MRG gradient eko T2 ağırlıklı sekans görüntüde sol hemisfer süperior frontal girus- orta frontal girus bileşkesinde milimetrik hemorajik lezyonlar

FLAIR sekansında gradient eko sekansındakine uyan alanlarda birleşen hiperintens aksonal zedelenme alanları izlenmektedir (beyaz oklar) Ayrıca hemisferik kortio-subkortikal bileşkede başka aksonal zedelenme alanları (siyah oklar) ve sağ frontal-sahada travmatik subaraknoid kanama alanları dikkati çekmektedir (içi boş ok)



Resim 2. Kontrastsız beyin BT incelemesinde hemorajik aksonal zedelenme alanları izlenmektedir.

Ayrıca; serebral kan akımı üzerine etkili faktörler arteryel oksijen içeriği, Hematokrit, Sempatik tonus, Beta 1 ve alfa 2 adrenerjik uyarı, Santral venöz basınç ve Hipo/hipertermidir. Travmada beyin parankiminde anormal sıvı birikimi olur. Beyin ödemi ile sonuçlanır ve 3 tip beyin ödemi vardır:

a. Sitotoksik ödem: Hücre içi ödem olup iyon ve sıvıların hücreler arası tranferindeki bozulmaya bağlı oluşur. Sıklıkla gri cevherdeki astrositlerde oluşur.Genelllikle serebral iskemi sonrası görülür.

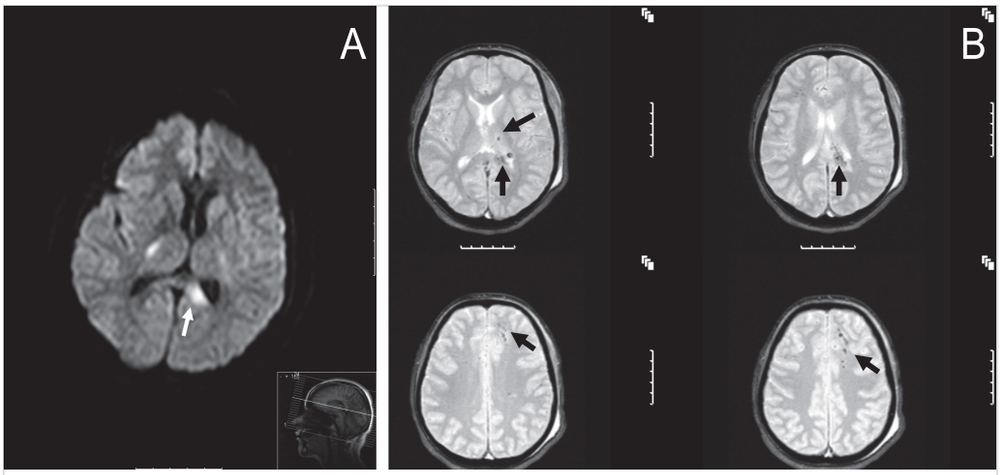
b.Vazojenik Ödem: Kan beyin bariyerindeki geçirgenliğin artmasına bağlı gelişen hücre dışı ödemdir. Esnekliği fazla olan beyaz cevherde oluşur.Osmoterapiye iyi yanıt verir. Serbest oksijen radıkallerinin oluşumu kafa travmasına bağlı vazojenik ödemden sorumlu ana mekanizmadır.

c.İnterstisyel Ödem: Plazma ve beyin dokusu arasındaki osmotik ve onkotik basınç farkı nedeni ile oluşur.

1.Serebral Kan Hacmindeki artış: Kafa içi ve ekstrakranial venöz yapıdaki mekanik obstrüksiyon, baş aşağı pozisyon, pozitif ekspiryum sonu basınç(PEEP) uygulaması, sıkı boyunluk gibi venöz dönüşün azalması ve ya hipoksi, hiperkapni, asidoz, artmış metabolizma, otoregülasyon kaybı gibi serebral kan akımını arttıran nedenler kafa içi basıncı artışına neden olmaktadır.

2.BOS hacminde artış: Subraknoid kanamaya bağlı BOS dolaşımında obstrüksiyon ve ya emiliminde azalma ve/veya enfeksiyona bağlı BOS üretiminde artma hidrosefaliye neden olarak kafa içi basıncını arttırır.

3.Yer kaplayan lezyon: Epidural,subdural,intraparankimal hematomlar,yaygın kontüzyonlar kitle etkisi yaratarak kafa içi basıncını arttırırlar (11).



Resim 3. a. Difüzyon ağırlıklı beyin MRG trace «trace» görüntülerde korpus kallozum splenium sol forseps majöz liflerinde aksonal zedelenme izlenmektedir, b. Aynı hastada sol talamusta, korpus kallozum splenium kesiminde, sol frontal kortiko-subkortikal bileşkede aksonal zedelenme alanları izlenmektedir.

Spesifik Monitörizasyon:

A. Fizik Muayene Ve Görüntüleme

Temel muayene GKS ile birlikte pupil çapının ve ışığa yanıtın değerlendirilmesini içerir.

Cushing triadı olarak bilinen Bradikardi, Refleks hipertansiyon ve Düzensiz soluma paterni kafa içi basınç artışının belirtileridir. Nörolojik kötüleşme yüksek kafa içi basıncı ile ilişkilidir. Bir çalışmada parankimal lezyonu olan hastaların seri çekilen 3 bilgisayarlı tomografisinde klinik değişiklik olmaksızın kanamanın arttığı gösterilmiştir. Manyetik rezonans (MR) posterior fossadaki parankimal anormallikleri ve iskemiyi saptamada BT ye göre daha duyarlıdır. Diffüzyon MR ile aksonal hasar doğrudan görüntülenir (12). Bu nedenle ikinci bir BT taraması, komada olan travmatik beyin hasarı hastalarında önerilir. Klinik kötüleşme varlığında yeniden BT kontrolü gerekmektedir. Mevcut cerrahi klavuzlar BT bulgularına dayalı cerrahiyi önermektedir (13).

B. Kafa İçi Basınç Monitorizasyonu

Kafa içi basınç normalde <10-15 mmHg dır. The Brain Trauma Foundation (BTF) son klavuzunda 22 mmHg üzerine müdahale edilmesi gerektiği, bu değerin üstünün artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). En uygun teknik ventriküler kateter kullanımıdır. Lateral ventrikülün ön boynuzuna yerleştirilir. En önemli avantajı tekrar kalibre edilebilmesi ve BOS'un aralıklı drenajını sağlayabilmesidir. Dezavantajları ise; özellikle serebral ödemi ve kompresyonu olan hastalarda teknik zorluk ve enfeksiyon riskidir. Enfeksiyon riski takıldıktan 3 gün sonra artar. The Brain Trauma Foundation (BTF) şiddetli kafa travmalı hasta yönetimine ilişkin klavuzunda aşağıdaki koşulları taşıyan hastalarda, erken mortaliteyi azaltmaya etkisi nedeniyle kafa içi basınç monitörizasyonu uygulanması önerilmektedir: (14).

1.Cerrahi olmayan resüsitasyon sonrası GKS 8 ve altında olan ve anormal BT bulgusu olan hastalar (hematom, kontüzyon, ödem, herniasyon ve ya bazal sisternalara basıdan birinin olması yeterlidir)

2.Normal BT bulguları olan hastalardan 2 veya daha fazlasının varlığı;

->40 yaş,

-Unilateral veya bilateral motor yanıt

-Sistolik hipotansiyon (<90 mmHg)

3.Kafa içi basınç monitörizasyonunun tek rölatif kontrendikasyonu koagülopatidir.

4.Başlıca komplikasyonları ventrikülit ve kafa içi kanamadır. Ventrikülit oluşumunu engellemek için başlıca yol süreyi minimum tutmaktır (14).

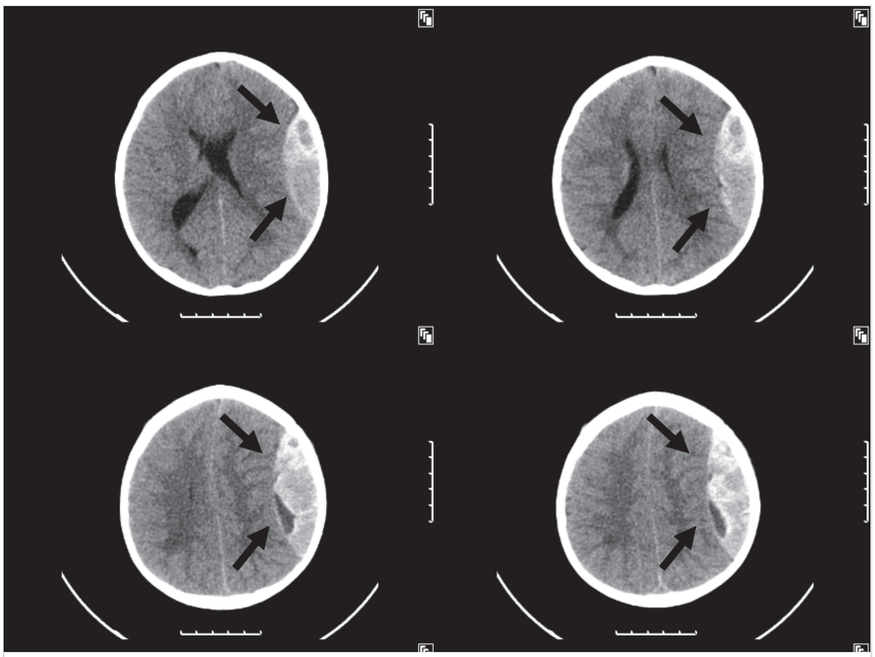
Serebral Perfüzyon ve Oksijenizasyon Monitörizasyonu

The Brain Trauma Foundation (BTF) kılavuzunda serebral perfüzyon basıncının sağ kalım için önerilen değer 60-70 mmHg dır (8).

Bu amaçla;

1.Transkraniyal Doppler ultrasonografi (TKD): İndirekt bilgi veren noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Serebral kan akım hızını hesaplar. Orta serebral arter kolay ulaşılabilirliği nedeniyle en sık kullanılan damardır. TKD en sık subaraknoid kanama sonrası oluşan vazospazmın tanı ve takibinde kullanılır.

2. Juguler venöz oksijen satürasyonu: Beyine sunulan oksijen ile tüketilen arasındaki dengeyi gösterir. Normali %55-75'tir. İnternal juguler vene yerleştirilen bir kateter ile sürekli ölçüm yapılabilmektedir. Beynin global oksijenlenmesi ile ilgili bilgi verir. %55'in altında olması siddetli serebral hipoperfüzyon göstergesi olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı şekilde %80'in üzerinde olması azalmış oksijen tüketimi ile ilişkilidir.



Resim 4. Kontrastsız beyin BT incelemesinde sol frontoparietal epidural hemato (oklar)

Beyin Metabolizmasının Monitörizasyonu

1.Serebral mikrodiyaliz: Yatak başında beyin doku biyokimyasının ölçümüne izin verir. Beyin parankimine yerleştirilen mikrodiyaliz kateteri aracılığı ile ızotonik sıvı perfüze edilir. Perfüzat çıkış yerine gitmeden önce membran boyunca yayılır. Beyin ekstrasellüler sıvısında yüksek konsantrasyonda bulunan moleküller, konsantrasyon farkı ile perfüzata geçerler. Glukoz, laktat, pirüvat, gliserol ve glutamat bu yol ile analiz edilebilir. Hipoksi ve doku iskemisi; laktat ve glutamat artışına yol açar, Laktat/pirüvat oranı değişen bu dengenin belirtecidir. Gliserol düzeyindeki yükselme hücre membranının parçalanması ile ilgili belirteçtir. Kafa travması sonrası ilk 24 saattte artar ve 3 günden sonra azalmaya başlar. Devam eden yükseklik devam eden sekonder beyin hasarının göstergesidir (9).

Elektrofizyolojik Monitörizasyon:

1.EEG: Subklinik nöbetlerin erken saptanması, subaraknoid kanamayı takip eden vazospazm ve kafa travmasına bağlı kafa içi hipertansiyonu içeren iskemik serebrovasküler olayların tanınmasında yardımcı olabilir.

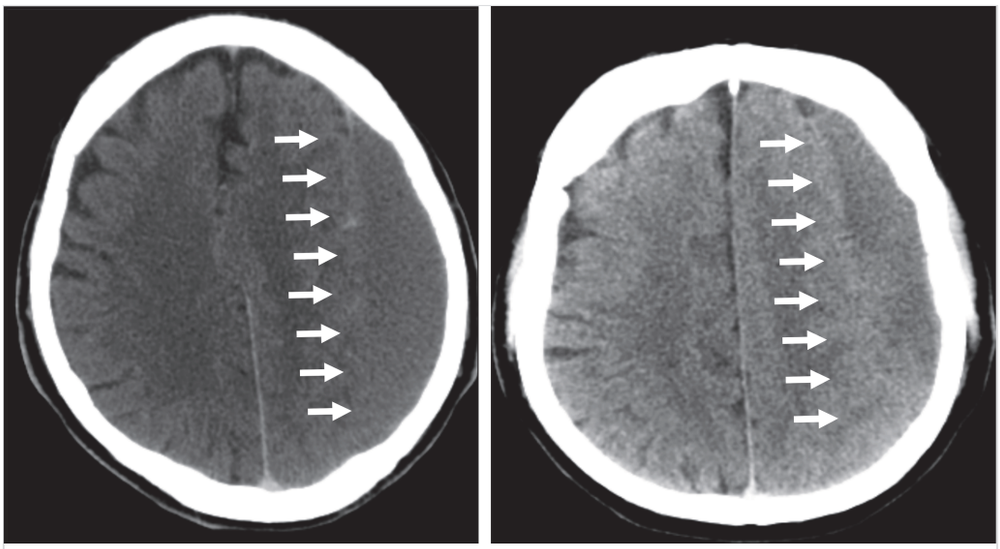
2.Bispektral İndeks (BİS): EEG bulgularını sayısal olarak bildiren sistemdir. Alın ve temporal bölgeye yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile tespit edilen değişik frekanstaki dalga bileşenleri ile bilinçlilik düzeyi hakkında bilgi verir,sedasyon ve anestezi takibinin derinliğinin takibinde kullanılır. BİS indeksi 0 ile 100 arasında değişen bir sayıdır. 100 civarı hastanın uyanık olduğunu gösterirken, 0 değeri izoelektrik EEG'yi gösterir. BİS 60'ın altına indiğinde hastanın bilinçli olma olasılığı düşüktür.

Kafa Travmalı Hastaya Yaklaşım

Hasta acil servise ilk geldiğinde standart travma protokolleri ile stabilize edilir. Erişkinlerde beyin hasarında hemodinamik insitabilite nadiren görülür. Altta yatabilecek ölümcül yaralanmalar mutlaka dışlanmalıdır. Sekonder beyin hasarını önlemek amacı ile PO_2>93 ve sistolik kan basıncı >90mmHg hedeflenmelidir.

Hipoksemi ile travmatik beyin hasarı sonrası kötüleşen sonuç arasındaki ilişki nedeniyle bu hastaların hızlı ve erken entübasyonları destekleniyordu ancak yapılan bazı çalışmalarda sahada entübe edilen hastaların mortalite ve morbidite oranlarının hastanede entübe edilenlere göre daha yüksek olduğu gösterildi. Buna neden olarak ulaşımda güçlükler,uygulayıcının deneyim düzeyindeki değişkenlik ile birlikte erken entübasyonla ilişkili biyokimyasal değişiklikler sebep gösterilmiştir. Yüksek düzeyde oksijen verilmesinin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu arttırdığı bunun da mortaliteyi arttırdığı sonucuna varılmıştır (15).

Şu durumlarda entübasyon geciktirilmemelidir: GKS <8; Laringeal refleks kaybı; Hipoksemi, hiperkarbi; bilateral mandibula kırığı; Ağız içine masif kanama ve Nöbet varlığı. Orotrakeal entübasyon tercih edilmelidir. Entübasyon sonrasındaki sedasyon ,ajitasyon ve kafa içi basıncındaki istenmeyen artışların kontrol edilmesinde yardımcıdır (16).



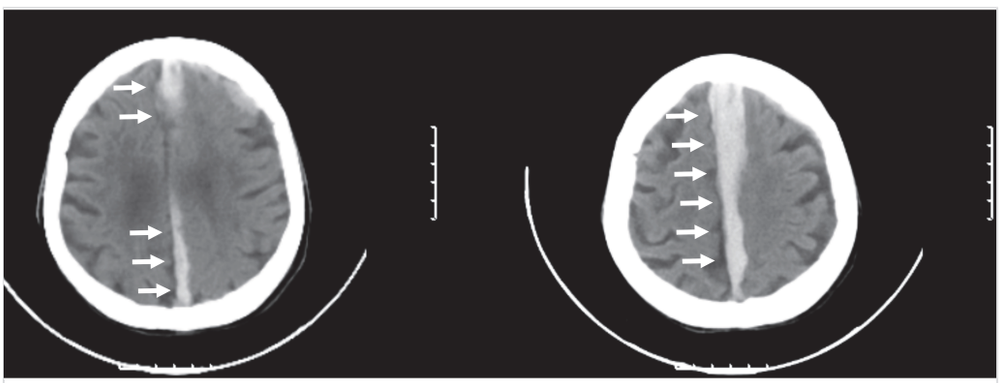
Resim 5. Kontrastsız beyin BT incelemesinde geç subakut-kronik subdural kanama (kanama beyin dokusuna benzer dansitede izlenmektedir.)

Nörotravmalı Hastaya Yaklaşımda İzlenmesi Gereken İlk Basamaklar Nelerdir?

TBH hastalarda ortaya çıkan hasar hastadan hastaya değişiklik göstereceği için yapılacak resüsitasyon değişir. En erken dönemde mümkünse hastaneye gelmeden önce havayolu, solunum ve dolaşımın sağlanması gereklidir.

Hipotermi, hipotansiyon ve hipoksi hastane öncesi ve acil serviste saptanması halinde kötü sonuç göstergesi olarak belirlenen 3 bağımsız faktör olarak sıralanmaktadır (17). Hipotermi daha çok kötü resüsitasyonun yapıldığının göstergesidir ve vücut sıcaklığının cihaz yardımı ile ısıtmaktan çok pasif olarak desteklenmesi gerektiği konusunda görüş birliği vardır. Hipotansiyonda agresif volüm resüsitasyonu ve ventilasyon resüsitasyonu primer hedef olmalıdır. Hastane öncesi resüsitasyonda hipertonik salin kullanımının faydalı olduğu gösterilememişken albümin ile salinin karşılaştırıldığı (SAFE: The Saline versus Albumin Fluid Evaluation) bir post-hoc analizde albümin ile resüsitasyonun daha fazla mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18,19).

Sonuç olarak izotonik kristaloidler volüm replasmanında tercih edilen sıvılardır. TBH hastaların tümünde parsiyel karbondioksit (PCO_2) normale çekilmesi ve SpO_2'nin %90'ın üzerinde olmasına çalışılmalıdır. Erken resüsitasyon fazında kafa içi basıncını (KİB) düşürmek adına yatak başının 30 derece kaldırılması, başın orta hatta getirilmesi (juguler venöz akımı azaltacak etmenleri ortadan kaldırmak), yeterli düzeyde ağrı kontrolünün sağlanması ve sedasyon basit ama etkili yöntemlerdir.



Resim 6. Kontrastsız beyin BT incelemesinde (Falxı oluşturan dura yaprakları arasında akut kanama izlenmektedir.)

Proflaktik Antiepileptik İlaç Ne Kadar Süre İle Verilmelidir?

Ağır TBH semptomatik nöbetlerin bir nedenidir. Travmayı takip eden ilk 7 gün içinde oluşursa 'erken', 7 günden sonra oluşursa 'geç', travmayı takip eden 7 günden daha uzun süren tekrarlayan nöbetlerin varlığı ise 'posttravmatik epilepsi' olarak adlandırılır.

Nöbet geçirme için bildirilmiş risk faktörleri GKS'nin 10 un altında olması, kortikal kontüzyon, kafatası çökme kırığı, dural penetrasyon gösteren yaralanmalar, uzamış koma (>24 saat), penetran kafa travması, kanama varlığı, kronik alkolizm ve post-travmatik amnezi olarak sıralanmıştır. Travma sonrası erken nöbetlerin çoğunluğu yaralanma sonrası ilk 48 saatte meydana gelir. Bazı nöbetler klinik olarak saptanmayabilir. Entübe ve sedatize edilmiş hastalarda EEG monitörizasyonu mevcut değilse farkına varılmayabilir. Konvulsif status epileptikus varlığı yüksek mortalite oranı

ile ilişkilidir. Erken post-travmatik nöbet geçiren olgularda etkin proflaksi yapılması ile beynin metabolik ihtiyacı azalmasına bağlı olarak intrakranial basınç ve nörotransmitter salınımında azalma meydana gelir. Sonuç olarak sekonder beyin hasarı azalır. Ayrıca antiepileptik tedavi ile kognitif ve davranışsal sekeller minimize edilebilir.

Fenitoin akut TBH olgularında standart antiepileptik (AEİ) ilaçtır. American Academy of Neurology Fenitoinin travma sonrası ilk 7 günde kullanılması gerektiğini belirtmiştir (20). ;Travma olgularında 7. gün sonrasında fenitoin proflaksisinin devam etmesinin faydası yoktur. Yeni AEİ kullanıma girmesi ile fenitoin yerine kullanılabilecek diğer adayların olup olmadığı konusu gündemde olsa da TBH'lı hastalarda fenitoine alternatif olarak kullabilabilecek ilaçlar hakkında yeterli çalışma mevcut değildir. TBH'lı olgularda kolay tolere edilmesi, doz titrasyonu gerekmemesi, oral ve IV formalarının olması, kan ilaç düzeyinin takip edilmesine gerek olmaması ve diğer ilaçlar ile minimal etkileşime girmesi nedeniyle Levetiracetam (LVT) son dönemde ilgi toplamaktadır. Fakat LVT'nin fenitone göre öncelikle önerilmesi için yeterli kanıt yoktur (21).

Barbituratlar:

Diğer tedavi yaklaşımlarına dirençli ağır TBH olgularında kullanılabilir. Serebral metabolik aktivite ve oksijen tüketimini azaltarak beyin kan akımını ve beyin kan hacmini azaltırlar. Ancak akut ve şiddetli kafa travmalarında barbitürat tedavisinin sonucu iyileştirdiğine dair kanıt bulunamamıştır (14). Barbitürat kullanımı gerektiğinde pentobarbital, fenobarbütal ve tiyopental tercih edilmelidir. Tiyopental için IV yükleme dozu 1 saat 20 mg/kg , sonra 6 saat 10 mg/kg/saat ve idame için 3 mg/kg/saat infüzyon şeklinde 48-72 saat sürdürülmesi önerilmektedir. Sedasyon derinliğinin takibinde EEG ve BİS monitörizasyonu uygulanabilir.

Analjezi / Sedasyon:

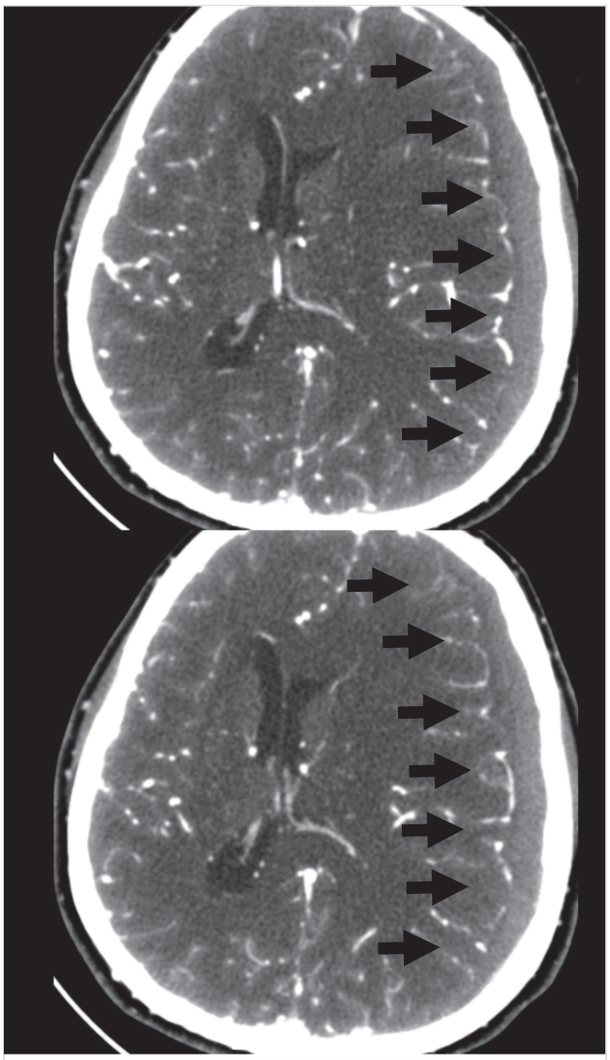
Kafa içi basıncının kontrol altına alınabilmesi için optimal analjezi ve sedasyonun sağlanması önemlidir. Morfin, Fentanil, Remifentanil mekanik ventilasyon desteğindeki hastada analjezi ve hafif sedasyon sağlamak, öksürük gibi havayolu reflekslerini baskılamak, beyin metabolizmasının ve oksijen tüketiminin azalmasını sağlamak için kullanılan ilk tercih tedavilerdir. Analjezik ve sedatiflerin hipotansif yan etkileri ile kardiyak outputta ve buna bağlı serebral perfüzyon basıncında düşmeye neden olabilecekleri bilinmelidir. Propofol, kolayca titre edilebildiği ve hızlı geri dönebilirliği ile iyi bir seçenektir. Aralıklı nörolojik değerlendirmeye olanak sağlar. Ancak hemodinamik yan etkiler ve uzamış infüzyonlarda propofol infüzyon sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Benzodiazepinler sedasyona ek olarak amnezi ve antikonvulzan etki gösterirler. Hepatik ve renal yetmezlik yüksek dozlar için olası yan etkileridir. TBH hastalarında nöromuskuler blokaj dirençli kafa içibasınç artışı varlığında ikinci tedavi olarak kullanılabilirler. Uzun süreli kullanımında nöromuskuler komplikasyonlara ek olarak artmış pnömoni riski ve uzamış yoğun bakım yatış süresi ile ilişkilidir (22).

Beslenme

Erken beslenme desteği mortaliteyi azaltır, uzamış sağ kalımla ilişkili bulunmuştur. En az 5. gün en fazla 7. gün bazal kalori hedefine ulaşılması önerilmektedir. Enteral beslenmeye toleransı arttırmak için metoklopramid gibi prokinetik ajanlar kullanılabilir. 4 haftadan uzun süren enteral tüp beslenme durumunda gastrostomi tüpü takılmalıdır.

Ateş Ve Hiperglisemi Kontrolü

Hiperglisemi ve hipoglisemi olumsuz klinik sonuçlar ile ilişkilidir. Hiperglisemi; beyin ödemi artışına, hipoglisemi beynin glukoz ihtiyacının karşılanamamasına neden olur. Glukoz düzeyinin 140-180 mg/dl aralığında tutulması önerilmektedir. Ateş varlığı serebral vazodilatasyona neden olarak kafa içi basıncını ve oksijen ihtiyacını arttırarak hasarı olumsuz etkiler. Sonuç olarak altta yatan nedene bakılmaksızın beyin ödemi durumunda normotermi sağlanması gereklidir. Önerilen ajan parasetamoldür. (325-650 mg her 4-6 saatte bir)



Resim 7. Kontrastlı beyin BT inceemesinde beyin dokusunun kendisi ile aynı dansitedeki subdural kanama tarafından mediale itildiği izlenmektedir.

Enfeksiyon Proflaksisi

Kafa travması ile takip edilen hastalarda mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter varlığı, kafa içi basınç monitörizasyonu için uygulanan girişimsel teknikler ve cerrahi işlem enfeksiyonlar için risk faktörlerini oluşturur. Bu hastalarda enfeksiyon varlığı dışında rutin proflaktik antibiyotik kullanımı; mortalitede anlamlı fark sağlamaması ve antibiyotik direnci riski nedeniyle önerilmektedir. Ancak mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter varlığı, kafa içi basınç monitörizasyonu için uygulanan girişimsel teknikler ve cerrahi varlığı enfeksiyon için risk oluşturur. Erken trakeostomi, yararının riskinden fazla olacağı düşünüldüğü hastalarda mekanik ventilasyon gün sayısını azaltmak için kullanılabilir ancak ventilatör ilişkili pnömoni ve mortaliteyi azalttığına dair kanıt yoktur (14). İntrakranial monitörizasyonda antibiyotik

tiğin cilt insizyonundan hemen önce yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Seçilmesi gereken antibiyotik Sefazolin (1 g IV) veya Nafsilin (2 g IV) olabilir. Vankomisin (1 g IV) penisilin allerjisi olan hastalarda kullanılabilir. Antibiyotik proflaksisine ne kadar devam edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği olmamakla birlikte ventrikülit gelişim riskini düşürdüğü gösterilememiştir ve ilaca dirençli bakteriyel enfeksiyon gelişimine zemin hazırlayabilir (23).

Pozisyon:

Boyunu düz pozisyonda tutacak şekilde başın 30 derece yukarı pozisyonda tutulması; pozisyona bağlı kafa içi basınç artışının önlenmesi, aspirasyon ve buna bağlı ventilatör ilişkili pnömoni riskinin azaltılması açısından önemlidir. Kafa içi basıncının artışını önlemek için sağ sola ani rotasyonlardan kaçınılmalıdır.

TBH Sonrasında Verilen Steroidlerin Etkisi Nedir?

Deneysel çalışmalarda yüksek doz steroid uygulamasının lipid peroksidasyonunu azaltarak doku iyileşmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Glukokortikoidler ile yapılmış klinik çalışmalarda benzer etkiye rastlanmamıştır. CRASH ("Corticosteroid Randomization After Significant Head Injury") çalışmasında TBH hastalarda ilk 72 saat içerisinde 3 gram metilprednisolon uygulanmasının yararı olmadığı aksine mortaliteyi arttırdığı belirlenmiştir. Literatürde glukokortikoidlerin kullanımının faydalı olduğunu destekleyen yeterli veri olmamakla birlikte CRASH çalışmasından elde edilen artmış mortalite verisi dikkate alındığında TBH da kullanımının kontrendike olduğu söylenebilir ve önerilmemektedir (24,25).

Travmatik Beyin Hasarı Sonrasında Hangi Tür İntrakranial Monitorizasyon Uygulanmalıdır?

Endikasyonları: Brain Trauma Foundation rehberlerine göre cerrahi olmayan resüsitasyon sonrası GKS 3-8 arasında olan ve anormal BT görüntülemesi olan (hematom, kontüzyon, ödem, herniasyon veya bazal sisternalarda bası etkisi) hastalarda ve normal BT bulguları olan hastalarda 40 yaş üstü, unilateral ya da bilateral motor postürlenme, sistolik hipotansiyon (<90mmHg) parametrelerinden en az 2 tanesi olan hastalarda KİB takip edilmesi önerilmektedir. Monitorizasyon da kullanılması gereken ilk yöntem eksternal ventriküler drenaj olmalıdır. Parenkimal monitörlerin kafa içi basıncının sürekli monitörizasyonuna olanak sağlarken sadece uygulama öncesinde kalibre edilebildikleri ve kayma nedeniyle hatalı ölçümlere neden olabilecekleri akılda tutulmalıdır. Kafa içi basıncı normalde <10-15 mmHg dır. Brain Trauma Foundation son kılavuzunda 22 mmHg'nın üzerinde mortalitenin arttığı ve müdahale edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (26).

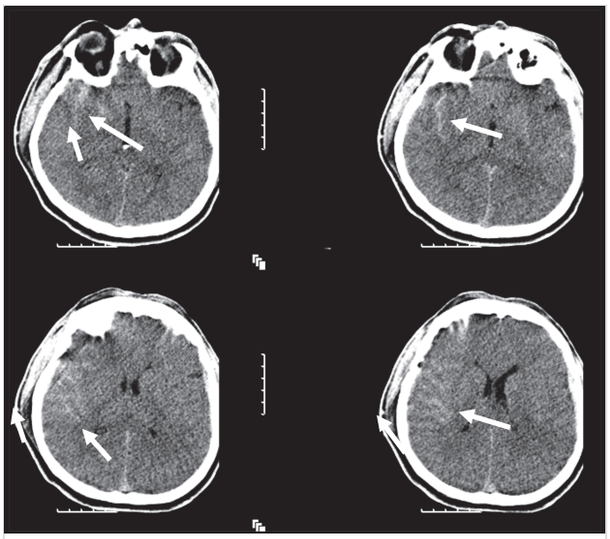
Komplikasyonlar ventrikülit ve kafa içi kanamadır. Ventrikülit oluşumunu engellemek için en iyi yol monitörizasyon süresini minimal tutmaktır. Proflaktik antibiyotik kullanımın yararı gösterilememiş olup antibiyotik emdirilmiş ventrikülostomi kateteterlerinin kullanımı ile kolonizasyonun azaldığı gözlenmiştir (23).

İntrakranial Monitorizasyonda Antibiyotiklerin Yeri

İşlem sırasında antibiyotik kullanımın etkinliğini destekleyen pek çok çalışmada antibiyotiğin cilt insizyonundan hemen önce yapılması gerektiği vurgulanmıştır. Seçilmesi gereken antibiyotik sefazolin (1 gram IV)olabilir. Vankomisin (1 gram IV)penisilin allerjisi olan hastalarda kullanılabilir.

TBH Hastalarında Beyin Perfüzyon Basıncı Hedef Değeri Ne Olmalıdır?

Brain Trauma Foundation rehberlerinde beyin perfüzyon basıncı (BPB) değerinin 50-70 mmHg arasında tutulması gerektiği belirtilmiştir. Bu veriler beyin perfüzyon basıncı değerinin 50 mmHg altında olduğunda serebral hasar gelişiminin sık görülmesi ve beyin perfüzyon basıncının 70 mmHg'nın üzerinde olduğunda ise travmatik beyin hasarlı olgularda akciğer hasarı gelişimi riskinde 4 kat artış olması bulgularına dayanmaktadır. Bu sorunlar büyük ihtimalle agresif volüm replasmanı ve gereğinden fazla vazopressör ajan kullanımından kaynaklanıyor olabilir (27).



Resim 8. Travmatik SAK

Beyin dokusu oksijen basıncının ölçülebilir hale gelmesi ile serebral metabolizmayı daha gerçekçi değerlendirme şansı doğmuştur.<15 mmHg olan hastalarda elde edilen sonuçların kötü olması bu tür hastalarda ortalama arter basıncının yükseltilmesi, ventilasyon ayarlarının değiştirilmesi veya eritrosit replasmanı yapılmasının faydalı olabileceği fikrini doğurmuştur (26).

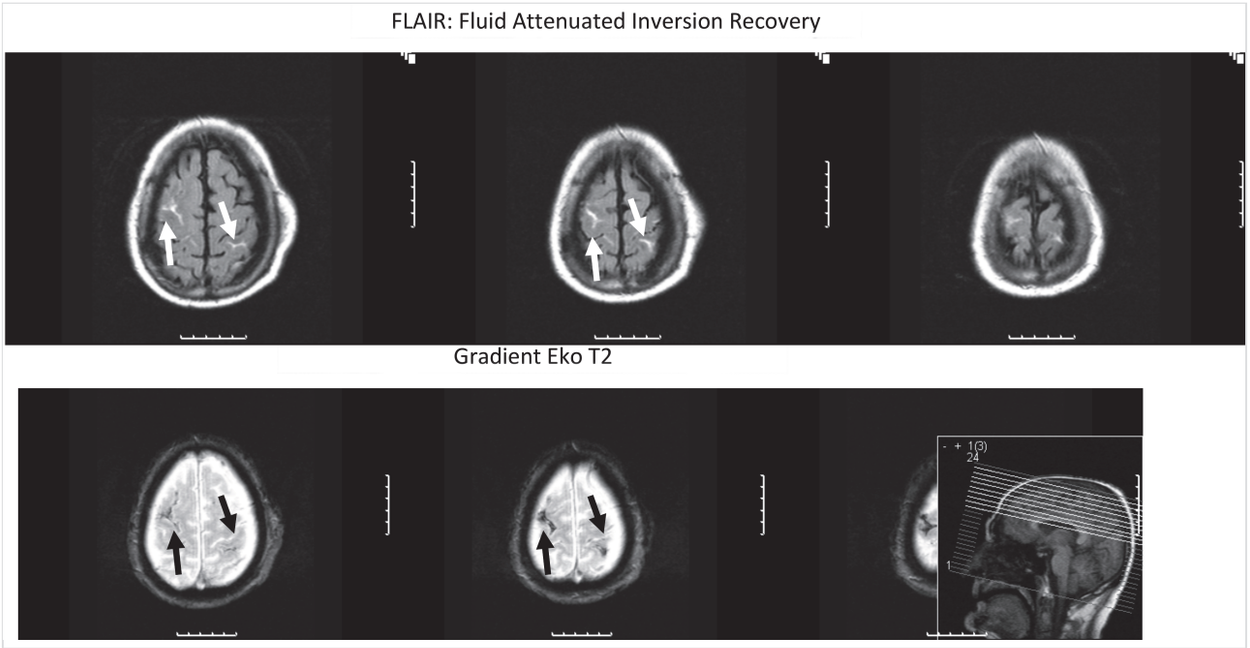
TBH Sonrasında Ne Zaman Hipotermi Uygulanır?

Hipotermi hücre ve dokuları korumak amacıyla özellikle kardiyak arrestte etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Kafa travması olgularında yaralanmadan hemen sonra, kafa içi basınç gelişmeden uygulanırsa 'proflaktik', dirençli kafa içi basınç artışı durumunda uygulanırsa 'terapötik' olarak adlandırılır. Nöroprotektif amaçlı hipoterminin etkilerinin incelendiği ve herhangi bir yararının olmadığı gösterildiği 2 çok merkezli randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Hipotermi ve normotermiyi karşılaştıran birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup mortalite ve klinik sonuç üzerine net etki gösterilememiştir. Fakat kafa içi basıncının arttığı hastalarda osmotik tedaviye yanıt alınamayan ve uygulanamayan olgularda terapötik hipotermi geleneksel olarak uygulanan bir metottur. Kafa içi basıncının büyük oranda vücut sıcaklığına bağlı olduğu göz önüne alınırsa vücut sıcaklığının 37 derece altına düşürülmesi ile intrakranial basınçta da azalma görüleceği düşünülebilir. Fakat terapötik hipotermide vücut sıcaklığı genelde 32-34 derece düzeyine düşürülmeye çalışılır. Terapötik hipotermide görülen komplikasyonlar daha çok süreye bağımlıdır ve enfeksiyöz komplikasyonlar 72 saati aşan durumlarda kesin şekilde artış göstermektedir. Aynı zamanda koagülopati ve kanama riskinde de artışa yol açar. Ancak yapılan randomize kontrollü hiçbir çalışmada hipotermiye bağlı intrakranial kanama riskinde artış saptanmamıştır (28).

Kafa içi basıncının kontrol altına alınabilmesi için hipotermi uygulanan durumlarda, aşırı soğuğa maruz kalma elektrolit bozukluğu, ventilatör yönetimi ve tekrar ısıtma işlemlerine dikkatle yaklaşılmalıdır. Hipoterminin neden olduğu sonuçlar arasında en

dir. Azalmış metabolik aktivite sonucu karbondioksit üretimi azalmıştır. Soğutma esnasında mekanik ventilatör ayarları değiştirilmeden bırakılırsa hiperventilasyon ve sonuç olarak serebral vazokonstrüksiyon ve azalmış serebral kan akımına neden olacaktır (28).

Bu nedenle süre ve derinlik gibi daha spesifik özellikler çalışılmaya başlanmış; 2 ve 5 günlük uygulamaların karşılaştırılmasında, 5 günlük uygulama ile daha iyi klinik sonuç elde edildiği görülmüş yine sadece beyin soğutma, tüm vücut soğutma ve normoterminin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sadece selektif beyin soğutma uygulananlarda 2 yıllık klinik sonuçların daha iyi olduğu görülmüştür (29).



Resim 9. FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery; Gradient Eko T2

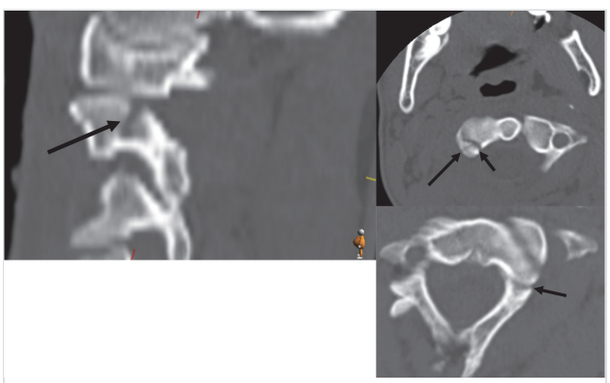
Hangi Hastalar Dekompresif Kraniektomi Adaylarıdır?

Cerrahi dekompresyon kafa içi basıncını azaltarak ve beyin oksijenizasyonunun artmasını sağlayarak sekonder nedenlerle ortaya çıkan hasarı azaltır. Daha çok kanamanın yarattığı kitle etkisini ortadan kaldırmaktır, sıklıkla frontal ve temporal lezyonlar dekomprese edilmektedir. Standart bir klinik kriter olmamakla birlikte daha çok KİB nın azaltılamadığı genç hastalarda tercih edilmektedir. Dekompresyon uzerinde yapılmış bütün klinik çalışmalarda KİBde hızlı bir düşüş görülmesine rağmen kraniotominin uzun dönem sonuçları ile ilgili çelişkili kanıtlar mevcuttur.

Mental Durum Değişikliği Olan Hastada Servikal Vertebra Nasıl Değerlendirilir?

Hasta hemodinamik olarak stabil hale geldikten sonra servikal vertebranın değerlendirilmesi standart muayenenin bir parçasıdır. Uyanık ve alert olan hastada algoritma çok basittir. Herhangi bir ağrısı olmayan (boyun orta bölgesinde, rahatsız edici tarzda) ve servikal vertebraya lokalize nörolojik defisiti olmayan ve intoksikasyon bulgusu olmayan hastalarda yüksek ihtimal servikal vertebra hasarı yoktur, bu ihtimal direkt grafi ile rahatlıkla dışlanabilir. Yukarıda belirtilen bulgulardan bir veya daha fazlasının olması halinde hastaya oksipital kemik -T1 i kapsayan BT görüntülerine ek olarak C-T1 vertebra radyografisi çekilmelidir (anteroposterior-lateral-odontoid).

Mental durum değişikliği olan fakat BT'de ve motor fonksiyonlarda sorun saptanmayan hastalarda fleksiyon/ektansiyon radyografileri çekilmemelidir. Ligamentöz hasarın değerlendirilmesinde manyetik rezonans (MR) temel alınmaktadır. Bu durum hastaya göre karar verilir. Son Eastern Association fort he Surgery of Trauma (EAST) rehberinde kritik olarak önemli düzeyde ve stabil olmayan servikal vertebra hasarını göstermede yüksek kaliteli (3 mm aksiyel kalınlıkta) servikal BT nin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (30).



Resim 10. Bilateral C2 vertebra pedikül kırığı

Derin Ven Trombozu (DVT) Proflaksisine Ne Zaman Başlanmalıdır?

TBH sonrası DVT görülme oranı yüksektir ve bu hastalarda proflaktik tedavi uygulanmalıdır. Fakat heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının hematom genişleme riskini arttırabileceği konusunda yaygın bir endişe mevcuttur. Edinilmiş ko–

agülopatinin olmadığı olgularda hematom genişleme riski 48 saat sonrasında belirgin düşüş göstermektedir. Ayrıca bu hasta grubunda proflaktik Heparin ve DMAH kullanımı ile hematom genişleme riski bir hayli düşüktür. Bu sebeple hematomun stabil olduğu görüldükten 24 saat sonra proflaksinin başlaması güvenilir bir yoldur. Bazı yazarlar proflaksiye ek olarak haftalık venöz dubleks USG yapılmasını savunurken bu yaklaşımın TBH sonrasında DVT gelişimi açısından faydalı olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yoktur (31). Tekrarlayan cerrahi gereksinimi, devam eden kanama gibi durumlarda DVT proflaksisine başlanmamış veya ertelenmiş olabilir. Bu tip olgularda geçici inferior vena kava filtreleri

bir tercih olarak düşünülebilir. DVT tanısı almış olan hastalarda genel yaklaşım intrakranial cerrahi sonrası 7 gün beklemektir; fakat bu spesifik zaman aralığını destekleyecek herhangi bir çalışma yoktur. Zamanlama konusunda intrakranial ve sistemik kanama riskleri göz önüne alınarak başlanmalıdır.

TBH venöz tromboembolizm için anlamlı risk faktörüdür. Proflaksi almayan TBH hastalarda DVT oranı %54'lerdedir. Primer beyin hasarı, immobilizasyon, fokal nörolojik defisit buna zemin hazırlayan faktörlerdir (32). Düşük molekül ağırlıklı Heparin veya düşük doz unfraksiyone Heparin farmakolojik proflaksi için tercih edilebilir. Genel yaklaşım kontrendikasyon yokluğunda 48-72 saat sonra farmakolojik proflaksiyi başlamayı önermektedir.

Kafa travması hastalarında Antiödem Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Serebral Perfüzyon Basıncı ve Kan Basıncının Optimize Edilmesi

Artmış kafa içi basıncı nedeni ile serebral perfüzyon basıncının sağlanabilmesi için yüksek ortalama arter basıncı gereklidir. Sistolik kan basıncı; Brain Trauma Foundation klavuzunda 50-69 yaş aralığındaki hastalar için >100 mmHg; 15-49 yaş aralığı ve 70> yaş için 110> mmHg olarak tutulması önerilir. Klavuzda serebral perfüzyon basıncının 60-70 mmHg aralığında tutulması önerilir (14). Sıvı tedavisinde kolloid veya kristaloid sıvılar kullanılabilir. Yapılan çalışmada kolloidlerin kristaloitlere üstünlüğü olmamakla birlikte kolloid kullanımının akut böbrek hasarı ve renal replasman tedavi ihtiyacını arttırdığı görülmüştür. Kafa içi basıncında artışa neden oldukları için hipotonik solüsyonlar kullanılmamalıdır. TBH olan hastalarda tercih edilen sıvılar normal serum fizyolojik ve hipertonik salindir. Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hemodinamik stabilite sağlanmazsa noradrenalin, dopamin veya dobutamin gibi sempatomimetik ajanlar tedaviye eklenebilir. Birbirleri üzerine üstünlükleri gösterilememiştir. Hipertansiyon tedavisinde esmolol, labetolol, enalaprilat veya nikardipin kullanılması önerilir. Nitrogliserin ve Nitroprussid serebral vazodilatasyon etkisinden dolayı kaçınılması gerekmektedir.

Hangi Osmotik Tedavi Tercih Edilmelidir: Mannitol veya Hipertonik Salin?

Mannitol ve hipertonik salin kafa içi basınç artışı olan hastalarda kullanılan tedavilerdir. Her iki tedavinin de birbirine üstünlüğünü gösterebilmiş birinci derece kanıt düzeyinde bir çalışma yoktur. Bu iki tedavinin farklı fizyolojik etkileri bulunmaktadır ve bu farklılıklar göz önünde bulundurularak seçim yapılabilir. Brain Trauma Foundation kılavuzunda her ikisininde birbirine üstünlüğü gösterilememiştir denmektedir. Net olmamakla birlikte hipertonik salinin intrakranial basıncı daha fazla azalttığı çalışmalarda bulunmaktadır. Her ikisi de plazma hacmini genişletip kan akışını iyileştirir, kan vizkozitesini azaltır ve osmotik diürezi sağlarlar (33).

Mannitol kranial kavitedeki fazla sıvıyı çekerek kafa içi basıncını düşürmektedir. Ve belirgin diürez, akut renal yetmezlik, hiperkalemi, hipotansiyon ve rebound kafa içi basınç artışı ile ilişkilidir. Bu nedenlerden ötürü mannitolün kafa içi basıncı artışı ve nörolojik durumunda bozulma olan hastalarda kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Kullanım dozu 0,25-1 g/kg dır. Hastalar diüreze bağlı hipotansiyon, dehidratasyon, akut böbrek yetmezliği, mannitole bağlı rebound intrakranial basınç artışı ve pulmoner ödem açısından yakın takip edilmelidir. Günlük doz 140-180 gramdan fazla olmamalıdır. Furosemid ile birlikte kullanıldığında etkinliği artar. Hiponatremisi olan hastalarda hipertonik salin kullanımında santral pontin myelinolizis açısından dikkatli olunmalı ve yavaş uygulanmalıdır (34).

Hipertonik salin çözeltisi mannitole ek olarak veya mannitole tolerans gelişmiş olan olgularda kullanılmıştır. Fakat son çalışmalarda hipertonik salin çözeltisinin kafa içi basınç artışını kontrol etmede primer ajan olarak da kullanılabileceği söylenmektedir. Hipertonik salin çözeltisi serum sodyum ve ozmolarite düzeyini yükselterek etki gösterir. Su pasif olarak serebral intrasellüler ve interstisyel aralıktan kapillere geçerek kafa içi basıncında azalma meydana gelir. Her ne kadar mannitole benzer şekilde etki etsede daha iyi osmotik bir ajandir. Doz ve kullanım konusunda farklı uygulamalar olmakla birlikte bir grup hekim bolus olarak 30 ml %23,4 NaCl ve 150 mL %3 NaCl verilmesini, diğerleri ise % 2 veya %3 NaCl çözeltisinin devamlı infüzyon olarak verilmesi ve hedef Na düzeyinin 150 mmol/L olarak belirlenmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Hangi yöntem seçilirse seçilsin tedavi spesifik bir kafa içi basıncı, beyin perfüzyon basıncı değerine göre düzenlenmelidir.

Bu bilgiler ışığında mannitol ve hipertonik salin çözeltisinin kullanımı aşağıdaki kriterler baz alınarak yapılmalıdır:

1. İntravasküler volüm fazlalığı olan durumlarda mannitol ek fayda sağlayabilir fakat idrar çıkışı yakın takip edilerek hedef hastanın intravasküler olarak övolemik yapılmasıdır.
2. Mannitol dozu 0,25 -1 g/kg arasında belirlenmelidir.
3. Ozmotik tedavilerin ne zaman kesilmesi ile ilgili bir sınır mevcut değilse de serum sodyum düzeyi arttıkça renal yetmezlik riski artar.
4. Konjestif kalp yetmezliği veya renal yetmezliği olan hastalarda hipertonik salin çözeltisi verilirken dikkatli olunmalıdır.
5. Hipertonik salin çözeltisi ortalama arteryel basıncı arttırarak beyin perfüzyon basıncı kontrolünde de katkı sağlar.
6. Hiponatremisi olan hastalarda hipertonik salin kullanımında santral pontin myelinolizis açısından dikkatli olunmalı ve yavaş uygulanmalıdır.
7. Kan plazma osmolaritesi ve plazma sodyum düzeyi takip edilmeli osmolarite 320 mOsm/L'nin sodyum 160 mmol/L'nın altında tutulmalıdır.

Stres Ülser Proflaksisi:

Ciddi TBH stres ülserleri için iyi bilinen risk faktörüdür. Proflaksi erken enteral beslenme ve H_2 reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri ve sukralfat gibi farmakolojik proflaksiyi içerir.

TBH Hastasında Hangi Ventilasyon Metodu Tercih Edilmelidir?

Normal koşullar altında $PaCO_2$ serebral kan akımının en güçlü belirleyicisidir ve 20 mmHg ile 80 mmHg arasında serebral kan akımı, $PaCO_2$'ye doğrusal olarak yanıt verir. Kan karbondioksit düzeyinin regüle edilmesi serebral kan akımı üzerinde ve dolayısıyla intrakranial volüm ve basınç üzerinde primer etkilidir. Hafif bir hiperventilasyon durumunda oksijen ekstraksiyonunda artış azalmış kan akımını kompanse edebilir; fakat hiperventilasyonun uzaması metabolik asidozu arttırabilir. Kısa vadede hiperventilasyon

kan CO_2 düzeyini azaltarak pH'nın artmasına sebep olur ve asidozun yıkıcı etkilerini azaltır. Fakat bu süreç beyin omurilik sıvısında bikarbonatın olmasına bağlıdır. Uzamış hiperventilasyon bikarbonat düzeylerini azaltır bu durum iskemiye neden olabilir. Bu nedenle düşük $PaCO_2$ düşük serebral kan akımı ile serebral iskemiye neden olurken, yüksek $PaCO_2$ seviyeleri serebral hiperemi ve yüksek kafa içi basınç ile sonuçlanabilir. Kan karbondioksit düzeyinin regüle edilmesi serebral kan akımı üzerinde ve dolayısıyla intrakranial volüm ve basınç üzerinde etkilidir.

Travmatik beyin hasarı sonrasında hiperventilasyonun etkilerini inceleyen 4 çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında tek randomize kontrollü çalışmada ise olumsuz sonuçlar ortaya çıkması ve bu sonuçlara muhtemelen serebral bikarbonat düzeylerinde meydana gelen düşüşün neden olduğu belirtilmiştir (35).

Kılavuzlarda $PaCO_2$<25 mmHg tutulduğu uzun süreli proflaktik hiperventilasyon önerilmemektedir. Hiperventilasyon, kafa içi basıncında ani bir artış meydana gelmesi gibi durumlarda acil bir müdahale veya stabil bir tedaviye kadar geçici bir müdahale olarak kullanılmalıdır. Hiperventilasyon uygulanıyor ise juguler venöz oksijen satürasyonu takip edilerek beyin oksijenlenmesi kontrol edilmelidir. Sonuç olarak ventilasyonda hedef CO_2 düzeylerini normal aralıkta (35-45 mmHg) tutmak olmalıdır (14).

FiO_2 seviyesi penumbra bölgesinin oksijenlenmesini sağlayacak şekilde ayarlanmakla birlikte hiperoksinin serebral vazokonstriksiyon ve akciğer hasarı riski unutulmamalıdır. Atelektazi gelişimini önlemek için 5-10 cmH_2O PEEP güvenle uygulanabilir. $Beta_2$ agonistlerin inhalasyonu kan basıncında düşme, serebral vazodilatasyon ile kafa içi basıncında artışa neden olabilir; bu nedenle doz yarıya düşürülmelidir.

Beyin Hasarında Transfüzyon Eşiği Kaçtır?

Ciddi TBH hastalarında ne oranda anemi ve kan transfüzyon ihtiyacının olduğu son çalışmalarda orta-ciddi TBH %40-50 sinde en az bir hematokrit değerinin %30'un altında olduğu bildirilmiştir. Klinik kılavuzlarda transfüzyon ihtiyacı için aneminin tek parametre olmadığı belirlenmiştir. Aksine transfüzyon ihtiyacı kararının doku iskemisini önlemek amacı ile yapılması gerekli olduğu bildirilmiştir. "Erythropoietin and Transfusion Threshold on Neurological Recovery after Traumatic Brain Injury" çalışmasında şiddetli travmatik beyin hasarı hastalarında eritropoetin verilmesinin veya hemoglobin konsantrasyonunun 10 g/dl düzeyinin üzerinde tutulmasının nörolojik sonuçlar üzerine olumlu bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (36).

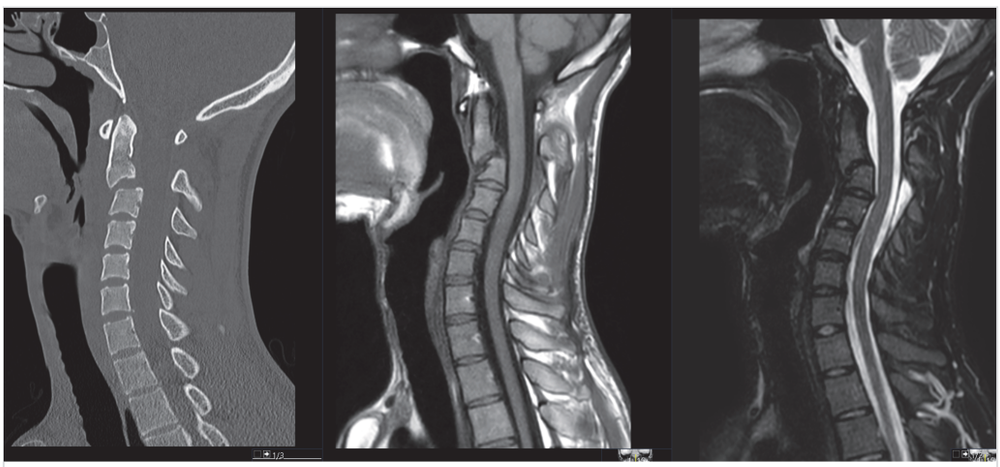
TBH Sonrasında Sempatik Fırtına Geliştiğini Nasıl Anlarsınız?

Peryodik sempatik hiperakitivite ciddi TBH hastalarının yaklaşık %33'ünde görülmekte iken diğer yaralanma türlerinde daha az görülmektedir (37). Bu epizotlar tipik olarak hipertansiyon, taşikardi, takipne, yüksek ateş, terleme ve pupil dilatasyonu gibi abartılı sempatik yanıtlar ile karakterizedir. Bazen distonik postür gelişimide eşlik edebilir. Bu tür bir olguda yapılması gereken ilk adım bu semptomlara neden olabilecek altta yatan medikal durumları dışlamaktır. Derin ven trombozu, pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, pnömotoraks ve hiperdinamik fazdaki sepsiste sempatik fırtına komponentlerine benzer semptomlar ortaya çıkabilir.

TBH hastalar aspirasyon pnömonisi gibi enfeksiyonlara veya yüklenmeye (genellikle total vücut sıvısı yüklenmesi) yatkındırlar. Pulmoner konjesyon ve plevral effüzyon da sık görülmektedir ve sempatik fırtına tablosunu taklit edebilir. Bromokriptin, propranolol gibi beta blokerler, morfin sülfat, dantrolen ve klonidin faydalı olabilir. SSS fırtınası yönetimi zor olabilir ve uzun sürebilir. İlk yaralanmadan haftalar sonra bile sporadik olarak görülen uzamış SSS fırtınası nadir karşılaşılan bir tablo değildir.

SPİNAL KORD YARALANMALARI

Spinal kord yaralanmaları (SKY) duyusal, motor veya otonomik fonksiyonlarda bozulmaya yol açan ve hastanın fiziksel, psikolojik ve sosyal refahını etkileyen, sağlık bakım sistemine yüksek maliyet getiren travma sonrası gelişen nörolojik bir olaydır. Erkeklerde ve 30 yaş altındaki gençlerde görülme sıklığı yüksektir. Trafik kazaları spinal kord yaralanmalarının en sık nedeni olup bunu delici-kesici alet yaralanmaları (bıçaklanma, kurşunlanma) ve kafa üstü düşmeler (yüksekten düşme, sığ suya balıklama dalma) izler. Yaşlılarda (70 yaş üstü) en sık neden düşmedir. Erkek-kadın oranı 4-5:1'dir. En sık servikal vertebralarda görünürken, bunu torakal ve lumbal vertebralar izler. Servikal omurga kırıkları tüm omurga kırıklarının %20-30'unu oluşturur ve bunların %10-20'si omurilik yaralanması ile sonuçlanır. Yaralanmaların yaklaşık %16'sı torakal omurgayı, geri kalanı torakolomber bileşke segmentleri ve lomber omurgayı kapsar (38).



Resim 11. Servikal MRG incelemesinde vertebra öne doğru yer değiştirmiş spinal deformite gelişmiştir. Spinal kordda yalnızca şekil değişikliği mevcut olup sinyal değişikliği izlenmemiştir.

Patofizyoloji

SKY sırasında spinal kordda primer yaralanma ve sekonder yaralanma mekanizmaları oluşur. Morbidite ve mortaliteyi belirleyen en güçlü prognostik belirteçtir.

Primer yaralanma spinal kordu dört karakteristik mekanizma ile etkiler(1)

1.Kalıcı sıkıştırma

2.Geçici sıkıştırma

3.Distraksiyon (ayrılma)

4.Laserasyon/trakseksiyon(yırtılma)

Kalıcı sıkıştırma en yaygın mekanizma olup retropulsiyonlu kemik fragmanları, kırık ve çıkıklar, akut disk rüptürleri ve çok parçalı kırıklar sonrası oluşur. Geçici sıkıştırmaya altta yatan dejeneratif servikal omurga hastalığı olan bireylerde hiperekstansiyona bağlı oluşan tek yönlü kompresyonlar yol açar. Distraksiyon spinal kordun ve/veya damarların kesilmesine yol açabilmekte olup omurganın aksiyel düzlemde fleksiyon, hiperekstansiyon, longitudinal distraksiyonu sonucu oluşur. Laserasyon/trakseksiyon, mermi hasarına bağlı keskin kemik fragmanının çıkması veya ciddi distraksiyondan kaynaklanabilir.

İkincil yaralanma nörojenik şok, hemoraji ve iskemiye bağlı reperfüzyon bozukluğu, eksitotoksisite, kalsiyum aracılı sekonder hasar, sıvı-elektrolik bozuklukları, immünolojik hasar, apoptozis ve diğer vasküler olayları içerir.

a. Vasküler Hasar: Travma sonrası lokal ve iskemik etkilere bağlı ilk 3 saat içinde kan akımı bozulmaya başlar. Kan akımının bozulmasıyla hipoksi ve iskemi ve sonrasında lokal enfarktüs meydana gelir. Hipoksi sonucunda metabolik gereksinimi yüksek olan gri cevher ilk saatlerde, beyaz cevher 72 saat içinde geri dönüşümsüz bozulur, miyelin kalınlıkları azalır ve sinir iletimi bozulur (39). Akut spinal kord yaralanmalarında rol oynayan sistemik faktörler; nörojenik şok ve azalmış kardiyak outputa bağlı hipotansiyon ve solunum yetmezliğidir. SKY hastalarında sistemik kan basıncındaki düşüş kontrol altına alınmalı ve normotansif tutulmalıdır. Spinal kord yaralanmalarında lokal vasküler etki sonucu kan akışının azalmasına bağlı mikrosirkülasyonun bozulması iskemiyi daha da kötüleştirir. Yapılan bir çalışmada magnezyumun omurilik yaralanmalarında ödem ve vasküler geçirgenliği azalttığı bulunmuştur.

b. Eksitotoksisite: N-Metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin varlığı ve başlıca uyarıcı nörotransmitter olan glutamat salınması spinal kord hasarının patolojik işaretidir. Magnezyum, glutamatı antagonize eder, NMDA reseptörlerini bloke eder.

c.Elektrolit bozukluğu: Hücre içi kalsiyum birikimi 'son toksik hücre ölümünün ortak yolu' olarak gösterilmiştir. Hücre içinde kalsiyum iyonunun birikimi mitokondriyal fonksiyonu bozar ve hücresel solunum sistemi bozulur. Deneysel olarak ikincil hasarı önlemek için kalsiyum kanal blokerleri test edilmiş, omuriliğin kan akışını iyileştirdiği ve iyileşme üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (40).

d. İmmünolojik yanıtlar: Travma sonrası lökosit cevabı artar.

Başlangıç Resusitasyonu

Herhangi bir travma hastasının başlangıç değerlendirmesi ABC ile başlar (Havayolu, soluk alma, dolaşım). Kalıcı sabitleme öncesinde servikal omurga sert bir boyunluk kullanılarak hareketsiz hale getirilmeli ve hasta sert ve düz bir zeminde takip edilmelidir. Bu hastalarda hipoksi ve hipotansiyon sekonder omurilik hasarını kötüleştireceğinden havayolu ve dolaşım önemlidir. Bu yüzden düşük GKS, hipoksi veya diyafram işlevinde azalma gibi endikasyonların varlığında hasta hemen entübe edilmelidir. Entübasyon için ana belirleyiciler yüksek yaralanma ciddiyeti derecesi, C5 üstü omurilik yaralanmaları ve tam quadriplejidir (41).Klinik ve radyolojik olarak ekarte edilinceye kadar bilinçsiz travma hastalarında spinal kord yaralanması olabileceği düşünülerek müdahale edilmelidir.

1. Birincil Değerlendirme

A.Havayolu (A - Airway : servikal omurga korumalı):

Solunum sesleri dinlenmeli, paradoksal göğüs ve karın hareketi ve solunum aksesuar kaslarının kullanılması gibi kısmi ya da tam obstrüksiyon bulguları olup olmadığına bakılmalıdır. Spinal kord yaralanmalı hastalarında en sık kullanabileceğimiz basit havayolu açma manevrası çene kaldırma veya çene itme hareketidir. Aşağıdaki belirtiler varsa erken entübasyon düşünülmelidir:

1. Bilinç kaybı sonrası korumasız havayolu, daha fazla yaralanma riskine yol açabilecek ajite hasta

2. Hava yolu tıkanıklığı beklenen hasta: stridor, kesik ses

3. Tetraplejik ve ya quadriplejik hastalarda oluşabilecek apne veya solunum yetmezliği

Quadriplejik ve yüksek paraplejik hastaların faringeal stimülasyonuna bağlı vagal uyarı sonucu bradikardi oluşabilir. Bradikardi gelişimi açısından özellikle havayolu müdahalesi esnasında yakın takip edilmeli ve semptomların gözlendiği hastalarda aspirasyon öncesi Atropin IV uygulanmalıdır.

Spinal kord yaralanmalarında entübasyon sırasında servikal omurilik stabilizasyonu sağlanmalı, baş hiperekstansiyonundan kaçınılmalıdır. Entübasyonu kolaylaştırmak için, servikal stabilizasyon sağlanırken krikoid kıkırdak halkasına krikoid basınç uygulanır.

SKY hastaları özellikle pasif regürjitasyon ve sonrasında aspirasyon riski taşırlar. Yüksek servikal yaralanmalar hem tıkanıklık yaratır hem de öksürük refleksinin kaybına yol açar. Gerekirse entübasyon öncesi gastrik boşalma amaçlı nazogastrik sonda takılabilir.

B.Solunum (B-Breathing)

Solunum hızı, derinliği, ritmi ve göğüs ekspansiyonunun her iki akciğerde eşit havalandırmaya katılması ve göğüs deformitesi varlığı değerlendirilmeli, göğüs perküsyonu ve oskultasyonu yapılmalı ve trakeanın pozisyonu kontrol edilmelidir.

Diyaframı innerve eden servikal sinirler 3, 4 ve 5 servikal omurgadan çıkarlar. Artan omurilik ödemi diyafram fonksiyon kaybına neden olabilir. Yetersiz öksürük refleksi, hipoventilasyon ve apneye neden olabilir. Paradoksal solunum, yüksek servikal spinal yaralanmasının bir işareti olup, diyaframın aktivasyonundan kaynaklanır; toraks kasları felç olurken, inspirasyon sırasında toraksın çökmesine neden olur.

C.Dolaşım: (C- Circulation):

Spinal kord yaralanması durumunda hipotansiyonun nedeni aksi ispatlanıncaya kadar kanama kabul edilmelidir. Şok şiddetini ve sıvı resüsitasyon ihtiyacını belirlemek için başlangıç laktat düzeyi bakılmalıdır. Hastanın el ve parmaklarının rengi değerlendirilmeli, sıcaklık dokunarak kontrol edilmeli, kapiller dolum zamanı, venlerin durumu değerlendirilmeli, nabız sayılmalı, periferik ve santral nabızlar kontrol edilmeli, kan basıncı ölçülmeli, kalp oskülte edilmelidir.

tolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde tutulmalıdır.

T6 ve üzerindeki lezyonlar spinal şok ile ilişkili hipotansiyon ve bradikardiye yol açar. 45 atım/dk altındaki bir kalp hızı ve 90 mmHg altındaki kan basıncı acil müdahale gerektirir. Omurilik yaralanmasında hedeflenen ortalama arter basıncı (OAB) 85-90 mmHg üzerindedir (42).

Spinal Şok:

1.Omurilik yaralanması sonrası gelişen hipotansiyon (SKB <80 mmHg)

Nedenleri:

A. Sempatik uyarının kesintiye uğraması ile yaralanma seviyesinin altında damar tonus (vazokonstrüksiyon) kaybı, parasempatik uyarının baskın olması sonucu bradikardi

B. Yaralanma seviyesinin altındaki iskelet kasının paralizisi nedeniyle kas tonus kaybına bağlı kan göllenmesi nedeniyle göreceli hipovolemi

C. Yaralanmaya eşlik eden kan kaybı ve gerçek hipovolemi

2. Omurilik yaralanma seviyesinin altında tüm refleks aktivite ve otonom fonksiyon kaybı

D. Bilinç Düzeyi (D-Disability):

USAY (**U**yanık, **s**esli uyarana yanıt var, **a**ğrılı uyarana yanıt var, hiçbir uyarana yanıt **y**ok.) yöntemiyle hızlı şekilde değerlendirilmelidir. Pupiller boyut, eşitlik, ışık reaksiyonu açısından incelenmelidir.

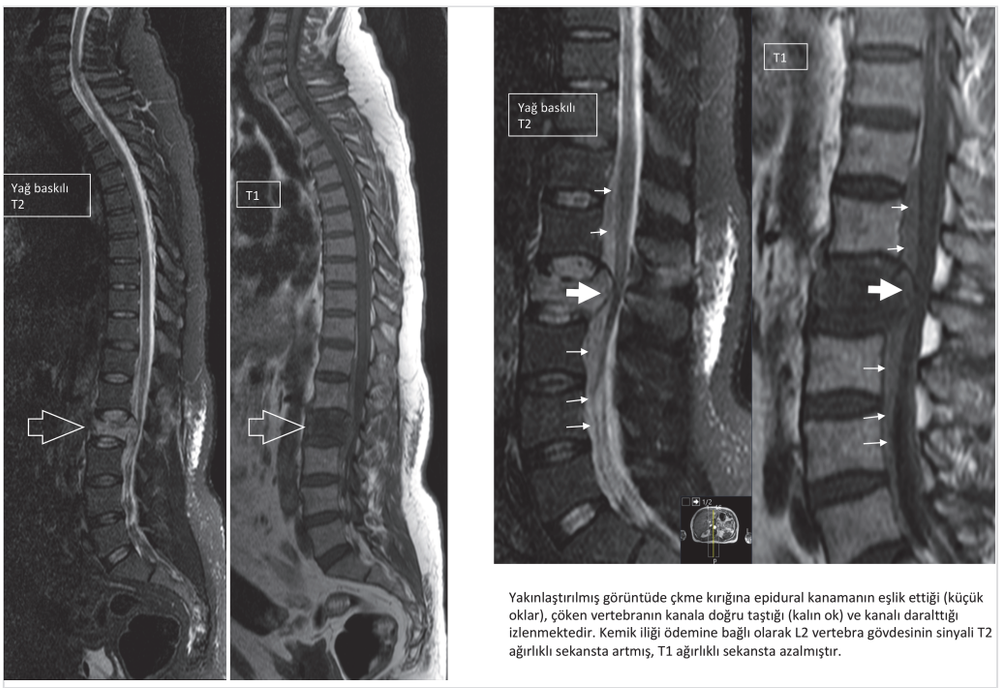
E.Tüm Vücut İncelenmesi (E- Exposure):

Tüm giysiler çıkartılıp vücudunun tamamı görülmelidir. Spinal kord yaralanmalı hasta otonomik regülasyonun kaybı nedeniyle hipotermik olabilir.

2.İkincil Değerlendirme

Uygun bilgileri toplamak için AMPLE (Allergies (Allerji öyküsü); Medication (kullandığı ilaçlar); Post medical history (tıbbi geçmişi); Last meal (son yemek) ve Events leading to injury (sakatlığa yol açan durumlar) kullanılmalıdır.

Özetleyecek olursak; Bu hastalarda hipoksi ve hipotansiyon; ikincil omurilik hasarını kötüleştireceğinden havayolu ve dolaşım önemlidir. Bu yüzden düşük Glasgow koma skoru, hipoksi veya diyafram işlevinde azalma gibi endikasyonların varlığında hasta hemen entübe edilmelidir. Entübasyon için ana belirleyiciler yüksek yaralanma ciddiyeti derecesi, C5 üzeri omurilik yaralanmaları ve tam quadripilejidir. Servikal omurilik yaralanmalı hastada entübasyon aşırı boyun hareketi nedeniyle nörolojik defisitin kötüleşmesi riskini taşır. Servikal sabitleme ve aynı eksende geleneksel laringoskop kabul edilebilir bir yöntemdir fakat fiberoptik görüntüleme ve videolaringoskop gibi diğer yöntemlerde işe yarayabilir. Omurilik yaralanmalı hastalarda C5 altı hasar olsa bile yakın izlem gereklidir, çünkü geç solunum yetmezliği sık görülür. Havayolu değerlendirilmesi ile eş zamanlı dolaşım yetmezliği açısından izlenmelidir. Nörojenik şok servikal veya yüksek torakal yaralanmaları komplike edebilir ve hipotansiyon ve bradikardi gelişebilir. Bu durum sempatik tonus kaybı nedeniyle gelişebilir. Kardiyojenik, tansiyon pnömotoraks ve hemorajik şok dahil olmak üzere hemen tüm şok tipleri nörojenik şok varlığında maskelenebilir. Omurilik yaralanmasında hedeflenen ortalama arter basıncı 85-90 mmHg üzerindedir. Başlangıç resüsitasyonundan sonra eğer hedeflenen ortalama arter basıncı yakalanamazsa intravenöz vazopressör ajanlar kullanılmalıdır. Bu ilaçlar; dopamin, norepinefrin ve fenilefrinden oluşur, fakat tercih edilen ilaç hakkında fikir birliği yoktur. Fenilefrin, bradikardiyi kötüleştirme riski nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi semptomatik bradikardisi olan hastalarda kalp pili gerekli olabilir. Bu hastalarda ortalama arter basıncını 85 mmHg üzerinde tutmak için dopamin gerekir.



Resim 12. 53 yaşında erkek hasta, yüksekten düşme sonrası çekilen spinal MRG incelemesinde L2 vertebra kompresyon kırığı görülmekte. Yakınlaştırılmış görüntüde çökme kırığına epidural kanamanın eşlik ettiği (küçük oklar) çöken vertebranın kanala doğru taştığı (kalın ok) ve kanalı daralttığı izlenmektedir. Kemik iliği ödemine bağlı olarak L2 vertebra gövdesinin sinyali T2 ağırlıklı sekansta artmış, T1 ağırlıklı sekansta azalmıştır.

ABC'leri belirledikten sonra; kuvvet, duyu, refleksler ve anal tonus muayenesini içeren nörolojik değerlendirme yapılmalıdır. Ek olarak, ikincil yaralanma araştırması için baştan ayağa bir inceleme yapılmalıdır. Bu sırada hasta düz pozisyonda desteklenerek tutulmalı ve omurga hafifçe palpe edilerek hassasiyet olan noktalar adım adım incelenerek belirlenmelidir, çünkü omurga yaralanmalarının yaklaşık %10'unda farklı seviyede kırık olabilir.

İlk Nörolojik Değerlendirme

Nörolojik muayenede eğer hastada motor hareket yok ise, şiddetli travmatik beyin hasarını gösterebilir ve travmatik omurilik zedelenmesi için de belirleyicidir. Travmatik beyin hasarı olan hastaların %5 inde beraberinde omurilik yaralanması vardır.

Spinal Kord Hasarlarını Nasıl Sınıflandırmalıyız?

ASIA ('American Spinal Injury Association') değerlendirme aracı hem sakatlığa özgü hem de fonksiyonel bağımsız ölçüm yöntemlerini barındırmaktadır ve spinal kord hasarının değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmektedir (Tablo 4) (43).

Tablo 4. ASIA Kas Derecelendirme Ve Özürlülük Skalası

DERECE	KUVVET
0	Flask paralizi
1	Görülebilir hareket
2	Yerçekimi olmaksızın hareket
3	Yerçekimine karşı hareket
4	Dirence karşı hareket
5	Tam güç
ÖZÜRLÜLÜK	TANIM
A	Tam:Hareket veya duyu yok
B	Kısmı:duyu var
C	Kısmi:motor var fakat 3/5 kuvvetten %50 daha az
D	Kısmi:motor var ve 3/5 kuvvettten %50 daha fazla
E	Normal

Eğer hasta koopere olabiliyorsa, tam nörolojik muayene esastır. Duyu muayenesi için dermatomlar hem hafif dokunma hem iğne ile değerlendirilmeli, 0 ile 2 arasında bir puan verilmelidir (0: duyu yok ; 1: değişen duyu; 2: normal duyu). Miyotomlar için puan 0 ile 5 arasında değişir. Tam kuvvet ve duyunun saptandığı en kaudal seviye hastanın nörolojik seviyesidir. Özürlülük ölçüyü A (tam),B den D ye kadar (kısmi) ve E(normal)'i içerir. Omurilik ve sinir hasarı değişken olabileceği için, özgün koşullar için özel değerlendirmeler yapılmalıdır.

Yaralanma Bütünlüğü:

A.Kısmi (İnkomplet) Lezyon:

Yaralanma seviyesinin 3 veya daha üstünde segment altında herhangi bir motor ve duyu fonksiyon kaybı

1. Alt ekstremitelerde duyunun (pozisyon duyusu dahil) veya istemli hareketin varlığı
2. Sakral korunma: Anüs etrafında duyarlılık, istemli rektal sfinkterin kasılması veya istemli ayak parmak fleksiyonunun varlığıdır. Sadece sakral reflekslerin korunduğu yaralanma inkomplet olarak değerlendirilmez.

Kısmi Yaralanma Çeşitleri:

1.Santral Kord Sendromu:

En sık görülen kısmi yaralanma tipi olup yaşlı romatoid artritli hastalarda hiperekstansiyona bağlı olarak ortaya çıkar. Üst ekstremitelerde belirgin motor kayıp olup alt ekstremitelerde daha azdır. Ellerde bacaklardan daha fazla zayıflık olmasıyla belirlenir. Ellerin omurilikte santral yerleşimli olması bu sendroma ismini verir. Lezyon seviyesinin altında duyu kaybı ve sfinkter disfonksiyonu (üriner retansiyon) görülür.

2.Brown-Sequard Sendromu (Kordun Yarı Kesisi):

Genellikle penetran bir yaralanma sonucu oluşur. Omuriliğin yarısını etkiler. Lezyonun 1-2 segment aşağısında başlayan kontrlateral ağrı, ısı, proprisepsiyon ve vibrasyon duyusunun kaybı, korunmuş hafif dokunma duyusu, lezyon seviyesinin altında ipsilateral motor paralizi ve hafif dokunma duyu kaybı görülür.

3.Anterior Kord Sendromu:

Kemik basısı ya da disk herniasyonuna bağlı anterior spinal arterin tıkanması ile oluşur. C7'den daha yüksek ise arterin tıkanması parapleji veya quadripleji ile lezyon seviyesinin altında dissosiye duyu kaybı (ağrı, ısı duyu kaybı, pozisyon ve derin duyunun korunması) olur.

4.Posterior Kord Sendromu:

Boynun arkasındaki kontüzyona bağlı olup nadir görülür. Boyun, üst ekstremite ve gövdede yanıcı karakterde ağrı ve parestezi olur. Üst ekstremitelerde paralizi olabilir.

B.Tam (Komplet) Lezyon:

Yaralanma seviyesinin 3 veya daha fazla segment altında herhangi bir motor ve duyu fonksiyonunun olmamasıdır. Tam omurilik yaralanmasının 24 saatten daha uzun sürmesi hiçbir fonksiyonun geri dönmeyeceğinin işaretidir.

Bulber Servikal Dislokasyon: C3 ve daha yukarı yaralanma sonucu oluşur. Medulla oblongata (bulber) -servikal kordda ayrılma sonucu ani solunum ve kardiyak arrest gelişir. Hızlı müdahale edilmezse hasta ölür. Hastalar genellikle quadriplejik ve ventilatör bağımlı olur.

Bu Hastaların Resusitasyonundan Sonra Hangi Görüntülemeler Gereklidir?

İlk olarak göğsün direkt grafileri çekilmelidir çünkü pulmoner kontüzyonlar ve hemopnömotoraks herhangi bir ileri görüntülemeden önce tedavi edilmelidir. Nörolojik kaybı olan ya da artan herhangi bir hastaya beyin, servikal omurga, göğüs, abdomen ve pelvis tomografileri (BT) yapılmalıdır. Göğüs, abdomen, pelvis tomografileri yapılan hastaya torakal, lomber ve sakral tomografileri gerekmez çünkü görüntü ayrıntıları genellikle cerrahi planlama için yeterli olur. Ancak klinik uygulamada ağrısı, nörolojik kaybı ve kuşkulu yaralanma mekanizması olan hastada BT varken gereksiz olacağı için direkt radyolojik görüntü kullanımı önerilmez (44). Orta hat hassasiyeti olmayan, normal uyanıklık seviyesinde, distraksiyon yaralanması olmayan, nörolojik kaybı olmayan ve zehirlenme belirtileri olmayan hastalarda NEXUS (National Emergency X-ray Utilization Study) ölçütlerine göre omurga görüntülemesi gerekmez (Tablo 5).

Hastanın bilinç düzeyine bağlı olarak, negatif BT taraması varsa veya BT görüntülemeye dair NEXUS kurallarını karşılamıyorsa spinal hasar olmadığı düşünülür. Bu muayene sırasında 4 saat içerisinde narkotik tedavi aldıysa yanlış sonuçlar verebilir. NEXUS, düşük risk kriterleri, bilinçli hastada ilk değerlendirmede görüntüleme ihtiyaç duyulmadan, künt travmayı takiben servikal hasarı

riski olanları göstermek için bir karar aracıdır. Soruların tüm cevapları hayır ise servikal omurga hasarı riski düşüktür (45).

Tablo 5. NEXUS Kriterleri
Servikal omurganın posterior orta hattında hassasiyet var mı?
Fokal nörolojik defisit var mı?
Zehirlenme bulgusu var mı?
Hastayı rahatsız edici ağrılı yaralanma var mı?
Hastada bilinç değişikliği var mı?

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı akut omurga travmasında tartışmalıdır. MRG'nin yararı, travmatik omurilik hematomları, ligaman yırtılmaları veya fıtık parçaları gibi yumuşak doku lezyonlarının değerlendirilmesindedir (46). Spinöz ve transvers çıkıntı kırıkları gibi nörolojik sorun olmayan sabit kırıklarda MRG endikasyonu yoktur. Genel olarak, BT sonucuna göre omurilik hematomu ya da travmatik disk fıtığı şüphesi varsa veya nörolojik kayıp varsa MRG gerekir. Ek olarak BT sonucuna göre kırığın sabit olduğu net değilse, MRG ek ayrıntılar verebilir. Bununla beraber bazı olgularda MRG ligaman yırtığı ve ödemi ayıracak kadar hassastır (47).

MRG çekilmesi zaman bakımından uygun değilse omurilik basısını gidermek fıtığın ilerlemesinden önceliklidir. Hasta nörolojik olarak sağlamsa traksiyon uygulamasından önce yapılacak MRG mümkün olan en güvenli redüksiyonu garantiye alır. Eğer hastada tam omurilik hasarı varsa ileri bir görüntüleme yapmadan acil bir redüksiyon hastaya en fazla nörolojik iyileşme şansını sunar ().

Tablo 6. MRG'nin Avantajları Ve Dezavantajları

AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
1.Omurilikteki sinir sıkışmasını tanımlayabilir 2.Disk herniasyonu ,epidural hematom,intramedüller hematom ve önceden varolan kanal stenozu dahil kompreyondan sorumlu dokuları gösterebilir. 3.Ligament insitabilitesini yaralanma düzeyinde ve diğer seviyelerde tespit eder. 4.Vertebral arter hasarını tanımlar	1.Uzun süren çekim 2.Solunum güçlüğü veya hemodinamik insitabilitesi olan travma hastalarında riskli olabileceği 3.İstendiği zaman çekimin gerçekleşmemesi cerrahi müdahaleyi geciktirmesi

Omurilik Hasarı Bulgusu Olmayan Komadaki Hastada Servikal Omurganın Durumu Nasıl Anlaşılır Ve Boyunluk Nasıl Çıkarılır?

Servikal omurganın durumunun belirlenmesi için BT ve MRG'de, fleksiyon-ekstansiyon filmlerinde bulgu olmaması veya belirlenmiş bir süre boyunluğun takılı kalmış olmasını da içeren birkaç seçenek mevcuttur. Yapılan geniş kapsamlı bir metaanalizde, 14000 hasta çalışılmış, BT' de omurga instabilitesi saptanmayan hastaların sadece 7 tanesinde servikal omurga hasarı tespit edilmiştir (48).

Hastaneye gelene kadar her hastaya boyunluk takılmalıdır ve servikal BT çekilmelidir. Eğer BT'de şiddetli dejeneratif hastalık veya akut bulgular yok ise ve hastanın nörolojik kaybı yoksa görüntüleme ile açıklanamıyor demektir ve boyunluk çıkarılır.

Hastada şiddetli dejeneratif hastalık varsa veya omurga kırığı olmaksızın omurilik kontüzyonu riski varsa veya parapleji gibi nörolojik kayıp varsa boyunluk çıkarılmadan önce servikal MRG çekilmelidir.

Dekompresyon Cerrahisi

Cerrahi dekompresyonun amacı spinal stabilizasyondur. Literatürde erken ve geç cerrahi dekompresyonu tanımlamak için 24, 48 ve 72 saat dahil olmak üzere birkaç farklı zaman eşiği kullanılmıştır; tanımlardaki bu karışıklık spinal kanal travmalı hastaların cerrahi dekompresyon zamanı konusunda karışıklık yaratmaktadır. Cerrahi dekompresyon ile cerrahi olmayanların karşılaştırıldığı çalışma saptanmamıştır (49).

Yapılan hayvan çalışmalarında ilk 24 saat içinde yapılan cerrahi dekompresyon cerrahisinin nöroproteksiyona yol açabileceği en umut veren zaman penceresi olarak tanımlanmaktadır. Omuriliğin erken dekompresyonunun klinik, nörolojik ve fonksiyonel yararları vardır.

Cerrahi zamanlama konusunda; erken cerrahi dekompresyonu (ilk 72 saat içinde) öneren çalışmalarda hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra akut anterior spinal kord sendromunda, tamamlanmamış tetraplejisi olan spinal kord basısına neden olan ve bilateral kilitli faset nedeniyle düzeltilemeyen kırık dislokasyonda, kritik önemi olan servikal sinir kökünün dekompresyonu gerektiğinde ve ilerleyen nörolojik bozulma olan spinal kord yaralanmalarında önerilmektedir. Erken cerrahi dekompresyonunu önermeyen çalışmalarda, spinal kord yaralanması sonrası omurilikte erken dönemde spinal kordda ödemin artacağı ve bunun cerrahi komplikasyonları arttıracağı yönündedir. 24 saat ve daha fazla sürenin geçtiği komplet spinal kord yaralanması, medikal bakımda stabil olmayan hastalar ve santral kord sendromunda erken dekompresyon cerrahisi kontrendikedir. Cerrahi dekompresyonun zamanlaması konusunda en tartışmalı konu santral kord sendromudur. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda, bu hastalarda spontan iyileşme görülebileceği ve kırılgan omuriliğin dekompresyonu sırasında nörolojik kötüleşmenin artabileceği yönündedir. Daha yeni literatürlerde dekompresyon işleminin omurganın stabilizasyonunu sağlayacağı ve ikincil yaralanmayı azaltacağı yönündedir.

Anestezi:

Tetraplejik hastanın entübasyonu sırasında bradikardi ve hipotansiyon gelişebileceği, aspirasyon riski ve postoperatif ventilatör ihtiyacı açısından hasta değerlendirilmelidir. Operasyon sırasında hipotansiyon, hipoperfüzyon yaratacağı için ortalama arter basıncı inotropik ajanlar ile desteklenmelidir. Kord yaralanmasını takiben ilk 48 saat içinde süksinilkolin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Hastanın sıcaklığı sürekli monitörize edilmeli, intravenöz sıvılar ısıtılarak verilmelidir.

Nörofizyolojik Monitörizasyon

SKY hastalarda operasyon sırasında mevcut duysal ve motor fonksiyonların takibi amacıyla kullanılır. Nadiren yoğun bakımda kullanılır. 'Wake up testi'; omurilik cerrahisinde intraoperatif dönemde spinal enstrümantasyon yapıldıktan sonra kısa süreliğine uyandırılıp motor fonksiyonların değerlendirilmesidir. Bu amaçla kısa etkili IV ajanlar (propofol) ve opioidler (remifentanil) kullanılmalıdır. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP) omurilik arka kordon ve periferik sinirlerin durumu hakkında Motor uyarılmış potansiyeller (MEP) omurilik ön kordon hakkında bilgi verir (50).

Spinal Kord Yaralanması Sonrasında Steroidlerin Yeri Nedir?

Bu sorunun cevabını araştıran 3 adet randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Metil prednisolon gibi nöron koruyucuların

uygulanması omurilik yaralanmasında tartışmalı bir konudur. "The National Acute Spinal Cord Injury Studies (NASCIS)" NASCIS-1 steroidin herhangi bir faydası olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın başarısız olmasına yapılan ana eleştiri düşük doz tedavi uygulanmış olmasıdır. NASCIS-2 ve -3 te eğer steroidler yaralanma sonrası ilk 8 saatte uygulanırsa motor ve duyu işlevlerinde iyiye gidiş ve 1 yıl sonra kalıcı motor işlev yararı gösterilmiştir. Fakat bu sonuçları yineleyecek bir çalışma yoktur (51). Sonuç olarak steroidlerin rutin kullanımı tartışmalıdır ve standart tedavi olarak kullanılması önerilmemektedir fakat tedavi seçenekleri arasında yer almalıdır. Bu hastalarda steroidlerin yan etkileri önemlidir. Yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve sepsis olmak üzere enfeksiyon oranları artar, hiperglisemi ve gastrointestinal kanamalar olabilir. Son olarak çoklu travma hastasında travmatik beyin hasarı gibi bazı durumlar steroidlerle beraber kötü prognoz ile ilişkilidir (52). Sonuç olarak ; American Association of Neurologic Surgery omurilik yaralanmalarında steroidlerin rutin olarak kullanımını önermez (52).

Spinal Kord Yaralanmasında Diğer Tedavi Seçenekleri Nelerdir?

Bu hastaların yoğun bakım ünitesinde takibinde izlenen yol respiratuvar ve kardiyak sistemlerin desteklenmesi ve enfeksiyon ile derin ven trombozu gelişiminin önlenmesidir.

Erken Dönemde Yaklaşım Nasıl Olmalıdır?

Akut olarak instabil hale gelmiş omurgası ve nörolojik kaybı olan hastada resüsitasyon sonrası dekompresyon ve sabitleme yapılmalıdır. Geleneksel olarak, hasta acil serviste resusite edilir ve kesin tedavi için ameliyathaneye gönderilir.

Omurga Önlemleri:

Aşırı fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyonu engellemek için yatağı tamamen düz konuma getirmeyi içerir. Servikal omurga yaralanma şüphesi varsa hastaya sert boyunluk takılmalıdır.

Eğer solunum sıkıntısı varsa , tüm yatak düz olarak baş kısmı ayak kısmından yüksek olacak şekilde ' ters Trendelenburg' pozisyonuna alınmalıdır. Bir kişi karşı taraf kalça ve omzu kavrar ve hastayı bir bütün olarak çevirirken diğeri servikal omurgayı sabitler. Hareket sırasında servikal omurga sabitlenmesi elleri hastanın omzuna yerleştirerek ve hastanın başını önkollar arasına alıp hastayı çevirerek yapılır.

Yoğun Bakım Doktoru Hangi Olası Komplıkasyonlara Karşı Dikkatli Olmalıdır?

Tüm yaklaşımlarda, kırığın ya da cerrahinin neden olabileceği beyin omurilik kaçağı görülebilir. Bu komplikasyon, kesi yerinden sıvı sızıntısı, kesi yerinde şişkinlik ya da 'pseudomeningosel' veya anterior torasik cerrahi ya da kırığın neden olduğu sürekli plevral effüzyon gibi vücut boşluklarında sıvı birikmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Hastada cerrahi sonrası yeni bir nörolojik kayıp olması MRG, BT, röntgen ya da acil cerrahi girişimi gerektirebilir.

Solunum Sistemi

En önemli solunum kası olan diyaframın innervasyonunu sağlayan frenik sinir C3-C5 seviyesinden çıkar. Bu seviyelerde ortaya çıkan fraktürler solunum kaslarının tam ya da kısmı felcine yol açar. Bu hastalarda sıklıkla omurga yaralanmalarına eşlik eden diğer yaralanmalarda mevcuttur. Kot kırıkları, akciğer kontüzyonu ve aspirasyon pnömonisinden şüphelenilmelidir. Pnömoni omurga yaralanmalarının %20' sinden fazlasında görülür ve sıklıkla bu hasta grubunda mortalite nedenidir (53).

Servikal kord hasarı genellikle solunum işlev bozukluğuna neden olabilir. Yüksek seviyedeki servikal lezyonlarda (C5 ve üstü) diyafram fonksiyonlarında ve yardımcı solunum kaslarında bozulmuş aktivite, düşük tidal hacim, yetersiz sekresyon atılımı olduğundan inspirasyonun yardımcı solunum kaslarının güçlenmesi ve üst göğüs kafesinin ekspansiyonu ve diyaframın aşağıya doğru inmesi söz konusudur. Bu da paradoksal bir solunum paternine yol açar. Bütün akciğer hacimlerinde azalma olur (rezidü volümler hariç) fakat pulmoner ve göğüs duvarı kompliyansında ve solunum iş yükünde artış vardır. Daha düşük seviyeli servikal lezyonlar daha az ventilasyon sorununa yol açar fakat sekresyonların temizlenmesi belirgin şekilde güçleşir. Bunun bir sonucu olarak bu hasta grubunda pnömoni ve aspirasyon pnömonisi gelişme riski fazladır (54).

Trakeostomi açma kararı servikal yaralanmalarda tartışmalıdır. Yüksek servikal veya kraniyo-vertebral bileşke yaralanmalı ve tam omurilik hasarlı herhangi bir hasta hemodinamik olarak stabil olduktan sonra mümkün olduğunca çabuk trakeostomi açılmalıdır. Serviko-torasik bileşke veya onun altındaki yaralanmalarda hastanın ekstübe edilmesi olasıdır. Fakat C3 ve C6 arası hasarlarda ekstübasyon başarısı değişkendir. Ek olarak, herhangi bir servikal veya üst torakal hasarlanmada solunum sorunları olabilir. Abdominal kas tonus kaybı sonucu sekresyon artışı olabilir (54).

Başarılı ekstübasyon sonuç olarak hastanın solunumuna bağımlıdır ve vital kapasite ile ilişkilidir. Fakat ekstübasyon kararı çok kişiseldir. Birkaç klinik faktör yararlıdır, bunlar içinde zorlu vital kapasite, mental durum, hasarın seviye ve derecesi, respiratuvar sekresyonlar ve gaz değişimi (PaO_2/FiO_2) vardır (55).

Tetrapilejik hastalarda erken dönemde entübasyon düşünülmelidir. Alt servikal veya torakal bölgede omurilik yaralanması olup solunum sıkıntısı olan hastalar da noninvaziv mekanik ventilasyon düşünülmelidir. C5 ve daha yukarıda yaralanması olan hastalar yoğun bakıma yatırılmalıdır. Ventilatöre bağlı kalma olasılıkları yüksek olan hastalarda erken bir trakeostomi (ilk 7 gün içinde) açılmalıdır. Retrospektif yapılan çalışmalarda erken trakeostomi uygulanan hastalarda yoğun bakımda kalış süresinin azaldığı görülmüştür (55).

Kardiyak Sistem

Spinal kord yaralanması sonrası hemodinamik insitabilite sık görülen bir komplikasyondur. Servikal ve üst torasik kord yaralanmalarında sempatik denervasyon meydana gelir ve arteriyoler vazodilatasyon, venöz göllenme, bradikardi ve azalmış miyokard kasılabilirliği görülebilir. Omuriliğin yeterli oksijenizasyonu ve perfüzyonunun sağlanması için optimal kan basıncı önemlidir. Omurilik yaralanması olan hastalarda hipotansiyonun en önemli nedeni spinal şoktur. Sonuç olarak hipotansiyon, düşük sistemik kan basıncı ve sinüs bradikardisi ile karakterize şok tablosu gelişir. Fakat miyokardiyal kontraktilitede meydana gelen düşüş nedeniyle oluşan hipotansiyon sadece volüm replasmanı ile düzelmez, inotropik ajan gereksinimi gerekebilir. Ancak spinal şok diyebilmek için önce kanamanın ekarte edilmesi gereklidir. Bu hastalarda ilk tedavi seçeneği IV bolus kristalloid tedavisidir (25-30 ml/kg). Bolus tedavinin hastalarda ARDS ve pulmoner ödem yaratabileceği unutulmamalı yeterli perfüzyonu sağlamak için ilk 7-10 gün boyunca sistolik kan basıncı 90-100 mmHg civarında tutulmalı hipotansif ataklardan kaçınılmalıdır. Nörojenik şok, servikal omurilik yaralanmalarında sık görülen bir sorundur ve sempatik tonus kaybına bağlı hiptansiyon, bradikardi ile ortaya çıkar. Güncel öneri ortalama arter basıncını bir hafta süre ile 85-90 mmHg üzerinde tutmaktır (46).

Bu öneri hayvanlardan elde olunan, hipotansiyonun ikincil omurilik hasarını arttırdığına dair verilerin sonucudur ve normotansiyon omurilik perfüzyonu için en uygun durumu sağlar. Bu bilgiler ilerleyen zamanda klinik olarak, ortalama arter basıncının arttırılmasının sonucu iyileştirilmesi ile doğrulanmıştır (28). Baş-

langıç resüsitasyonu övolemi gereksinimi olduğu için sıvı ve kan ürünlerini içerir fakat servikal omurilik hasarlı birçok hasta vasopressör desteğine ihtiyaç duyar. Hastanın kalp hızı 60-100 atım/dk olmalıdır. Bradikardi durumunda atropin yapılabilir. İdrar çıkışının 0,5 ml/kg üzerinde tutulması gerekir. Yeterli sıvıya rağmen hipotansiyonu düzelmeyen ve idrar çıkışı olmayan hastalarda inotropik ajanlara ihtiyaç duyulabilir. Tercih edilen vasopressör ajan konusunda fikir birliği yoktur. Fakat "American Association of Neurological Surgeons" kılavuzu önerisi birincil ajan olarak dopamindir. Dopamin alfa, beta ve dopaminerjik reseptör agonist olup hipotansiyon ve bradikardisi olan hastalarda kalp hızını ve kardiyak debiyi arttırırken, alfa agonist etkisine bağlı vazokonstrüksiyon etkisi değişken olduğundan kısmen tercih edilir. Norepinefrin; alfa, beta ve inotropik etkisine ek olarak venöz damarlarda vazokonstrüksiyonu sağlar. Bu nedenle hipotansif ve bradikardik hastalar için ideal bir seçimdir. Hidrasyon, venöz dönüşü arttıracak abdominal kuşak ve pressörlerin etkisine yardımcı mineralokortikoidler diğer destekleyici tedavilerdir.

Tromboflaksi (Derin Ven Trombozu Proflaksisi ve Pulmoner Emboli)

SKY hastalar nörolojik disfonksiyon, immobilizasyon, yaralanmaya ve hiperkoagülopatiye bağlı derin ven trombozu ve pulmoner emboli riski altındadır. Bu hastaların %60'ına yakınında DVT gelişir ve %5'inde akciğer embolisi görülür. Bu tür hastalarda erken dönem proflaksinin yapılması gerektiği genel kabul görmüş yaklaşımdır. Klinik uygulamada genellikle hastanın gelişini takiben saatler içinde pnömatik basınç düzenekleri ve cerrahi ya da travmanın ilk 24 saatinde kimyasal proflaksi önerilmektedir. İstisnaları; sabitlenmemiş kırıklar ve spinal epidural hematom varlığıdır. Erken mobilizasyon korunma için esastır (56). Kılavuzlarda mekanik kompresyon cihazlarının erken kullanımı, primer hemostaz sağlandıktan sonra DMAH ile aralıklı mekanik kompresyon sağlanması, intrakranyal kanama, perispinal hematom ve hemotorakslı hastalarda kanama stabilize olana kadar antikoagülasyonun uygulanmaması ve aktif kanamalı hastalarda 72 saatten uzun sürecek ise vena kava filtresi uygulanılması önerilmektedir. Vena kava filtresi sık kullanılmamaktadır çünkü yararı açıkça gösterilemediği gibi derin ven trombozunu arttırabilmektedir. Genel olarak Heparin veya düşük molekül ağırlıklı Heparin kullanımın birbirine üstünlüğü yoktur (57).

Beslenme

Şok ve hipoperfüzyon olduğuna dair kanıt yoksa resüsitasyon tamamlandığında uygun beslenme başlanmalıdır. Paranteral beslenme yerine enteral beslenme tercih edilmelidir. Hastaneye girişten 24-48 saat sonra standart, polimerik enteral formüllü ürünle beslenmelidir. Eğer hasta entübe kalacaksa ,kazanın ilk 24 saatinde sonda ile beslenme başlanmalıdır. Aspirasyonu önlemek için yarı oturur pozisyonda beslenme sağlanmalıdır. Kritik tüm hastalarda normoglisemi (<180 mg/dl) sağlanmalıdır.

Enfeksiyöz Komplikasyonlar Ve Diğer Sistemler

Bu hastalarda enfeksiyon birincil önemlidir. Çünkü travmaya eklenen sepsis önemli bir mortalite nedenidir. Bu hem travmanın kendisine bağlı gelişen immün yetmezlik hem de yüksek doz steroid kullanımına bağlı ortaya çıkabilir. En önemli enfeksiyonlar; pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonudur. %20'sinde pnömoni, % 20'sinde idrar yolu enfeksiyonu, %3'ünde yara yeri enfeksiyonu gelişir. Nörolojik disfonksiyon kaynaklı inkontinans, yüksek mesane basıncı ve reflüye bağlı olarak üriner sistem enfeksiyonu riski artar. Tüm bu komplikasyonlar erken mobilizasyon ile en aza indirilebilir. Başlangıç olarak kalıcı idrar sondası takılmalıdır. İdrar çıkışı saatlik ölçülmeli ve 0,5-1.0 ml/kg/saat olmalıdır. SKY hastalarında paralitik ileus gelişebileceği için nazogastrik ya da orogastrik sonda takılmalıdır. Stres ülseri proflaksisi için 20 mg IV proton pompa inhibitörü 12 saatte bir verilmelidir.

Böbrekler

Nörojenik mesane tedavisi sorunlu bir durumdur. Bu durum omurilikten konus medullaris veya kauda equina'dan gelen sempatik ve parasempatik tonus dengesinin kaybı nedeniyle olur. Boşaltıcı foley sonda akut dönemde gerekir, uzun dönemde gerekmez, aralıklı üriner kateterizasyon programı idrar yolu enfeksiyonundan korunmak ve uzun süreli bakıma geçmek için kullanışlıdır. Birkaç ileriye dönük kohort çalışması aralıklı kateter kullanımın idrar yolu enfeksiyonu sıklığını azalttığını göstermiştir.

Analjezi

Hastanın ağrısının en aza indirilmesi şarttır. Peryodik nörolojik değerlendirmeye olanak sağlayacağı için kısa etkili sedasyon düşünülmelidir. Tetraplejik hastalarda ve kaburga kırıkları olan hastalarda da ventilasyon için analjezi kullanımı gerekebilir. Morfin akut dönemde en sık tercih edilen ilaçtır. IV uygulanması, hem çocuk hem yetişkinler için hızlı emiliminden dolayı en etkili yoldur. Uygulama titre edilerek yapılmalıdır. İntravenöz erişim sağlanamamış ise diamorfin veya ketamin intranasal kullanılabilir.İkinci basamak ajan olarak analjezik dozlarda ketamin kullanılabilir (58).

Hipotermi

Yüksek derecede spinal kord yaralanması olan hastaların termoregülasyonu bozulur.

Teşekkür

Radyolojik görüntülerdeki katkısından dolayı Prof Dr Süleyman Men'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Akgül M, Burulday V. Acil Ünitesine Kafa Travması Nedeni İle Başvuran Olguların Değerlendirme Sonuçları. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2016;18(3):134-138.
2. Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. The Lancet Neurology. 2015;14(5):506-517.
3. Zhao Y, Wang Z-G. Blast-induced traumatic brain injury: a new trend of blast injury research. Chinese journal of traumatology. 2015;18(4):201-203.
4. Nguyen R, Fiest KM, McChesney J, et al. The international incidence of traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. Canadian journal of neurological sciences. 2016;43(6):774-785.
5. Jagoda AS. Mild traumatic brain injury: key decisions in acute management. Psychiatric Clinics. 2010;33(4):797-806.
6. Wang K, Cui D, Gao L. Traumatic brain injury: a review of characteristics, molecular basis and management. Frontiers in Bioscience-Landmark. 2016;21(5):890-899.
7. Rakunt C. Kafa travmaları. In: Şahinoğlu A, ed. Yoğun bakım sorunları ve tedavileri. Türkiye Klinikleri; 1992:336-388.
8. Memiş D, İnal, MT. Travmatik beyin ve omurilik hasarlı hastanın kritik bakımı. In: Tolunay M, Cuhruk H, eds. Irwin ve Rippe' nin yoğun bakım tıbbı. Güneş Kitabevi; 2014:1878-1900.
9. Menon D, Ercole A. Critical care management of traumatic brain injury. Handbook of clinical neurology. 2017;140:239-274.
10. Myburgh J, Saxena M. Severe head injuries. In: Berdren A, Soni N, eds. OH's Intensive care manuel 7th ed. Elsevier; 2014:762-776.
11. Özgen S, Çil H. Serebral kan akımı kontrolü. In: Aypar Ü, Uzun Ş, eds. Nöroanestezi ve nöroyoğun bakımın esasları. Güneş Kitabevi; 2013:21-31.
12. Iaccarino C, Schiavi P, Picetti E, et al. Patients with brain contusions: predictors of outcome and relationship between radiological and clinical evolution. Journal of neurosurgery. 2014;120(4):908-918.

13. Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, et al. Severe traumatic brain injury: targeted management in the intensive care unit. The Lancet Neurology. 2017;16(6):452-464.
14. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. Neurosurgery. Jan 1 2017;80(1):6-15. doi:10.1227/neu.0000000000001432
15. Dutton RP, McCunn M. Traumatic brain injury. Curr Opin Crit Care. Dec 2003;9(6):503-9. doi:10.1097/00075198-200312000-00007
16. Escobedo LV, Habboushe J, Kaafarani H, Velmahos G, Shah K, Lee J. Traumatic brain injury: A case-based review. World J Emerg Med. 2013;4(4):252-9. doi:10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2013.04.002
17. Badjatia N, Carney N, Crocco TJ, et al. Guidelines for prehospital management of traumatic brain injury 2nd edition. Prehosp Emerg Care. 2008;12 Suppl 1:S1-52. doi:10.1080/10903120701732052
18. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. Jama. Mar 17 2004;291(11):1350-7. doi:10.1001/jama.291.11.1350
19. Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. N Engl J Med. Aug 30 2007;357(9):874-84. doi:10.1056/NEJMoa067514
20. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. Jan 14 2003;60(1):10-6. doi:10.1212/01.wnl.0000031432.05543.14
21. Szaflarski JP, Sangha KS, Lindsell CJ, Shutter LA. Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. Neurocrit Care. Apr 2010;12(2):165-72. doi:10.1007/s12028-009-9304-y
22. Haddad SH, Arabi YM. Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. Feb 3 2012;20:12. doi:10.1186/1757-7241-20-12
23. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IV. Infection prophylaxis. J Neurotrauma. 2007;24 Suppl 1:S26-31. doi:10.1089/neu.2007.9992
24. Edwards P, Arango M, Balica L, et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. Lancet. Jun 4-10 2005;365(9475):1957-9. doi:10.1016/s0140-6736(05)66552-x
25. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. Lancet. Oct 9-15 2004;364(9442):1321-8. doi:10.1016/s0140-6736(04)17188-2
26. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring. J Neurotrauma. 2007;24 Suppl 1:S37-44. doi:10.1089/neu.2007.9990
27. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. IX. Cerebral perfusion thresholds. J Neurotrauma. 2007;24 Suppl 1:S59-64. doi:10.1089/neu.2007.9987
28. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Crit Care Med. Jul 2009;37(7 Suppl):S186-202. doi:10.1097/CCM.0b013e3181aa5241
29. Liu WG, Qiu WS, Zhang Y, Wang WM, Lu F, Yang XF. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. J Int Med Res. Jan-Feb 2006;34(1):58-64. doi:10.1177/147323000603400107
30. Patel MB, Humble SS, Cullinane DC, et al. Cervical spine collar clearance in the obtunded adult blunt trauma patient: a systematic review and practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. J Trauma Acute Care Surg. Feb 2015;78(2):430-41. doi:10.1097/ta.0000000000000503
31. Reiff DA, Haricharan RN, Bullington NM, Griffin RL, McGwin Jr G, Rue III LW. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2009;66(5):1436-1440.
32. Denson K, Morgan D, Cunningham R, et al. Incidence of venous thromboembolism in patients with traumatic brain injury. Am J Surg. Mar 2007;193(3):380-3; discussion 383-4. doi:10.1016/j.amjsurg.2006.12.004
33. Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. J Neurotrauma. Oct 2011;28(10):2003-12. doi:10.1089/neu.2011.1929
34. Güngör L, Şirin H, Mengi T, et al. Brain edema and intracranial pressure increase in stroke: Expert opinion from Turkish Cerebrovascular Diseases Society. Türk Beyin Damar Hast Derg. 2021;27(2):65-132. doi:10.5505/tbdhd.2021.76376
35. Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. XIV. Hyperventilation. J Neurotrauma. 2007;24 Suppl 1:S87-90. doi:10.1089/neu.2007.9982
36. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. Jama. Jul 2 2014;312(1):36-47. doi:10.1001/jama.2014.6490
37. Rabinstein AA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. Neurol Res. Oct 2007;29(7):680-2. doi:10.1179/016164107x240071
38. Devivo MJ. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications. Spinal Cord. May 2012;50(5):365-72. doi:10.1038/sc.2011.178
39. Tator C. Spinal cord syndromes with physiological and anatomic correlations. Principles of spinal surgery. 1996;
40. Ross IB, Tator CH, Theriault E. Effect of nimodipine or methylprednisolone on recovery from acute experimental spinal cord injury in rats. Surgical neurology. 1993;40(6):461-470.
41. Branco BC, Plurad D, Green DJ, et al. Incidence and clinical predictors for tracheostomy after cervical spinal cord injury: a National Trauma Databank review. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2011;70(1):111-115.
42. Martirosyan NL, Feuerstein JS, Theodore N, Cavalcanti DD, Spetzler RF, Preul MC. Blood supply and vascular reactivity of the spinal cord under normal and pathological conditions: A review. Journal of Neurosurgery: Spine. 2011;15(3):238-251.
43. Arabi B, Yukawa Y. Evaluation of the spinal injury patient including assessment of spinal shock. In: Vaccaro A, Fehlings M, Dvorak M, eds. Spine and Spinal Cord Trauma: Evidence Based Management. hieme Medical Publishers; 2011:319-326.
44. Hauser CJ, Visvikis G, Hinrichs C, et al. Prospective validation of computed tomographic screening of the thoracolumbar spine in trauma. J Trauma. Aug 2003;55(2):228-34; discussion 234-5. doi:10.1097/01.Ta.0000076622.19246.Cf
45. France J. Clearing the cervical spine in the trauma patient: a systematic review. In: Vaccaro A, Fehlings M, Dvorak M, eds. Spine and Spinal Cord Trauma: Evidence-Based Management. Thieme Medical Publishers; 2011:109-116.
46. Walters BC, Hadley MN, Hurlbert RJ, et al. Guidelines for the management of acute cervical spine and spinal cord injuries: 2013 update. Neurosurgery. Aug 2013;60(CN_suppl_1):82-91. doi:10.1227/01.neu.0000430319.32247.7f
47. D'Alise MD, Benzel EC, Hart BL. Magnetic resonance imaging evaluation of the cervical spine in the comatose or obtunded trauma patient. J Neurosurg. Jul 1999;91(1 Suppl):54-9. doi:10.3171/spi.1999.91.1.0054
48. Panczykowski DM, Tomycz ND, Okonkwo DO. Comparative effectiveness of using computed tomography alone to exclude cervical spine injuries in obtunded or intubated patients: meta-analysis of 14,327 patients with blunt trauma. J Neurosurg. Sep 2011;115(3):541-9. doi:10.3171/2011.4.Jns101672
49. Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, et al. Timing of Decompression in Patients With Acute Spinal Cord Injury: A Systematic Review. Global Spine J. Sep 2017;7(3 Suppl):95s-115s. doi:10.1177/2192568217701716
50. Fung NY, Hu Y, Irwin MG, Chow BE, Yuen MY. Comparison between sevoflurane/remifentanil and propofol/remifentanil anaesthesia in providing conditions for somatosensory evoked potential monito–

ring during scoliosis corrective surgery. Anaesth Intensive Care. Nov 2008;36(6):779-85. doi:10.1177/0310057x0803600605
51. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. Jama. May 28 1997;277(20):1597-604.
52. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, et al. Pharmacological therapy after acute cervical spinal cord injury. Neurosurgery. Mar 2002;50(3 Suppl):S63-72. doi:10.1097/00006123-200203001-00013
53. Grossman RG, Frankowski RF, Burau KD, et al. Incidence and severity of acute complications after spinal cord injury. J Neurosurg Spine. Sep 2012;17(1 Suppl):119-28. doi:10.3171/2012.5.Aospine12127
54. Scanlon PD, Loring SH, Pichurko BM, et al. Respiratory mechanics in acute quadriplegia. Lung and chest wall compliance and dimensional changes during respiratory maneuvers. Am Rev Respir Dis. Mar 1989;139(3):615-20. doi:10.1164/ajrccm/139.3.615
55. Berney SC, Gordon IR, Opdam HI, Denehy L. A classification and regression tree to assist clinical decision making in airway management for patients with cervical spinal cord injury. Spinal Cord. Feb 2011;49(2):244-50. doi:10.1038/sc.2010.97
56. Chung WS, Lin CL, Chang SN, Chung HA, Sung FC, Kao CH. Increased risk of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in patients with spinal cord injury: a nationwide cohort prospective study. Thromb Res. Apr 2014;133(4):579-84. doi:10.1016/j.thromres.2014.01.008
57. Hadley MN, Walters BC, Grabb PA, et al. Deep venous thrombosis and thromboembolism in patients with cervical spinal cord injuries. Neurosurgery. Mar 2002;50(3 Suppl):S73-80. doi:10.1097/00006123-200203001-00014
58. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Spinal Injury: Assessment and Initial Management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0117

Santral Sinir Sistemi Toksikolojisi

Uz. Dr. Tuğçe Mengi, Uz. Dr. İrfan Kenan, Prof. Dr. Canan Togay Işıkay

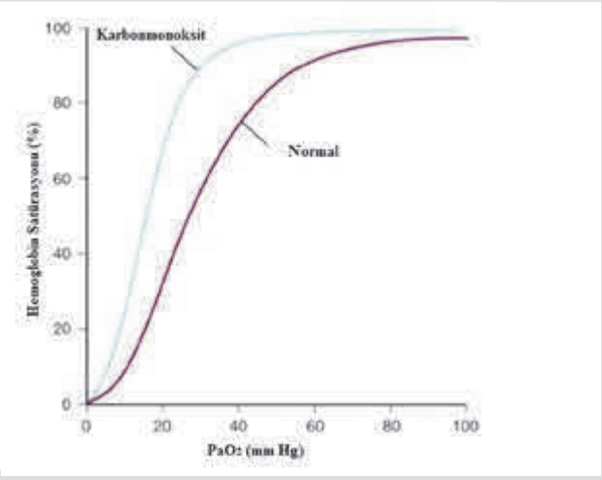
ORCID; TM: 0000-0002-0639-0957, İK: 0000-0003-0294-0816, CTI: 0000-0001-6256-9487

İntoksikasyonlar; intihar amaçlı veya farkında olmadan ilaç, madde alınması ya da toksik maddeye maruz kalınması ile ortaya çıkabilmektedir. Yoğun bakım ünitesine yatışların önemli bir nedenidir. Nörolojik yoğun bakım pratiğinde ise daha az karşılaşılmaktadır. Ancak santral sinir sistemine etkileri nedeniyle gerek nörolojik yoğun bakım ünitelerinde çalışan nörologların gerekse de konsültan nörologların bilmesi gereken intoksikasyonlar ve toksidromlar mevcuttur. Bu bölümde karbonmonoksit intoksikasyonu, kurşun intoksikasyonu, arsenik intoksikasyonu ve uçucu maddelerin intoksikasyonunun semptom ve bulguları değerlendirilecek, yoğun bakım yönetiminin ana hatları incelenecektir. Bölümün devamında da nöroleptik malign sendrom ve serotonin sendromuna yer verilecektir.

KARBONMONOKSİT İNTOKSİKASYONU

Karbonmonoksit (CO), toksik kaynaklı en sık ölüm nedenlerinden biridir. Duman inhalasyonu, havalandırması yetersiz yerlerde kullanılan ısıtma sistemleri, yakıt yakan cihazlar, motorlu araçlar ve nargile; CO kaynaklarını oluşturur. Renksiz, kokusuz ve tadı olmayan bir gazdır.

Karbonmonoksit, solunum yoluyla alveoler membrandan dolaşıma geçerek oksijenden çok daha yüksek afiniteyle hemoglobine bağlanır ve karboksihemoglobine (COHb) dönüşür. Oksijen hemoglobin disosiasyon eğrisinde sola kaymaya neden olur ve Hb'e bağlı oksijen dokuda serbestleşemez (Şekil 1). Sonuç olarak, doku hipoksisi oluşur. CO'in, diğer hem içeren mitokondriyal sitokrom C oksidaz, iskelet ve kalp kasındaki miyoglobin gibi proteinlere de yüksek bağlanma kapasitesi vardır. Miyoglobine bağlandığında kardiyak hipoksi bulguları oluşturur ve sitokrom oksidaz enzimine bağlandığında adenozin trifosfat (ATP) üretimini bozar. ATP'nin azalması ve oksidatif fosforilasyon meydana gelmesi ile apopitoz indüklenir. CO, aynı zamanda santral sinir sisteminde lipid peroksidasyonunu ve inflamatuvar kaskadı başlatır.



Şekil 1. Karbonmonoksit oksijen hemoglobin disosiasyon eğrisinde sola kaymaya neden olur (37).

Klinik

Akut intoksikasyon bulguları değişkendir ve spesifik değildir. Hafif ve orta CO intoksikasyonu olan olgular, en sık baş ağrısı olmak üzere baş dönmesi, bulantı, sersemlik hissi gibi semptomlarla ("flu-like" sendrom) başvurur. Şiddetli CO intoksikasyonu olan olgularda ise birçok organda hasar görülebilir. Özellikle yüksek miktarda oksijen kullanan santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem daha önce etkilenir. Miyokard iskemisi, hipotansiyon, taşikardi, ventriküler aritmi ve dispne gelişebilir. Orta veya şiddetli CO intoksikasyonu olan 230 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada; elektrokardiyogramda (EKG) iskemik değişiklikler hastaların %30'unda, kardiyak biyomarker yüksekliği hastaların %35'inde saptanmıştır (1). Bu yüksek oranlar ve yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların orta-şiddetli intoksikasyon olguları olduğu göz önünde bulundurularak yapılan incelemelere EKG ve kardiyak biyobelirteçler dahil edilmelidir. Mental durum değişiklikleri ise hafif konfüzyondan komaya kadar değişkenlik gösterebilir. Komaya giren hastalarda gecikmiş tanı sıklıkla ölümle sonuçlanır.

Gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom ve gecikmiş ensefalopati: Gecikmiş nörolojik semptomlar, ciddi CO maruziyetinde iyileşme periyodu ("lucid intervali") ardından gelişir. Başvurudaki bilinç bozukluğunun şiddetiyle ilişki gösterir. Bilinç değişikliği, demans, hareket bozuklukları, akinetik mutizm, inkontinans, epilepsi, psikoz, depresyon dahil geniş bir yelpazede semptomlar gelişebilir. Belirtiler, CO maruziyetinden 3-240 gün sonra gibi geniş bir zaman aralığında ortaya çıkabilir (2).

Tanı

Akut intoksikasyonda, öykü en önemli uyarıcı iken kronik vakalarda tanı koymak zordur. Tablo 1'de tanıda kullanılabilecek basamaklar özetlenmiştir.

Tablo 1. CO intoksikasyonunda gerekli incelemeler
Arteriyel kan gazı incelemesi
Elektrokardiyogram
Orta-şiddetli intoksikasyon olgularında ve risk faktörü olan olgularda kardiyak biyobelirteçler
Bilinç değişikliği olan hastalarda ve diğer olası tanıları dışlamak için nörogörüntüleme
Duman inhalasyonu durumunda siyanür konsantrasyonu ölçümü

Standart pulse oksimetre, COHb'nin oksihemoglobinden ayırımını sağlayamadığı için COHb ölçümünde yardımcı değildir. Günümüz teknolojisinde artık iki dalga boyunu değerlendiren standart pulse oksimetreler dışında yediden fazla dalga boyunu kullanabilen pulse oksimetre cihazları üretilmektedir. Bu cihazlarla COHb ve methemoglobin ölçümleri de yapılabilmektedir (3). An-

cak COHb ölçümleri arasındaki uyumsuzluğun fazla olduğu gösterilmiştir (4). Şu an için kılavuz önerileri de akut CO intoksikasyonu şüphesi olan hastalarda tanı için noninvazif COHb ölçümünün kullanılmaması şeklindedir (5). Rutin klinik kullanımda kan gazı analizlerinde COHb ölçümü daha uygundur. Sigara kullananlarda COHb normal değerleri %10, kullanmayanlarda ise %2 civarındadır (6). Bu eşik değerin üzerindeki değerler intoksikasyon lehinedir. CoHb düzeyi her zaman kliniğin şiddeti, hastanın prognozu ve hastanede yatış süresiyle ilişkili olmayabilir. COHb düzeyine göre yapılan sınıflandırma aşağıda yer almaktadır (7).

- Hafif intoksikasyon: COHb > %10 klinik semptom ve bulgular olmadan
- Orta intoksikasyon: COHb > %10 hafif semptom ve bulgular (baş ağrısı, yorgunluk)
- Şiddetli intoksikasyon: COHb > %20-25 bilinç kaybı, konfüzyon ya da kardiyak iskemi bulguları var

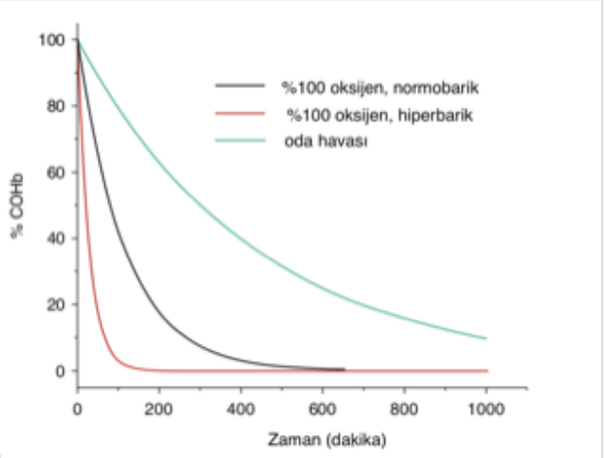
Akut dönemde nörogörüntüleme çalışmaları esas olarak diğer tanıları ekarte etmek amaçlı yapılmaktadır. Kronik dönemde ise nörolojik sekellerin değerlendirmesinde nörogörüntüleme önemli bir rol oynar. Akut CO intoksikasyonunda patolojik değişikliklerin en iyi tanımlandığı alan globus pallidustur (8). Korteks, hipokampus ve bazal ganglionlarda lezyonlar görülebilir. CO intoksikasyonunda sık rastlanan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgulardan biri de T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleridir. Tutulum genelde bilateral ve simetriktir, lezyonlar birleşme eğilimindedir. CO intoksikasyonunda infratentoriyal tutulum ise nadirdir. Kronik dönemde MRG'de, en yaygın olarak periventriküler beyaz cevher ve sentrum semiovalede T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal azalması ve T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı vardır. Daha şiddetli olgularda bu değişiklikler subkortikal beyaz cevher, korpus kallozum, eksternal ve internal kapsüllerde de meydana gelebilir. Akut CO intoksikasyonundaki gibi oksijen dağılımı ve kullanımında bozukluk, geç dönem nörogörüntüleme bulgularından sorumlu olmayabilir. MRG bulgularına dayanarak patolojik lezyonun serebral beyaz cevherin diffüz demiyelinizasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (6, 9).

Yönetim ve Tedavi

(1) Hasta karbonmonoksit kaynağından uzaklaştırılmalıdır.

(2) Destekleyici Tedavi: Hava yolu, solunum ve dolaşımı güvence altına almak için değerlendirmeler ve standart müdahaleler büyük önem taşımaktadır. Ciddi bilinç değişikliği başta olmak üzere endikasyonu olan hastalar, entübe edilmelidir. CO intoksikasyonu şüphesinde pulse oksimetre veya PaO_2 değerleri normal olsa bile hastalar %100 oksijen ile solutulmalıdır. İnvazif mekanik ventilasyon endikasyonu olmayan yoğun bakım hastalarında normobarik oksijen tedavisi için yüksek akımlı oksijen tedavisi tercih edilmelidir çünkü bu cihazlarda FiO_2 yüksek ayarlanabilir.

(3) Hiperbarik Oksijen Tedavisi: Kapalı bir basınç odasında, supraatmosferik ortamda %100 O_2 solutulması işlemidir. Hiperbarik oksijen tedavisi, COHb'in yarılanma ömrünü belirgin kısaltır (Şekil 2), kan içinde çözünmüş oksijen miktarını artırır ve oksijenin dokulara dağılımını arttırır. Gecikmiş nörolojik komplikasyonlarda anlamlı azalma sağladığını gösteren çalışmalar vardır.



Şekil 2. Karboksihemoglobin yarılanma ömürleri; oda havasında 320 dakika, %100 normobarik oksijende 74 dakika ve %100 hiperbarik oksijende 20 dakikadır (6).

Hiperbarik oksijen tedavisinden yarar görebilecek hastalar hakkında kesinlik olmaması nedeniyle bu tedaviye hasta bazlı karar vermek gerekir. Tedaviye ulaşılabilirlik, başka bir sağlık kurumuna transport riskleri, basınç odasında tıbbi bakıma erişim eksikliği, hastanın basınç odasında kalmasının uygunluğu, hiperbarik oksijen tedavisi kontraendikasyonları gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak kabul gören endikasyonlar şu şekildedir:

- CO düzeyi > %25
- pH < 7,1 şeklinde şiddetli metabolik asidoz
- Bilinç kaybı
- İskemik kardiyak değişiklikler
- Nörolojik defisitler
- Diğer end-organ iskemi bulguları şeklindedir (6, 10).

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmasına karar verilirse tedavi mümkün olan en kısa sürede (ilk 6 saat içinde) başlanmalıdır (11). Literatürde hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan ve faydası olan CO toksisitesine bağlı gecikmiş ensefalopati olguları da mevcuttur (12, 13).

KURŞUN İNTOKSİKASYONU

Kurşunsuz benzin satışına geçilmesi ve kurşun içeren boyaların elimine edilmesi ile maruziyet azalmış olsa da kontamine havanın solunması, kontamine gıdalara ve ürünlere maruziyet sonucu intoksikasyon olabilmektedir. Kurşun intoksikasyonu birçok meslek kolunda görülebilmektedir. Bunlar arasında madencilik, savaş sanayisi, pil, boru tesisatı, boya ve inşaat malzemeleri yer almaktadır. Kurşun intoksikasyonu çocuklarda daha sık görülmektedir.

Toksisitenin kurşun kaynaklı oksidatif stres yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Nörolojik anomalliklere neden olan ana mekanizma ise, kurşunun kan-beyin bariyerinden geçmesidir. Kurşun, kan-beyin bariyerini geçerek astrogliyal hücrelerde birikir ve miyelin kılıfı oluşumunu bozar.

Klinik

Kurşun toksisitesinin klinik belirtileri çeşitlidir ve spesifik olmayabilir. Esas olarak sinir sisteminde, hematolojik ve kardiyovasküler sistemde toksisiteye yol açar. Kurşun intoksikasyonunda ortaya çıkan nörolojik klinik tablolar iki grupta toplanır.

Santral sinir sistemi bulguları: Akut ensefalopati tablosu şeklinde karşımıza çıkabilir. Kurşun içeren toprak ya da boya gibi besinsel değeri olmayan maddeleri yeme alışkanlığı olan çocuklarda daha sık görülür. Akut ensefalopatide semptomlar genellikle birkaç gün içinde gelişir. Ödem başlıca patolojik bulgudur. Baş ağrısı, kusma, ataksi, konfüzyon, nöbet ve koma gibi akut ensefalopati semptomları görülür. Kurşun ensefalopatisinde kan kurşun seviyesi genellikle > 100 mcg/dL olmakla birlikte kronik toksisitelerde çok daha düşük seviyeler ensefalopati ile sonuçlanabilir (14). Çocuklarda düşük doz kronik maruz kalıma bağlı mental retardasyon, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite ve davranış problemleri olabilir. Erişkinlerdeki kronik maruziyette ise kognitif fonksiyonda gerileme, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik semptomlar, tremor ve optik atrofi görülebilir.

Periferik sinir sistemi bulguları: Düşük el ile prezente olan bilateral radial sinir nöropatisi dahil periferik nöropati bulguları gelişebilir. Guillain-Barré sendromunu taklit eden olgular bildirilmiştir (15).

Tanı

Öykü ve klinik bulgularla kurşun toksisitesinden şüphelenilen hastalarda laboratuvar testleri ile tanı doğrulanır. Kurşun toksisitesinde kandaki kurşun seviyesi ≥ 10 mcg/dL'nin üzerindedir. Akut ve kronik kurşun toksisitesi vakalarında semptomların ortaya çıktığı eşik değerlerde değişkenlik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Eritrosit protoporfirin (çinko protoporfirin) ölçümü ile de tanı doğrulanabilir. Özellikle çocuklarda oral alınan kurşun içerikli maddelere bağlı intoksikasyon durumunda abdominal grafiler tanı amaçlı kullanılabilir. Laboratuvar değerlendirmeleri tam kan sayımı, anemi varlığında periferik yayma, böbrek fonksiyon testlerini kapsamalıdır. Nörogörüntelemede özellikle ensefalopati bulguları olan hastalarda serebral ve serebellar beyaz cevherde demiyelinizasyon, beyin ödemi bulguları görülebilir. Bulgular genellikle simetrik ve bilateraldir. İntrakraniyal kalsifikasyon bulguları, kronik kurşun intoksikasyonu olgularında görülebilir. Periferik sinir sistemi tutulumu olan hastalarda sinir iletim hızları değerlendirilmelidir.

Yönetim ve Tedavi

(1) Kurşun maruziyetine yol açan kaynaktan uzaklaştırılmadır.

(2) Dekontaminasyon: Kurşun parçalarının veya boya gibi nesnelerin yutulduğundan şüpheleniliyorsa ve abdominal radyografide opasiteler görülüyorsa, tüm bağırsak irrigasyonu yoluyla gastrointestinal dekontaminasyon kurşun emilimini azaltmaya yardımcı olabilir.

(3) Destekleyici tedavi: Özellikle kurşun ensefalopatisi olgularının yoğun bakım ünitelerinde izlemi gereklidir. Yoğun bakım yönetimde ana hedefler havayolu, solunum ve dolaşımın değerlendirilmesi sonrası mannitol veya hipertonik salinle intrakraniyal basıncın kontrol altında tutulması, nöbet tedavisi ve idrar çıkışının optimizasyonudur.

(4) Şelasyon tedavileri: Şelasyon tedavileri için değerlendirme yapılan hasta grubu;

- Kurşun toksisitesi semptom/bulguları olan ve kandaki kurşun seviyesi > 50 mcg/dL olan ya da
- Kandaki kurşun seviyesi > 80 mcg/dL olan hastalardır (16)

Kurşun intoksikasyonunda kullanılabilecek şelat ajanları; Dimerkaptosüksinik asit (DMSA), kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetik asit (EDTA), dimerkaproldür.

ARSENİK İNTOKSİKASYONU

Madencilik, cam sanayi ve ilaç sanayinde (pestisitler) arsenik kullanılan bir madde olduğundan, özellikle bu meslek dallarında çalışanlarda bu kimyasal elemente maruziyet olabilmektedir. Diğer bir riskli meslek marangozluktur. Arsenik inhalasyon yoluyla vücuda girebildiği gibi kontamine suların içilmesi ve kontamine gıda maddelerinin tüketilmesi ile de vücuda alınabilmektedir.

Arsenik, eritrositler tarafından diğer dokulara dağılır, hücre metabolizması için yaşamsal olan enzim reaksiyonlarını bozar.

Klinik

Kliniği akut, subakut ve kronik olarak 3 başlık altında değerlendirilebilir.

Akut klinik bulgular: Akut toksisitede, büyük miktarda arseniğe maruz kalmanın ardından semptomlar dakikalar veya saatler içinde gelişebilir. Tipik olarak gastrointestinal sistemde (kusma, karın ağrısı, "pirinç suyu" ishal) başlar ve ardından hipotansiyon ile kendini gösterir. Kardiyovasküler sistem (QT uzaması, "torsades de pointes" dahil kardiyak aritmiler) ve böbrekler (proteinüri, hematüri, akut böbrek yetmezliği) etkilenir. Nörolojik tutulum, akut ensefalopati tablosu şeklinde karşımıza çıkar.

Subakut klinik bulgular: Sensorimotor polinöropati şeklinde görülür. Akut intoksikasyondan 1-3 hafta sonra veya kronik maruziyetlerde sinsice gelişir. Ağrılı olabilir. Duysal semptomlar önce ortaya çıkar, ayak tabanlarında ve daha sonra ellerde uyuşma ve karıncalanma ile başlama eğilimindedir. Motor lifler üzerinde daha az etkiye sahiptir. Derin duyu tutulumu görülür. İlk olarak duysal semptomlarla başlaması, asendan seyir izlemesi ve başlangıç süreci göz önüne alındığında klinikte Guillain-Barré sendromu ile karışabilir (17).

Kronik klinik bulgular: Kronik olguların gürültülü kliniği olmadığı için tanı koymak zordur. Kronik maruziyet neredeyse tüm sistemleri etkiler. Cilt bulguları (hiperpigmentasyon, hiperkeratoz ve pullanma, tırnaklarda Mee ve Bea çizgileri) belirgindir.

Tanı

Öykü, klinik, kan ve idrar arsenik düzeyi ile akut intoksikasyon olgularına tanı konulur. Kronik intoksikasyon olgularında tanı konulması daha zordur. Olası maruziyet kaynakları tanımlamalıdır. Kan arsenik seviyesi 50 mcg/L'nin üzerindedir. Arsenik kandan hızla temizlendiğinden, idrar ölçümü de yapmak mantıklıdır. Akut maruziyette, 24 saatlik idrar arsenik seviyeleri tipik olarak birkaç bin mcg'yi aşar. Spot idrar seviyeleri tipik olarak 1000 mcg/L'yi aşar (18).

Arsenik intoksikasyonunda değerlendirilen diğer laboratuvar testleri; abdominal radyografi, tam kan sayımı, periferik yayma, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkiki ve EKG'yi içermektedir. Periferik sinir sistemi tutulumu olan hastalarda sinir iletim hızları değerlendirilmelidir.

Yönetim ve Tedavi

(1) Tedavideki ilk adım, daha fazla maruziyetin ortadan kaldırılmasıdır.

(2) Derinin ve gastrointestinal sistemin dekontaminasyonu: Pestisitlere bağlı arsenik intoksikasyonunda cilt dekontaminasyonu önemlidir. Oral arsenik alınmasına bağlı akut intoksikasyonda aktif kömür kullanılabilir.

(3) Destekleyici tedavi: Şiddetli arsenik intoksikasyonunun başlangıç tedavisi, temel ve ileri yaşam desteğinin sağlanmasına dayanır. Arsenik toksisitesi yaşamı tehdit eden bir durum olduğu için özellikle akut intoksikasyon olgularının yoğun bakım ünite–

sinde takibi gereklidir. Kardiyak monitörizasyon sağlanmalıdır. Ventriküler taşikardi veya torsades de pointes durumunda, uygun şekilde magnezyum sülfat, lidokain, amiodaron ve defibrilasyon ile tedavi uygulanır. QT uzamasının kötüleşmesini önlemek için potasyum, kalsiyum, magnezyum seviyeleri izlenmeli ve normal sınırlar içinde tutulmalıdır. Diğer bir kritik organ böbrektir. İdrar çıkışı hedefi saatte 1-2 mL/kg'dır. İdrar alkalizasyonu, parçalanmış kan ürünlerinin birikmesini önleyebilir.

(4) Şelasyon tedavisi: Şelasyon tedavisi genellikle semptomatik arsenik intoksikasyonu olan hastalarda endikedir. Endikasyon durumunda şelasyon tedavisine en kısa sürede başlanmalıdır. Şelatör uygulamasının geciktirilmesi, şelasyonun etkinliğini azaltmaktadır. Seçenekler; dimerkaprol ["British Anti-Lewisite" (BAL)], sodyum 2,3-dimerkapto-1-propan sülfonat (DMPS), DMSA'dır. Arsenik çok hızlı vücuttan atıldığından, kronik arsenik intoksikasyonlarında şelasyonun kullanımını destekleyen çok az veri vardır (19).

UÇUCU MADDELERİN İNTOKSİKASYONU

Yakıtlarda, boyalarda, yapıştırıcılarda ve tinerde bulunanlar gibi uçucu maddeler, endüstriyel uygulamalarda kullanılır. Bu maddelerin kullanıldığı endüstriyel alanlarda çalışanlarda intoksikasyon bulguları görülebilir. Bununla birlikte, uçucu madde bağımlılığı özellikle son yıllarda adölesan dönemde giderek artmış, oldukça önemli bir toplumsal sorun ve sağlık sorunu haline gelmiştir. Uçucu madde toksisitesine yol açan maddelerin en önemlileri uçucu hidrokarbonlardır. Yapılarına göre alifatik, aromatik (örn: toluen ve benzen), terpen ve halojenli olarak sınıflandırılırlar. Tüm hidrokarbonlar toksik olabilir, ancak aromatik ve halojenli hidrokarbonlar daha şiddetli toksisiteye sahiptir.

Hidrokarbonlar yüksek oranda yağda çözünür. Pulmoner yataktan kan dolaşımına hızla emilir ve tüm vücuda dağılırlar. Birçok hidrokarbon kan-beyin bariyerini geçerek doğrudan toksisiteye neden olur.

Klinik

Hidrokarbonlar tüm sistemler için toksik olmasına rağmen, en önemli toksisiteler pulmoner, kardiyak ve nörolojiktir. Hidrokarbonların yol açtığı miyokard duyarlılığı ve katekolamin düzeylerindeki artışın malign artmilere ve ani kardiyak ölümlere ("ani koklama ölümü") yol açabileceği bildirilmiştir (20, 21). Pulmoner toksisite sonucunda pnömoni, aspirasyon, asfiksi ve nadiren pnömotoraks görülür. Akut nörolojik etkileri; baş ağrısı, konuşma bozukluğu, ataksi, dezoryantasyon, halüsinasyonlar, ajitasyon, bilinç değişiklikleri ve nöbetleri içerir.

Hidrokarbon toksisitelerinden biri olan toluen intoksikasyonu, klinikte ataksi, dizartri ve nistagmus triadından oluşan panserebellar sendrom şeklinde karşımıza çıkabilir (22). Piramidal traktus bulguları olarak spastisite, hiperrefleksi, Babinski pozitifliği görülebilir (22). Kraniyal sinir anomalileri içerisinde vizüel kayıp, sensörinöral işitme kaybı ve hiposmi vardır. Ayrıca kronik toluen toksisitesi sonucu hastada kişilik değişiklikleri, kognitif kayıplar görülebilir. Benzen toksisitesi ise miyoglobinüri ve kreatin kinaz yüksekliği ile birlikte miyopati ve periferik nöropatiye yol açabilir.

Tanı

Öykü ve klinik bulgularla tanı konulur. Akut uçucu maddelerin sıklıkla kan ve idrar düzeyi tespit imkanı yoktur. Ölçüm yapılabilenlere örnek olarak toluen verilebilir. Toluenin kan düzeyi ölçülebilir ya da idrarda metaboliti olan hippurik asite bakılabilir. Ancak bu ölçümler zaman alabilir.

Bağımlılığa bağlı uçucu madde intoksikasyonu olan olgularda olası diğer ilaç ve madde bağımlılıklarını değerlendirmek amacıyla kan ve idrar taramaları yapılmalıdır. Değerlendirilecek diğer laboratuvar incelemeleri; tam kan sayımı, serum elektrolitleri (özellikle toluen intoksikasyonunda hipokalemi ve metabolik asidoz görülebilir), böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, akciğer grafisi ve EKG'yi içermelidir.

Manyetik rezonans görüntüleme anomalliklerinin kümülatif inhalan dozlarıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (20). Kronik hidrokarbon toksistesinde en sık görülen radyolojik bulgular beyaz cevher değişiklikleri ve talamus, bazal ganglionlar, pons ve serebellumdaki subkortikal anomalliklerdir. Uçucu maddeler içerisinde kraniyal MRG bulguları en iyi tanımlanan toksik madde toluendir. T2 görüntülemede beyaz cevherde hiperintens değişiklikler en yaygın bulgudur. Değişiklikler tipik olarak periventriküler/sentrum semiovale, serebellar hemisferler, internal kapsül ve beyin sapını etkiler. Ayrıca talamusta ve bazal ganglionda demir birikimine bağlı T2 görüntülemede hipointensite, serebral-serebellar atrofi, korpus kallosumda incelme saptanır.

Yönetim ve Tedavi

(1) Maruziyetten uzaklaştırmak ilk adımdır.

(2) Destekleyici tedavi: Akut uçucu madde intoksikasyonlarında esas yönetim basamağı destekleyici tedavidir. Tüm intoksikasyon vakalarında olduğu gibi hava yolu, solunum ve dolaşımı güvence altına almak için değerlendirmeler yapılır ve standart müdahaleler büyük önem taşır. Uçucu madde intoksikasyonun pulmoner aspirasyon ve hipoksemi riski yüksektir. Bu olgularda ve komatöz olgularda entübasyon düşünülmelidir. Hipokalemi başta olmak üzere elektrolit dengesizlikleri düzeltilmelidir. Metabolik asidoz durumunda sodyum bikarbonat kullanılabilir. Hipotansiyon durumunda, adrenalin ve noradrenalin gibi katekolaminler hidrokarbonların yol açtığı duyarlı miyokardda aritmilere neden olabileceğinden öncelikle agresif sıvı resüsitasyonu uygulanır.

Uçucu madde kötüye kullanımı olan hastalara madde kullanım bozukluğu, depresyon ve intihar için psikiyatrik değerlendirme yapılmalıdır.

(3) Spesifik Farmakolojik Tedavi: Uçucu madde intoksikasyonun spesifik bir antidotu bulunmamaktadır.

NÖROLEPTİK MALİGN SENDROM

"Toksidromlar" başlığı altında değerlendirilen antitelerden biridir. Nöroleptik malign sendrom, dopamin antagonistlerinin (antipsikotikler) kullanımı veya daha az sıklıkla dopamin agonistlerinin kesilmesi ile ilişkili yaşamı tehdit eden nöropsikiyatrik bir tablodur. Acil bir durum olduğu için hızlı tanınmalı ve uygun şekilde yönetimi sağlanmalıdır. Ancak yoğun bakım ünitelerinde kullanılan sedatif ajanlar ve nöromusküler bloke edici ajanlar nöroleptik malign sendrom tipik bulgularını maskeleyebilmekte ya da yoğun bakım ortamında nöroleptik malign sendrom atipik bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Bu durumlar tanı konulmasını güçleştirmektedir.

Predispozan Faktörler

Tablo 2'de nöroleptik malign sendromla ilişkili ajanlar yer almaktadır. Genellikle yüksek potensli birinci kuşak antipsikotik ajanlarla ilişkilendirilmesine rağmen atipik antipsikotikler de dahil olmak üzere herhangi bir antipsikotik kullanımı ile görülebilmektedir. Levodopa, amantadin veya dopamin agonistlerinin dozunun azaltılması ya da kesilmesi sırasında da nöroleptik malign sendrom gelişebilir.

Tablo 2. Nöroleptik malign sendromla ilişkili antipsikotik ve antiemetik ajanlar

Antipsikotikler	Antiemetikler	Diğerleri
Amisülpirid	Domperidon	Amoksapin
Aripiprazol	Droperidol	Desipramin
Flufenazin	Metoklopramid	Dosulepin
Haloperidol	Proklorperazin	Fenelzin
Ketiapin	Prometazin	Lityum
Klorpromazin		Rezerpin
Klozapin		Trimipramin
Olanzapin		Tetrabenazin
Paliperidon		
Perfenazin		
Risperidon		
Tiyoridazin		
Ziprasidon		
Zotepin		

Semptomlar genellikle antipsikotik tedavinin ilk iki haftasında gelişir ancak daha kısa ya da uzun sürede gelişen olgular da bildirilmiştir. Parenteral uygulama, depo formlar, hızlı doz titrasyonu, yüksek dozlar risk faktörleri arasındadır.

İlaç uygulamaları dışında nöroleptik malign sendrom predispozan faktörleri arasında; malnütrisyon, dehidratasyon, hiponatremi, enfeksiyonlar, psikomotor ajitasyon ve nöropsikiyatrik hastalıklar yer almaktadır.

Klinik Bulgular

Nöroleptik malign sendromda görülen başlıca klinik bulgular 1-3 gün içinde kademeli olarak gelişir. Bu bulgular aşağıda özetlenmiştir;

- **Mental durum değişiklikleri:** Deliryum, katatoni, mutizm ve komaya kadar geniş bir yelpazede görülebilir.
- **Ekstrapiramidal bulgular:** Başlıca bulgu rijiditedir. Jeneralize rijidite "kurşun-boru rijiditesi" şeklinde görülür. Bu terminoloji, kasların pasif harekete direndiğini belirtmek için kullanılır. Diğer bulgular arasında tremor, distoni, hareketlerde yavaşlama bulunmaktadır. Hastalarda siyalore, dizartri ve disfaji olabilir.
- **Ateş:** 38°C'nin üzerindeki vücut sıcaklıkları tipiktir. Ateş şiddetli hale gelebilir ve hemodinamik kollapsa neden olabilir.
- **Otonomik instabilite:** Taşikardi, kan basıncı değişiklikleri (genellikle hipertansiyon), takipne ve aşırı terleme şeklindedir. Disritmiler oluşabilir.

Tanı

Tanı, öykü ve temel klinik bulgular yardımıyla konulur. Ayırıcı tanıda diğer hastalıkları dışlamak ve komplikasyonları değerlendirmek amacıyla laboratuvar testleri yapılır. Bu amaçla tam kan sayımı, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri, arteriyel kan gazı, kan ve idrar kültürü, akciğer grafisi ve EKG değerlendirilir. Klasik klinik bulguların geç ortaya çıkması ya da klasik bulguların her zaman bir arada bulunmaması nedeniyle diğer nörolojik hastalıkların ayırıcı tanısında nörogörüntüleme, elektroensefalografi (EEG) ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri kullanılabilir. Nörogörüntülemelerde genellikle akut patoloji saptanmaz. İzole vakalarda, serebellum ve bazal ganglionlarda sinyal değişiklikleri bildirilmiştir (23). Beyin omurilik sıvısı incelemeleri genellikle normaldir. EEG'de ise diffüz yavaşlama görülebilir.

Nöroleptik malign sendromda kas yıkımını gösterenler başta olmak üzere bazı laboratuvar tetkiklerinde bozulma görülebilir. Kreatin fosfokinaz (CK) yükselmesi (> 1000 U/L veya normal > 4 katı) olguların yaklaşık % 70'inde mevcuttur (24). Normal CK, sendromun başlangıcında görülebilir. CK yüksekliği kas rijiditesinin şiddetini göstermektedir ancak CK'nin intramusküler enjeksiyonlar, ajitasyon ve fiziksel kısıtlamalar sırasında da yükselebileceği unutulmamalıdır. Lökositoz (sola kaymayla birlikte 10.000-40.000/mm^3), böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde artış, miyoglobinüri, elektrolit anomalilikleri; sık rastlanan ancak spesifik olmayan laboratuvar bulgularıdır. C-reaktif protein, eritrosit sedimantasyon hızı, fibrinojen gibi akut faz reaktanlarında artış ve albüminde azalma görülebilir. Bu bulgular enfeksiyöz nedenlerin dışlanmasını güçleştirmektedir. Nöroleptik malign sendrom ayırıcı tanısında enfeksiyöz nedenler yer almaktadır ancak aynı zamanda nöroleptik malign sendrom predispozan faktörleri arasında da enfeksiyonlar bulunmaktadır.

Tanı Kriterleri

Nöroleptik malign sendrom için çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiştir. Tanı ölçütlerinin ortak özelliği kas rijiditesi ve ateşi içermeleri ve ayırıcı tanıda yer alan tabloların ekartasyonudur (25). En son yayınlanan tanı kriterleri olan DSM-V tanı kriterleri Tablo 3'te özetlenmiştir (26).

Tablo 3. Nöroleptik malign sendrom DSM-V tanı kriterleri

Major kriterler (hepsi gereklidir)	Diğer kriterler (en az ikisi gereklidir)
Dopamin bloke edici ajan kullanımı	Terleme
Kas rijiditesi	Disfaji
Ateş	İnkontinans
	Bilinç değişikliği
	Mutizm
	Taşikardi
	Yüksek ya da labil kan basıncı
	Lökositoz
	Yüksek kreatin fosfokinaz

Ayırıcı Tanı

Nöroleptik malign sendromun ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken durumlar Tablo 4'te özetlenmiştir. Literatürde bildirilen vakalarda bilateral subdural hematomun nöroleptik malign sendrom olarak yanlış tanı alması (27), nöroleptik malign sendromun status epileptikus olarak yanlış tanı alması (28); ayırıcı tanıda çok dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Tanıda diğer bir güçlük klinik özelliklerin örtüştüğü serotonin sendromu, malign hipertermi ve malign katatoni gibi hastalıklarla ayırım yapılırken gözlenmektedir.

Tablo 4. Nöroleptik malign sendrom ayırıcı tanısı

Nöropsikiyatrik	Serotonin sendromu
	Malign hipertermi
	Malign katatoni
	Status epileptikus
	Deliryum
	Akut hidrosefali
	Merkezi sinir sistemi vasküliti
	Paraneoplastik ensefalitler
	İlaç ilişkili akut parkinsonizm
Sistemik/Metabolik	Tirotoksikoz
	Feokromositoma
	Akut porfiri
Enfeksiyöz	Pnömoni
	Sepsis
	Menenjit ve ensefalit
	Tetanoz
İlaç/Madde intoksikasyonları	Santral antikolinerjik sendrom
	Fensiklidin
	Lityum
	Kokain
	Amfetamin
	Ekstazi
Yoksunluk ve Geri çekilme sendromları	Baklofen
	Parkinsonizm-hiperpireksi sendromu
	Alkol
	Benzodiazepin
Çevresel	Sıcak çarpması

Serotonin sendromu: Malign nöroleptik sendrom ile ortak klinik özellikler hipertermi, kas rijiditesi, mental durum değişiklikleri, otonomik instabilite, CK yükselmesi ve lökositozdur. Tablo 5'te iki sendromun ayırt edici özellikleri gösterilmiştir. Her iki sendromda genellikle farklı ilaçlar tetikleyici rol oynarken bazı olgularda her iki sendroma da neden olabilecek ilaçlar hastanın kullandığı ilaçlar arasında yer almaktadır. Örnek olarak; selektif serotonin geri alım inhibitörleri(SSRI) ve atipik antipsikotiklerin kombinasyon tedavileri verilebilir. Ayrıca her iki sendroma da neden olabilecek ilaçlar mevcuttur. Örnek olarak; serotonerjik özelliği antipsikotik ilaçlar verilebilir. Aripiprazol, ziprasidon, klozapin ve ketiyapinin 5-HT1A reseptörlerine parsiyel agonistik etkisi mevcuttur (29).

Tablo 5. Nöroleptik malign sendrom ve serotonin sendromunun ayırt edici özellikleri

	Nöroleptik malign sendrom	**Serotonin sendromu**
Başlangıç	Kademeli (günler-haftalar)	24 saat içinde akut
Nöromusküler bulgular	Hipokinetik Yaygın kas rijiditesi baskın, bradirefleksi, bradikinezi	Hiperkinetik Alt ekstremitelerde belirgin hiperaktivite (hiperrefleksi, klonus, tremor)
Gastrointestinal semptomlar	Nadir	Sık
Neden olacak ajanlar	Dopamin antagonistleri	Serotonin agonistleri
Tedavi	Bromokriptin	Benzodiazepin, siproheptadin
Düzelme	Günler-haftalar	24 saat içinde

Malign hipertermi: Ortak özellikleri mental durum değişiklikleri, hipertermi, kas rijiditesi, otonomik disfonksiyon ve rabdomiyolizdir. Malign hipertermi güçlü halojenli inhalasyon anesteziklerin veya depolarizan kas gevşeticilerin (örn: süksinilkolin) kullanımı ile ortaya çıkan genetik bir hastalıktır.

Malign katatoni (letal katatoni): Psikotik bulgularla başlamasıyla nöroleptik malign sendromdan ayrılabilir. Ayrıca motor semptomlara pozitif fenomenler hakimdir (distonik duruş, balmumu esnekliği ve sterotipik hareketler). Ortak bulgular mental durum değişiklikleri, hipertermi ve rijiditedir.

Tedavi ve Yönetim

Yönetim basamakları klinik şiddetine göre belirlenir. Hafif olgularda neden olan ilacın kesilmesi ve destekleyici tedavi yeterliyken, daha şiddetli olgularda dopaminerjik ajanları içeren spesifik farmakolojik tedavinin ve/veya elektrokonvülzan terapinin kullanılması gerekmektedir.

(1) Dopamin antagonistinin kesilmesi: Nöroleptik malign sendroma neden olan dopamin antagonistinin kesilmesi tedavide ilk adımdır. Eğer dopaminerjik tedavinin kesilmesi presipite edici nedense o zaman dopaminerjik ajan yeniden başlanmalıdır.

(2) Destekleyici tedavi: Her hasta için klinik farklı olduğundan tedavi hasta bazlı düşünülmelidir. Diğer toksidrom ve intoksikasyon olgularındaki gibi, ABC (hava yolu, solunum, dolaşım) birinci önceliktir. Destekleyici bakım; soğutma önlemlerini, sıvı tedavisini, elektrolit ve asit-baz dengesizliklerinin düzeltilmesini içermelidir. Periferik soğutma önlemleri çok önemlidir. Buz paketleri, soğutma battaniyeleri kullanılabilir. Asetaminofen kullanımının nöroleptik malign sendromda sıcaklığı düşürmede rolü net değildir. Ayrıca destekleyici tedavi, komplikasyonların yönetimini de kapsamalıdır. Ciddi komplikasyonlara sahip olması nedeniyle olgular, yoğun bakım şartlarında izlenmelidir. Nöroleptik malign sendromun olası komplikasyonları Tablo 6'da listelenmiştir.

Tablo 6. Nöroleptik malign sendromun olası komplikasyonları		
Aspirasyon pnömonisi	Elektrolit dengesizlikleri	Miyokardiyal infarkt
Böbrek yetmezliği	Hipertansiyon	Nöbet
Dehidratasyon	Karaciğer yetmezliği	Pulmoner emboli
Derin ven trombozu	Kardiyak aritmi	Sepsis
Dissemine intravasküler koagülasyon	Kardiyomiyopati	Trombositopeni

(3) Spesifik Farmakolojik Tedavi

Benzodiazepinler: Ajitasyon kontrolünde kullanılır. Rijidite ve adrenerjik hiperaktiviteyi de azaltırlar. Özellikle hafif vakalarda semptomları iyileştirebilir. Lorazepam dozu her 4-6 saatte bir intramusküler ya da intravenöz 1-2 mg'dır. Diazepam da kullanılabilir (doz: her 8 saatte bir 10 mg) (30).

Bromokriptin: Dopamin agonistidir. Her 6 ila 8 saatte bir 2,5 mg'lık dozlar halinde enteral uygulanır. Günlük artış dozu 2,5-7,5 mg'dır, maksimum 45 mg/gün'e kadar titre edilebilir (25, 30). Tedavi süresi yaklaşık 10 gündür. Bu sürenin sonunda azaltılarak kesilir (30). Kullanımı sırasında psikotik semptomların alevlenebileceği, diskinezi ve hipotansiyon gibi yan etkiler yapabileceği unutulmamalıdır.

Amantadin: Bromokriptine alternatif olarak kullanılır. Dopaminerjik ve antikolinerjik etkilere sahiptir. Enteral uygulanır. Bölünmüş dozlar şeklinde (günde 2-3 kez) 200-400 mg/gün uygulanır (30).

Dantrolen: Kas sarkoplazmik retikulumundan kalsiyum salınımını inhibe eder. Böylelikle vücut ısısını ve rijiditeyi azaltır. 1-2,5 mg/kg dozunda intravenöz olarak uygulanır (30, 31) ve maksimum 10 mg/kg/gün doza kadar kullanılabilir (31). Hepatotoksisite yan etkisi nedeniyle kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Benzodiazepinler veya dopamin agonistleri, dantrolen ile birlikte kullanılabilir. Dirençli olgularda nöromusküler blokaj yapan ajanlara geçilebilir.

Yukarıda yer alan ve nöroleptik malign sendrom tedavisindeki ilaçların kullanımını destekleyen sınırlı kanıt olmakla birlikte yüksek morbidite ve mortalite riski nedeniyle bu ilaçlar sıklıkla kullanılırlar. Türkiye'de dantrolen bulunmadığı için makul yaklaşım ciddi vakalarda bromokriptin veya amantadin gibi dopaminerjik ajanlarla benzodiazepinlerin birlikte kullanılması şeklindedir. Benzodiazpinlerle ajitasyonun kontrol altına alınamadığı hastalarda deksmedetomidin kullanılabilir (32). Antipsikotik tedavi altında nöroleptik malign sendrom gelişen olgularda tedavinin tekrar başlanması için klinik tablo düzeldikten sonra en az iki hafta beklenmelidir.

(4) Elektrokonvülzan terapi: İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanabilmektedir (30).

SEROTONİN SENDROMU

Toksidromlar başlığı altında değerlendirilen antitelerden diğeri serotonin sendromudur. Özellikle hafif vakaların gözden kaçırılması ve klinisyenler tarafından serotonin sendromunun iyi bilinmemesi nedeniyle sıklığı konusunda net veriler yoktur.

Predispozan Faktörler

Serotonin sendromu; artmış serotonin sentezinin bir sonucu olarak gelişebileceği gibi, azalmış serotonin metabolizması, artmış serotonin salınımı, serotonin geri alımının inhibisyonu, ve/veya serotonin reseptörlerine direkt agonistik etki ile de gelişebilir. SSRI'lar, monoamin-oksidaz inhibitörleri (MAOI) ve trisiklik antidepresanlar başta olmak üzere geniş bir ilaç grubunda serotonin sendromu görülme potansiyeli mevcuttur (Tablo 7). Serotonin sendromu, tek ilaçtan çok kombinasyon tedavilerinde görülmektedir. Depresyon ve SSRI kullanımı sıklığındaki artış nedeniyle giderek daha çok karşılaşılan bir durumdur.

Klinik

Serotonerjik etkili ajanın doz artımıyla, serotonin üzerinden etkili başka bir ajanın tedavi rejimine eklenmesiyle ya da serotonerjik ajanın aşırı doz alımıyla genellikle 24 saat içinde klinik tablo ortaya çıkar. Temel klinik bulgular aşağıda yer almaktadır;

Mental durumda değişiklik: Anksiyete, irritabilite, ajitasyon, halüsinasyon, deliryum, konfüzyon ve koma.

Otonomik disfonksiyon/hiperaktivite: Terleme, ateş, taşikardi, hipertansiyon, takipne ve pupil dilatasyonu gibi sempatik sistem aktivasyonu bulguları daha sık olmakla birlikte daha az sayıda olgu hipotansiyon, abdominal kramp ve diyare ile de seyredebilmektedir.

Tablo 7. Serotonin sendromuna yol açabilecek ajanlara örnekler	
MAOI[1]	Tranilsipromin, Fenelzin, İzokarboksazid, Moklobemid, Nialamid
SSRI[2]	Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Fluovoksamin, Sitalopram, Essitalopram
SNRI[3]	Venlafaksin, Duloksetin
Trisiklik ve diğer antidepresanlar	Amitriptilin, Klomipramin, İmipramin, Trazodon
Duygudurum düzenleyiciler	Lityum, Valproat
Opioidler	Meperidin, Fentanil, Metadon, Tramadol, Dekstrometorfan
Antiparkinsoniyel ilaçlar	Selejilin, Rasajilin
Antimikrobiyaller	Linezolid, Furazolidon, Ritonavir
Antineoplastikler	Prokarbazin
Antiemetikler	Ondansetron, Granisetron, Metoklopramid
Antihistaminikler	Klorfenamin, Bromfeniramin
Migren tedavisi	Triptanlar
Stimülanlar	Amfetamin, Metilendioksimetamfetamin (Ekstazi)
Diğer	Metilen mavisi
MAOI[1]: Monoamin oksidaz inhibitörlerinden antidepresan olarak kullanılan ilaç grubu SSRI[2]: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri SNRI[3]:Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri	

Nöromusküler hiperaktivite/disfonksiyon: Tremor, klonus, myoklonus, hiperrefleksi, Babinski refleksi pozitifliği, kas rijiditesi. Nöromusküler hiperaktivite bulgularından hiperrefleksi ve klonus daha yaygındır. Nöromusküler hiperaktivite bulguları alt ekstremitelerde daha belirgindir.

Şiddetli olgularda rijidite baskın olabilir, klonus ve hiperrefleksiyi maskeleyebilir. Ek olarak şiddetli olgular; kas rijiditesi ile iliş-

kili hızla yükselen ateş, nöbet, rabdomiyoliz, miyoglobinüri, metabolik asidoz, akut böbrek yetmezliği, dissemine intravasküler koagülasyon ve akut respiratuvar distress sendromu ile komplike olabilir.

Tanı

Nöroleptik malign sendromdaki gibi tanı; öykü ve temel klinik bulgularla konulur. Öyküde son zamanlarda başlanan, eklenen ya da dozu artırılan ilaçlara dikkat edilmelidir. Bu ilaçların serotonerjik etkileri ve diğer ilaçlarla etkileşimi değerlendirilmelidir. Laboratuvar testleri ise tanıyı doğrulayamaz. Bununla birlikte bazı spesifik olmayan laboratuvar bulguları görülebilir.

- Lökositoz
- Yüksek CK
- Düşük serum bikarbonat konsantrasyonu

Nöroleptik malign sendromda yer alan laboratuvar testleri, serotonin sendromunda da diğer hastalıkları dışlamak ve komplikasyonları değerlendirmek amacıyla yapılır.

Tanı Kriterleri

Serotonin sendromu tanısını koymak için çeşitli tanı ölçütleri geliştirilmiştir. Hunter Serotonin Toksisitesi kriterleri yüksek duyarlılık (%84) ve özgüllük (%97) göstermektedir (33). Hunter Serotonin Toksisitesi kriterlerine göre serotonerjik ajan kullanımı varlığında aşağıdaki maddelerden en az birinin olması tanı için yeterlidir;

- Spontan klonus
- Tetiklenebilir klonusa ek olarak ajitasyon ya da terleme
- Oküler klonusa ek olarak ajitasyon ya da terleme
- Tremora ek olarak hiperrefleksi
- Hipertoniye ek olarak 38°C'nin üstünde ateş ve oküler ya da tetiklenebilir klonus (33).

Ayırıcı Tanı

Tremor veya huzursuzluk gibi ılımlı semptomlarla seyreden hafif serotonin sendromu vakaları gözden kaçırılabilir veya bu semptomlar altta yatan psikiyatrik duruma bağlanabilir. Gastrointestinal semptomlar mevcut olduğunda, semptomlar gıda zehirlenmesine veya viral enfeksiyona bağlanabilir. Ciddi vakalar, nöroleptik malign sendrom, malign hipertermi, antikolinerjik toksisitesi, sempatomimetik toksisitesi veya menenjit ve ensefalit gibi enfeksiyöz nedenlerle birçok ortak özelliği paylaşır (Tablo 8).

Yönetim ve Tedavi

Nöroleptik malign sendromundaki gibi yönetim basamakları klinik şiddetine göre belirlenir. Hafif vakalarda, serotonerjik ilaçların kesilmesi, destekleyici bakım ve benzodiazepinlerle sedasyon genellikle yeterli iken; orta ve şiddetli vakalarda, otonomik bulguların tedavisi ve serotonin antagonisti ile tedavi genellikle gereklidir.

(1) Serotonin sendromuna yol açabilecek ajanların kesilmesi esastır. Çoğu hasta serotonerjik ilacın kesilmesinden sonraki 24 saat içinde iyileşir. Fakat uzun yarı ömürlü serotonerjik ilaçların kullanımı durumunda bu süre uzayabilir.

(2) Destekleyici Tedavi: Destekleyici tedavide vital bulguların normal değerler arasında tutulması ve yeterli hidrasyon amaçlanır. Ajitasyonun önlenmesi önemlidir. Benzodiazepinlerle sedasyon hem ajitasyonun kontrol altında tutulmasını sağlar hem de kan basıncı yüksekliklerini ve taşikardiyi düzeltmeye yardımcı olur. Ajitasyon tedavisinde kullanılan diğer bir ajan deksmedetomidindir (0,4-1 mcg/kg/sa) (30). Sedatifler içerisinde solunumu deprese etmemesi ile öne çıkmaktadır. Serotonin sendromunda kullanımı olgu sunumları ile sınırlıdır (34). Deksmedetomidin de taşikardi gibi otonomik bulguları stabilize edebilir. Hipertansiyon ve taşikardi gibi otonomik bulgular şiddetli olduğunda yönetimi zor olabilir, esmolol gibi kısa etkili ajanlar tercih edilmelidir. Hipotansiyon daha nadir olmakla birlikte tedavisinde adrenalin ya da noradrenalin gibi direkt etkili sempatomimetik ajanlar tercih edilmelidir. Hipotansiyon yönetiminde intravenöz kristaloidlerle hidrasyona yer verilmelidir. Ateş için eksternal soğutma uygulanır. Serotonin sendromunda ateş, aşırı kas aktivitesine bağlı geliştiği için asetaminofen gibi antipiretik ajanların hipertermi yönetiminde etkisi yoktur (35). Ateşi 41,1°C'nin üzerinde olan hastalarda, entübasyon, sedasyon ve nöromusküler paralizi gerekir (36). Sedasyon amacıyla uygulanan fentanilden serotonerjik etkisi olduğu için kaçınılmalıdır.

Tablo 8. Serotonin sendromu ayırıcı tanısı

Nöroleptik malign sendrom
Malign hipertermi
Malign katatoni
Non-konvulsif status epileptikus
Antikolinerjik toksisitesi
Sempatomimetik toksisitesi
Striknin/salisilat toksisitesi
Sedatif-hipnotik yoksunluğu
Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları
Sepsis
Tetanoz
Hipertiroidizm
Stiff-person sendromu

Spesifik Farmakolojik Tedavi

Siproheptadin: Spesifik olmayan 5-HT1A ve 5-HT2A antagonistik özelliklerine sahip bir histamin-1 reseptör antagonistidir. Siproheptadinin kullanımına ilişkin güçlü kanıtlar olmamasını rağmen şiddetli serotonin sendromunda kullanılmaktadır. Oral formu bulunmaktadır. Başlangıç dozu 12 mg'dır, semptomlar devam ediyorsa her 2 saatte bir 2 mg uygulanabilir. İdame dozu, semptomlar düzelene kadar 6 saatte bir 8 mg şeklindedir (24, 30, 35). Oral veya oral alamayan hastalarda enteral olarak uygulanabilir. Yan etki olarak sedasyon görülebilir ancak bu serotonin sendromu yönetiminde istediğimiz bir durumdur. Diğer görülen yan etki hipotansiyondur, bu nedenle siproheptadin ile tedaviye başlanmadan önce intravenöz yeterli sıvı tedavisi sağlanmalıdır.

Klorpromazin ve atipik antipsikotiklerin antiserotonerjik etkileri olmakla birlikte, malign nöroleptik sendrom kesin olarak dışlanmadan asla kullanılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Coll Cardiol. 2005;45(9):1513-6.
2. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: Part II: specific poisonings. Chest. 2003;123(3):897-922.
3. Hess DR. Pulse Oximetry: Beyond SpO2. Respir Care. 2016;61(12):1671-80.
4. Touger M, Birnbaum A, Wang J, Chou K, Pearson D, Bijur P. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard

laboratory carboxyhemoglobin measurement. Ann Emerg Med. 2010;56(4):382-8.
5. Wolf SJ, Maloney GE, Shih RD, Shy BD, Brown MD, Poisoning: ACo-EPCPSWCoCM. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Carbon Monoxide Poisoning. Ann Emerg Med. 2017;69(1):98-107.e6.
6. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):596-606.
7. Olson K, Smollin C. Carbon monoxide poisoning (acute). BMJ Clin Evid. 2008;2008.
8. Ahn C, Oh J, Kim CW, Lee H, Lim TH, Kang H. Early neuroimaging and delayed neurological sequelae in carbon monoxide poisoning: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2022;12(1):3529.
9. Kim JH, Chang KH, Song IC, Kim KH, Kwon BJ, Kim HC, et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;24(8):1592-7.
10. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(11):1095-101.
11. Lee Y, Cha YS, Kim SH, Kim H. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy Initiation Time in Acute Carbon Monoxide Poisoning. Crit Care Med. 2021;49(10):e910-e9.
12. Watanuki T, Matsubara T, Higuchi N, Higuchi F, Inoue K, Otsuchi H, et al. [Clinical examination of 3 patients with delayed neuropsychiatric encephalopathy induced by carbon monoxide poisoning, who recovered from severe neurocognitive impairment by repetitive hyperbaric oxygen therapy]. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2014;116(8):659-69.
13. Ning K, Zhou YY, Zhang N, Sun XJ, Liu WW, Han CH. Neurocognitive sequelae after carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy. Med Gas Res. 2020;10(1):30-6.
14. Haghighi-Morad M, Zamani N, Hassanian-Moghaddam H, Shojaei M. Encephalopathy following ingestion of Lead-contaminated opium; magnetic resonance imaging findings. BMC Neurol. 2020;20(1):166.
15. Toto M, De Giacomo A, Petruzzelli MG, Dicuonzo F, Santoro N, Del Vecchio GC, et al. Guillain-Barré-like syndrome in a child with lead poisoning. Neuropediatrics. 2012;43(4):217-20.
16. Kosnett MJ, Wedeen RP, Rothenberg SJ, Hipkins KL, Materna BL, Schwartz BS, et al. Recommendations for medical management of adult lead exposure. Environ Health Perspect. 2007;115(3):463-71.
17. Kim S, Takeuchi A, Kawasumi Y, Endo Y, Lee H, Kim Y. A Guillain-Barré syndrome-like neuropathy associated with arsenic exposure. J Occup Health. 2012;54(4):344-7.
18. Kuivenhoven M, Mason K. Arsenic Toxicity. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 31082169.
19. Kosnett MJ. The role of chelation in the treatment of arsenic and mercury poisoning. J Med Toxicol. 2013;9(4):347-54.
20. Tormoehlen LM, Tekulve KJ, Nañagas KA. Hydrocarbon toxicity: A review. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(5):479-89.
21. Romolo FS, di Luca NM, Ciallella C, Bottoni E, Fiore PA, Cappelletti S, et al. Volatile lipophilic substances management in case of fatal sniffing. J Forensic Leg Med. 2017;52:35-9.
22. Mengi T ÇA, Beckmann, manyetik Ylyiktkkk, 2017 rgbEKTD, 55(1):45-46.
23. Mengi T, Çoban A, Beckmann Y. İnhalasyon yolu ile kronik toluen kötüye kullanımı: kraniyal manyetik rezonans görüntüleme bulguları. Ege Klin Tıp Derg. 2017;55(1):45-46.
24. Lyons JL, Cohen AB. Selective cerebellar and basal ganglia injury in neuroleptic malignant syndrome. J Neuroimaging. 2013;23(2):240-1.
25. Tormoehlen LM, Rusyniak DE. Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome. Handb Clin Neurol. 2018;157:663-75.
26. Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review from a Clinically Oriented Perspective. Curr Neuropharmacol. 2015;13(3):395-406.
27. Simon LV, Hashmi MF, Callahan AL. Neuroleptic Malignant Syndrome. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29489248.
28. Akhaddar A, Karouache A, Elmostarchid B, Boucetta M. Bilateral chronic subdural haematoma misdiagnosed as neuroleptic malignant syndrome. Emerg Med J. 2010;27(3):233.
29. Arslankoylu AE, Kutuk MO, Okuyaz C, Toros F. Neuroleptic malignant syndrome due to risperidone misdiagnosed as status epilepticus. Pediatr Rep. 2011;3(3):e19.
30. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? Curr Drug Saf. 2009;4(1):84-93.
31. Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Needham DM. Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. Crit Care Med. 2012;40(9):2662-70.
32. Apetauerova D, Patel PA, Burns JD, Lerner DP. Movement Disorder Emergencies. Neurol Clin. 2021;39(2):615-30.
33. Yang CJ, Chiu CT, Yeh YC, Chao A. Successful management of delirium with dexmedetomidine in a patient with haloperidol-induced neuroleptic malignant syndrome: A case report. World J Clin Cases. 2022;10(2):625-30.
34. Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM. 2003;96(9):635-42.
35. Rushton WF, Charlton NP. Dexmedetomidine in the treatment of serotonin syndrome. Ann Pharmacother. 2014;48(12):1651-4.
36. Simon LV, Keenaghan M. Serotonin Syndrome. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29493999.
37. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med. 2005;352(11):1112-20.
38. Çakırer M, Baykara N. Karbonmonoksit zehirlenmesi. Karabıyık L, editör. Zehirlenmelerin Yoğun Bakımda Tedavileri. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.64-70.

KISALTMALAR

CO: Karbonmonoksit

COHb: Karboksihemoglobin

ATP: Adenozin trifosfat

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyogram

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

DMSA: Dimerkaptosüksinik asit

EDTA: Kalsiyum disodyum etilendiamintetraasetik asit

DMPS: Sodyum 2,3-dimerkapto-1-propan sülfonat

CK: Kreatin fosfokinaz

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

SNRI: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri

MAOI: Monoamin-oksidaz inhibitörleri

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0127

Alkol İntoksikasyonları ve Geri Çekilme Sendromları

Uz. Dr. Seçil Özercan, Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu

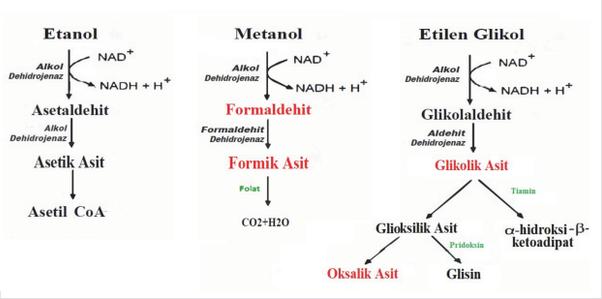
ORCID; SÖ: 0000-0002-8439-0004, MAT: 0000-0002-7267-1431

Yoğun bakımda tedavi gerektiren alkol zehirlenmeleri etanol aşırı dozu, metanol, etilenglikol, dietilenglikol, propilenglikol, izopropil alkol alımı nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Etil Alkol İntoksikasyonu

Etanol, hücre zarlarını hızla geçen suda çözünür bir alkoldür. Günlük hayatta içecekler, antiseptik solüsyonlar, kolonya, parfüm ve dezenfeksiyon solüsyonlarında bulunur. Etanolün absorpsiyonu, esas olarak duodenumda gerçekleşir. Mide boşken 30 ila 90 dakika sonra kandaki etanol seviyesi doruk noktasına ulaşılır.

Alkoller genel olarak kimyasal ve fiziksel oksidasyona duyarlıdır. Etanol, metanol, etilen glikol detoksifikasyonunun temel yolağı alkol dehidrogenaz (ADH) ve aldehid dehidrogenaz (ALDH) ile alkollerin asitlere oksidasyonudur (Şekil 1). Sitokrom P4502E1; mikrozomal etanol oksidasyon sisteminin (MEOS) önemli bir parçasıdır. MEOS hepatositlerin endoplasmik retikulumunda bulunur ve etanolün asetaldehide dönüşümünü sağlar.



Şekil 1. KEtanol, Metanol, Etilen Glikol Metabolizması

Genel olarak 0.7 gr/kg saf etanol alındığında kan etanol düzeyi 100 mg/dl olarak saptanır ve bu 1 promil alkol'e eşittir. 100 mg/dl düzeyinde genellikle muhakeme yeteneği ve reaksiyon zamanı azalır, çocuklarda ve yetersiz beslenenlerde hipoglisemi yapabilir ama bu düzeylerde koma beklenmez.

Akut etanol intoksikasyonunun belirti ve semptomları; hastanın genetiği, etanol alımının türü, miktarı ve alkol kullanım sıklığına bağlı olarak değişir. Etanol intoksikasyonu semptomları; konuşmada bozulma, nistagmus, davranış bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, dengesiz yürüyüş, hafıza bozukluğu, stupor veya komayı içerir. Etanolün neden olduğu periferik vazodilatasyonun bir sonucu olarak veya vücut sıvı kaybına sekonder olarak hipotansiyon ve taşikardi ortaya çıkabilir.

Akut etanol intoksikasyonu ayrıca hipoglisemi, hiperlaktatemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi ve hipofosfatemi gibi çoklu metabolik düzensizlikleri indükleyebilir (1).

Tedavi: İzole akut etanol intoksikasyonu tedavisi öncelikle destekleyicidir. Şiddetli intoksikasyonu olan hastalarda, etanolün gastrointestinal sistemden hızlı emilimi nedeniyle aktif kömür ve gastrik lavaj yararlı değildir. Tüm alkollü hastalara hızlı bir yatak başı glukoz tayini yapılmalı, hipoglisemi varsa dekstroz infüzyonu başlanmalıdır. İntravasküler volüm azalması, hipotansiyon veya yetersiz beslenme belirtileri olan hastalara İV kateter yerleştirilip sıvı hidrasyonu başlanmalıdır. Akut etanol intoksikasyonu ile başvuran tüm hastalar gizli travmatik yaralanmalar açısından dikkatle değerlendirilmeli ve başka ilaç veya zararlı madde alıp almadıkları da sorgulanmalıdır. Etanol intoksikasyonuna bağlı koma ile başvuran hastalara Wernicke ensefalopatisini önlemek veya tedavi etmek için dekstroz ile birlikte parenteral tiamin verilmelidir. Akut etanol intoksikasyonu olan hastalar ajite olabilir. Bu durumda hastanın kendisine veya başkalarına zarar vermesini önlemek için sedasyon gerekir. Benzodiazepinler ve tipik antipsikotikler bu hastalarda sıklıkla sedasyon için kullanılır; ancak bu ilaçlar etanolün neden olduğu solunum depresyonunu kötüleştirebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Ketamin de etanolün neden olduğu ajitasyonun tedavisinde faydalı olabilir. (2).

Metanol ve Etilen Glikol İntoksikasyonu

Metanol ve etilen glikol zehirlenmeleri her yıl çok sayıda ölüme neden olur ve nispeten küçük miktarda alınmaları bile toksisiteye neden olabilir. Metanol ve etilen glikol zehirlenmesi arasında farklılıklar olsa da önemli ölçüde örtüşme vardır.

Metanol, laboratuvarlarda ve endüstride çözücü olarak kullanılır. Çoğunlukla cam sularında, buz çözücülerde, antifirizlerde, boya çözücülerinde ve tinerde bulunur. ADH ile önce formaldehite, ALDH ile formik asite metabolize edilir (Şekil 1). Etilen glikol radyatör antifirizlerinde, çözücülerde, boya maddelerinde bulunur. ADH ile glikoaldehide daha sonra ALDH ile glikolik aside ve son ürün olarak da glikosilat ve oksalata metabolize edilir (Şekil 1). Metanol ve etilen glikol nispeten toksik olmamasına rağmen metabolitleri olan format, glikolat, glioksilat ve oksalat sonucu belirgin toksisite meydana gelir. Her iki ana alkolün alınmasıyla birlikte, toksik asit metabolitlerinin birikimi sonucu derin bir anyon açıklı metabolik asidoz gelişir.

Metanol zehirlenmesinin en sık semptomları karın ağrısı, fotofobi ve bulanık görmedir. Etanol toksikasyonuna benzer bulgularla ortaya çıkmasına rağmen metanol zehirlenmesi ciddi asidoz, ekstrapiramidal bozukluklar ve körlüğe neden olabilecek retina hasarı şeklinde bulgulara yol açabilir. Retinal, oftalmik ve nörotoksisiteden sorumlu olan ana metabolit formik asittir. Optik sinir atrofisine bağlı kalıcı körlük oluşabilir. Formik asit oluşumu ve artmış laktik asit üretimi sonucu yüksek anyon açıklı metabolik asidoz oluşur. Laktik asidozun artışının nedeni formik asit tarafından bozulan hücresel solunum sonucudur. Afferent pupil defekti, ileri metanol zehirlenmesinin kötü bir işaretidir. Metanol zehirlenmesinde göz muayenesinde midriyazis, retina ödemine bağlı retina parlaklığı ve optik disk hiperemisi de ortaya çıkabilir.

Etilen glikol metabolitleri sonucu nörolojik, kardiyopulmoner ve renal toksisite meydana gelir. İlk olarak koma, nöbet, eksternal oküler paralizi, meningism ve geç dönemde kranial sinir defisitleri gibi nörolojik anormallikler, daha sonra taşikardi, hiperventilasyon, kalp yetmezliği gibi kardiyopulmoner bozukluklar eklenir. Etilen glikol metabolizması sonucu oluşan oksalik asit plazma kalsiyumu ile birleşip kalsiyum-oksalat oluşturarak hipokalsemi, tetani, QT uzaması ve ventriküler aritmilere yol açabilir. Kalsiyum-oksalat kristalleri renal tübülüslerde çökerek yan ağrısı,

oligüri, hematüri ve renal yetersizliğe yol açar. Kalsiyum-oksalat kristalleri etilen glikol alımını takiben idrarda tespit edilebilir.

Yüksek miktarda metanol veya etilen glikol alan hastalarda etanol intoksikasyonuna benzer şekilde sarhoşluk ve sedasyon görülebilir. Etanol ile birlikte yutulması bu tür semptomları şiddetlendirebilir. Koma, nöbetler, hiperpne ve hipotansiyon, ana alkolün önemli bir bölümünün toksik yan ürünlerine metabolize edildiğini düşündürür. Metanol veya etilen glikol'ün etanol ile birlikte alınmasıyla; toksisite başlamasının geciktiğini vurgulamak önemlidir. Çünkü etanol, ADH'ı yarışmalı olarak inhibe ederek, ana bileşiğin toksik metabolitlere dönüşümünü azaltır (3).

Metanol ve etilen glikol intoksikasyonunda mental durumdaki herhangi bir değişikliğin nedeni olarak hipoglisemiyi ekarte etmek için parmak ucu şekeri, ilerlemiş etilen glikol zehirlenmesinin, serum kalsiyumu üzerindeki etkileri yoluyla iletimi etkileyip QTc aralığını uzatabileceğinden dolayı EKG, doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi, anyon gap ve temel elektrolitler, BUN ve kreatinin, arteriyel kan gazı, serum etanol konsantrasyonu, serum ozmolalitesi ve laktat bakılmalıdır.

Serum metanol ve etilen glikol konsantrasyonlarının ölçümü genellikle gaz kromatografisi ile yapılır, ancak bu tür testler yaygın olarak bulunmaz ve sıklıkla bir referans laboratuvarda yapılmalıdır, bu da klinisyene tedaviye başlamak için zaman kaybettirir. Plazma ozmolal gap sonucu klinisyenlere kesin zehir tanımlaması yapılmadan önce erken tedavi kararı vermek için önemli bilgiler sağlayabilir.

Nörogörüntülemede uni veya bilateral putamende ve/veya insular subkorteksin beyaz cevher nekrozu kötü prognozu düşündürür (4).

Etilen glikol zehirlenmesi olan hastalarda serum laktat konsantrasyonlarında yükselme olabilir. Birçok laboratuvar cihazı laktat ile yapısal olarak laktata benzeyen glikolat veya glioksilat arasında ayrım yapamaması nedeniyle laktatı muhtemelen yanlışlıkla yüksek ölçer.

Olası etilen glikol zehirlenmesi olan hastalarda idrarda oksalat kristalleri aramak için floresan muayenesi sıklıkla yapılır, İdrarda oksalat kristallerinin oluşumu, etilen glikol alımını takiben geç ve spesifik olmayan bir bulgudur.

Tedavi: Metanol veya etilen glikol ile zehirlenen hastanın yönetiminde hızlı karar vermek çok önemlidir. Klinisyen, genellikle kesin serum ilaç düzeyleri olmadan, yalnızca klinik şüpheye ve hali hazırda elde edilen verilere göre hemen tedaviye başlamalıdır. Hastanın ilk olarak hava yolu, solunumu ve dolaşımı güvence altına alınmalıdır. Alkoller gastrointestinal sistemden hızla emildiğinden, metanol veya etilen glikol zehirlenmesinde gastrointestinal dekontaminasyonun rolü çok azdır. Aktif kömür, gastrik lavaj ve ipeka şurubunun toksik alkol maruziyetinin yönetiminde rolü yoktur.

Asidemi, toksik metabolitlerin uç organ dokularına (retina gibi) penetre olmalarına ve idrardan renal epitelyum boyunca yeniden emilmelerine neden olur. Bu nedenle sistemik asidemi mevcut olduğunda metanol veya etilen glikol zehirlenmesi olan hastalar daha da kötüleşir (3).Sistemik asidozun düzeltilmesi için sodyum bikarbonat verilmesi ile metabolitlerin son organ dokularına nüfuz etme olasılığı azalır ve idrarla atılmaları daha kolay hale gelir. pH değeri 7,3'ün altında olan hastalarda İV bolus sodyum bikarbonat tedavisi önerilir. Entübe hastalarda önemli bir metabolik asidoz varsa hasta hiperventile edilmelidir. Tedavinin amacı, arteriyel pH'ın 7,35'in üzerinde tutulmasıdır, pH 7.35 olunca bikarbonat infüzyonu durdurulur (5).

Fomepizol ve etanol ADH enziminin kompetitif inhibitörüdür. Fomepizol ADH enzim inhibisyonunda etanole üstündür ve hem metanol hem de etilen glikol zehirlenmesini tedavi etmek için yıllardır başarıyla kullanılmıştır (5). Fomepizolün dozlanması ve uygulanması kolaydır ve klinik olarak anlamlı yan etkileri daha azdır, başlıca dezavantajı yüksek maliyetidir.

ADH, metanol veya etilen glikolden daha fazla etanol afinitesine sahip olduğundan, etanol'de ADH'nin kompetitif bir inhibitörü olarak kullanılmıştır. Etkili olmasına rağmen, İV etanol tedavisi dozlanmasının ve temininin zor olması, damarları tahriş etmesi nedeniyle uygulanması sorun yaratır. (6). Ayrıca etanolün sedatif ve davranışsal etkileri de tedavide istenmeyen sonuçlara yol açar. Etanol tedavisiyle ilişkili riskler nedeniyle bu hastalar, zihinsel durumlarının ve solunum fonksiyonlarının yakından izlenebildiği yoğun bakım ortamında tedavi edilmeli ve venöz tahrişi sınırlamak için santral venöz kateter yoluyla etanol uygulanmalıdır. Hem fomepizol hem de farmasötik İV etanol mevcut değilse, etanol oral yoldan da uygulanabilir.

Hemodiyaliz hem toksik asit metabolitlerini hem de ana alkolleri hızla uzaklaştırmak için en iyi yöntemdir ve ciddi derecede zehirlenmiş hastaların tedavisinde temel rol oynar. Toksik alkol alımından şüphelenilen ve ciddi metabolik asidoz (pH<7,15), görme anormallikleri, renal yetersizlik, tedaviye yanıtsız elektrolit bozuklukları, yoğun desteğe rağmen unstabil hemodinamik status, plasma alkol konsantrasyonu >50 mg/dL olması halinde hemen hemodiyaliz tedavisi planlanmalı ve tanı doğrulaması için metanol veya etilen glikol seviyeleri elde edilene kadar hemodiyaliz tedavisi ertelenmemelidir (7). Metanol zehirlenmelerinde hemodiyaliz ile formik asidin yarılanma ömrü 6 saatten 2 saate düşürülebilir. Asidemik olmayan hastalarda, ana alkolü uzaklaştırmak ve antidota tedavisi sürecini kısaltmak için de hemodiyaliz kullanılabilir. ADH fomepizol veya etanol ile inhibe edildiğinde serum metanol eliminasyonu aşırı yavaş olduğundan, fazla miktarda metanol alımları için hemodiyaliz tedavisi önerilmektedir (5).Fomepizol diyalize edilebilir ve hemodiyaliz sırasında dozu artırılmalıdır. Ayrıca ADH inhibisyonu için etanol kullanılıyorsa, hemodiyaliz sırasında etanol doz ayarlaması da yapılmalıdır. Aralıklı hemodiyaliz, sürekli venövenöz hemodiyaliz ve hemodiafiltrasyon tedavi amaçlı tercih edilebilecek diğer yöntemler olabilir.

Ana alkol veya metabolitlerinin ortadan kaldırılması için toksik olmayan metabolik yolları optimize etmek amacıyla folik asit, tiamin ve piridoksin gibi kofaktörlerle tedavi uygulanabilir. Metanol veya etilen glikol zehirlenmesinden şüpheleniliyorsa, tıbbi bir toksikolog veya zehir danışma hattı (ülkemiz için 114) ile derhal konsültasyon yapılması gerekmektedir.

Komada ve derin asidemide bulunan ciddi şekilde zehirlenmiş hastalar, maksimum yoğun tedaviye rağmen hayatta kalamayabilir. Özellikle ciddi metanol zehirlenmesinden sonra, bu tür hastalar için desteğin kesilmesinden önce organ donasyonu düşünülmelidir.

Deliryuma genel bakış

Deliryum hastalık veya tıbbi durum nedeniyle saatler, günler içinde dikkat, farkındalık ve bilişte bozukluklarla seyreden akut konfüzyonel durumdur. Deliryumda hastanın bilgiyi alma, işleme, saklama ve geri çağırma yetenekleri bozulmuştur. Deliryum bağımsız olarak artan ölüm riski, uzamış hastanede yatış süresi, sağlık bakım maliyetlerinin artışı, ventilasyon desteğinden ayrılma zorluğu, uzun dönem kognitif bozukluk riski ile birlikte olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Deliryum tıbbi hastalığı olan özellikle yaşlı popülasyonda en sık karşılaşılan nöropsikiyatrik bozukluklar arasındadır. Altta yatan çok sayıda ve karmaşık tıbbi durumla ilişkilidirler ve tanınması zor olabilir.

Amerikan Psikiyatri Birliği'nin Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı Beşinci baskısı (DSM-5) deliryumu karakterize eden beş temel özelliği şöyle listelemiştir:

1-Dikkatte ve farkındalıkta bozukluk (yönlendirme, odaklanma, sürdürme ve dikkati kaydırma yeteneğinde azalma).

2-Rahatsızlık kısa bir süre içinde gelişir (genellikle saatlerden günlere kadar) ve gün içinde dalgalanma gösterir.

3-Bilişte ek bir bozukluk (hafıza eksikliği, oryantasyon bozukluğu, dil, görsel-uzaysal yetenek veya algı bozukluğu).

4-Bu bozukluklar önceden var olan, gelişen veya yerleşik başka bir nörobilişsel bozuklukla daha iyi açıklanamaz.

5-Öykü, fizik muayene veya laboratuvar bulguları temelinde sorunun tıbbi nedenler, madde intoksikasyonu veya yoksunluğu ya da ilaç yan etkisinden kaynaklandığına dair ipucu bulunur.

Deliryumun semptomatolojisi psikomotor belirtilere göre değişir. Deliryum hiperaktif, hipoaktif ve mikst alt tiplere ayrılır. Hipoaktif ve mikst deliryum, yoğun bakımda en sık görülen prezentasyon şekli olup vakaların %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Hiperaktif deliryum ajitasyon, anksiyete ve takılı aygıtları (yüz maskeleri, damar yolları, drenler, kateterler) çıkarma girişimleri ile karakterizedir. Hipoaktif deliryum ise; geri çekilme, somnolans ve uyaranlara azalmış yanıt verme ile karakterizedir. Mikst alt tipte hasta hiperaktif ve hipoaktif durumlar arasında dalgalanır.

Deliryumun en erken belirtilerinden biri farkındalık düzeyi ile odaklanma, dikkati sürdürme veya kaydırma yeteneğindeki akut bozulmadır. Deliryumun ayırt edici özelliklerinden biri olan dikkat dağınıklığı, genellikle konuşma sırasında belirginleşir ve çevresel veya düzensiz konuşma görülür. Deliryumlu bireylerin hafıza kaybı, oryantasyon bozukluğu, dil ve konuşma güçlüğü gibi bilişsel ve algısal sorunları vardır. Halüsinasyonlar görsel, işitsel veya somatosensoriyel nitelikte olabilir ve genellikle iç görü eksikliği ile birlikte olup hastalar gördükleri halüsinasyonların gerçek olduklarına inanır. Deliryum saatler veya günler içinde gelişir ve tipik olarak günler ila aylar arasında devam eder. Gün içinde semptomlarda dalgalanma gözlenmesi tanıda önemli olabilir.

Epidemiyoloji: Yoğun bakım deliryum insidansı %32 ile %87 arasında değişir ve büyük ölçüde çalışılan popülasyona göre değişmektedir. Epidemiyolojik çalışmalara göre postoperatif deliryum insidansı yaklaşık %45-50'dir; en yüksek insidans oranı mekanik ventilasyon uygulanan yoğun bakım hastalarında bulunur ve bu grupta %80'in üzerine çıkar.

Deliryumun en yaygın iki alt tipi mikst (%54) ve hipoaktif deliryumdur (%44); saf hiperaktif form daha nadirdir (%1-2). Hipoaktif deliryum tanısı basit olmadığı ve içine kapanık, aşırı sakin hastaları içerdiğinden tanı için hastaları düzenli olarak izlemek gerekir, yaşlı hastalarda daha sık görülür ve daha kötü prognozla ilişkilidir.

Patogenez: Deliryumun altında yatan mekanizmalar belirsizdir ve büyük olasılıkla, normal bilişi değiştiren kritik hastalık sırasında etkilenen multifaktöryel süreçler sonucu gelişir. Genetik kusurlar, kötüleşen zayıf beyin kan akımı inflamatuar reaksiyon, endotelyal disfonksiyon ve nörotransmiter dengesizliği (azalan kolinerjik aktivite ve dopaminerjik hiperaktivite) gibi çok sayıda patolojik mekanizma işe karışmaktadır (8).

Risk Faktörleri: En yaygın risk faktörleri; demans, inme veya parkinson hastalığı gibi altta yatan nörolojik hastalıklardır. Deliryuma yatkınlığı artıran diğer faktörler solunum yolu hastalıkları, ileri yaş, alkol kötüye kullanımı, elektrolit dengesizliği, vazopresör ve opioid ihtiyacı, metabolik asidoz, sigara kullanımı, kontrolsüz hipertansiyon, fazla miktarda komorbidite varlığı, kalp hastalığı varlığı, yüksek APACHE II skoru, çoklu travma, organ yetmezliği ve acil cerrahi sonrası YBÜ' ne kabul olarak sıralanabilir (8).

Tetikleyici Faktörler: Deliryumu hızlandırabilecek faktörler çok sayıdadır. Bazı yaygın nedenler arasında polifarmasi, enfeksiyon ve ateş, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları, hareketsizlik (kısıtlama kullanımı dahil), yetersiz beslenme, mesane kateterleri ve mobiliteyi engelleyen diğer takılı cihaz ve aletler, hipoglisemi, hiperkalsemi, üremi, karaciğer yetmezliği ve tirotoksikoz gibi metabolik bozukluklar, şok, kalp yetmezliği gibi düşük perfüzyon durumları ve özellikle yaşlı erişkinlerde Post-operatif dönem yer alır.

İlaç toksisitesi tüm deliryum vakalarının yaklaşık %30'unu yer alır (9). Bu nedenle ilk işlerden biri kullanılan ilaçların gözden geçirilmesidir. Deliryum gelişimi ile ilişkilendirilebilecek ilaçlar arasında prometazin, difenhidramin, amitriptilin, doksepin, klorpromazin gibi antikolinerjik etkili ajanlar, benzodiazepinler, steroidler ve uzun etkili opioidler yer alır. Deliryum oluşumuyla en güçlü şekilde ilişkili opioidler uzun etkileri ve özellikle karaciğer ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda birikme riskleri nedeniyle morfin ve meperidindir. Özellikle benzodiazepinler sıklıkla suçlanır, yüksek riskli hastalarda benzodiazepinlerden kaçınılması ve opioidler, dihidropiridinler ve antihistaminikler reçete edilirken dikkatli olunması önerilir.

Tanı: Yoğun bakım üniteleri için Konfüzyon Değerlendirme ölçeği ("YBU-KDÖ", İngilizcesi: "CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU") deliryumun tanımlanması için geliştirilmiş ve kabul görmüş tanı aracıdır. Diğer bir yöntem ise Yoğun Bakım Deliryum Tarama Kontrol Listesi ("ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist") 'dir. Deliryumu değerlendirmek için CAM-ICU veya ICDSC kullanılması önerilir (10).

Deliryumun değerlendirilmesi ancak sese tepki veren hastalarda mümkündür; bu nedenle öncelikle sedasyon/bilinç bozuklukları ölçeğini uygulamak gerekir; bunun için önerilen ölçekler "Richmond Ajitasyon-Sedasyon Skalası (RASS; Tablo 1)" veya "Sedasyon-Ajitasyon Skalasıdır (SAS)" dır. Bilinç düzeylerinin daha bariz değişikliğe uğradığı durumlarda (RASS kategori 4 ve 5), hasta uyaranlara yanıt vermediğinden bilinç içeriğini değerlendirmek zordur, bu durumlarda CAM-ICU uygulanamaz. Daha yüksek bilinç seviyelerinde (yani RASS -3 ve + 4), en azından anlamlı tepkiler elde etmek mümkündür.

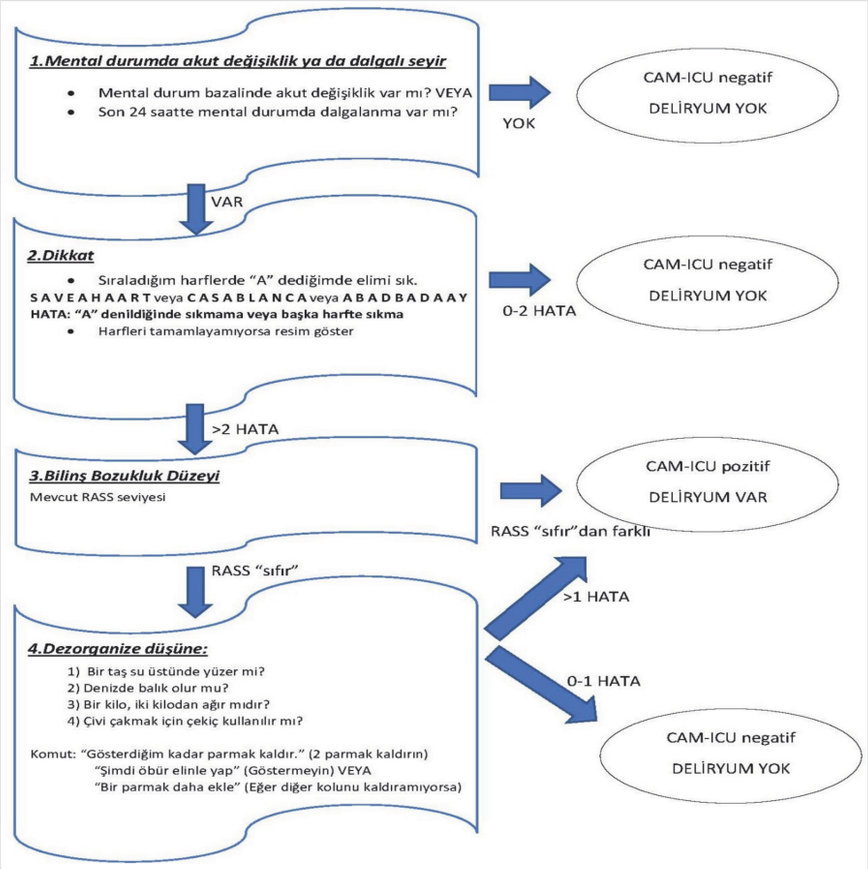
Tablo 1. RASS Skalası

SKOR	Terim	Tanım
+4	Hırçın	Bariz hırçın, şiddete meyilli, personel tehlikede
+3	Çok ajite	Tüpleri veya kateterleri çekiyor veya çıkarıyor ya da personele yönelik saldırgan/agresif davranışları var
+2	Ajite	Sık amaçsız hareket. Ventilatör ile senkronize değil
+1	Huzursuz	Endişeli ya da korkulu fakat hareketler agresif/ şiddetli değil
0	Uyanık ve Sakin	
-1	Uykulu	Sesli uyarana karşı göz teması ile uyanıklığı sürdürüyor (>10 sn)
-2	Hafif Sedatize	Sesli uyarana karşı göz teması ile kısa süreli uyanıklık (<10 sn)
-3	Orta Derecede Sedatize	Sesli uyarana karşı hareket yanıtı var fakat göz teması yok

Tablo 1. RASS Skalası

SKOR	Terim	Tanım
-4	Derin Sedatize	Sesli uyarana karşı yanıt yok, fiziksel uyarıya hareket yanıtı
-5	Uyandırılamıyor	Sesli uyarana veya fiziksel uyarıma yanıt yok

CAM-ICU deliryumu tanısal olarak kabul edilen dört özelliği değerlendirerek tanımlar. Bu dört özellik "Mental durumdaki ani değişiklikler/dalgalanmalar", "Dikkatsizlik", "Düzensiz düşünce süreci" ve "Değişmiş bilinç seviyesi" olarak sıralanır (Şekil 2). Bu ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek kabul edilebilir düzeyde sensitiviteye (% 65-69), mükemmel spesifisiteye (% 97) ve güvenirliliğe (Kappa=0.96) sahiptir (11).



Şekil 2. CAM-ICU Akış Şeması

Diğer bir tanı aracı ICDSC'dir. Sekiz tanı kriterini içerir. Deliryum sekiz kriterden dördü pozitif olduğunda teşhis edilebilir. Bunlar "Değişmiş bilinç düzeyi", "Dikkatsizlik", "Oryantasyon bozukluğu", "Psikoz", "Psikomotor aktivitedeki değişiklikler", "Uygunsuz konuşma/ruh hali", "Uyku bozuklukları" ve "Semptomların dalgalanması"dır. Türkçe geçerllik ve güvenirlik çalışması mevcuttur (12). Deliryum 24 saati aşan dalgalanmalarla değişken bir yapıya sahiptir; bu nedenle, hastanın semptomlarını tam olarak değerlendirmek için skalaların gün içinde çok sayıda uygulanması gerekli olabilir.

Ayırıcı Tanı: Deliryumun sıklıkla karıştırıldığı durumlar demans, non-konvülsif status epileptikus, Depresyon, Mani ve psikozdur.

Tedavi: Deliryum geliştikten sonra tedavi etmede etkinlik gösteren çok az farmakolojik seçenek olduğundan, YBÜ deliryumunun yönetimi zordur. Tedaviye yönelik ana yaklaşım, deliryumu önleme ve erken tanımaya odaklanmalıdır. Deliryum yönetimi iki yol içerir: biri davranış bozukluğunu yönetmek, diğeri ise altta yatan tıbbi bozukluğu bulmak ve tedavi etmektir. Deliryumu önlemek ve yönetmek için "ABCDEF bakım paketi" gibi önleyici stratejiler uygulanmalıdır. ABCDEF paketinin uygulanmasıyla deliryum gelişme olasılığı azaltılabilir (13). ABCDEF yaklaşımın temel bileşenleri "Ağrıyı değerlendirin, önleyin ve yönetin", "Hem spontan uyanma denemeleri, hem de spontan solunum denemeleri yapın", "Analjezi ve sedasyon seçimine dikkat", "Ağrı, anksiyete ve deliryumun etkin yönetimi", "Deliryumun değerlendirilmesi, önlenmesi ve yönetimi", "Erken hareketlilik ve egzersiz" ve "Aile katılımı" olarak sıralanır.

Hiçbir müdahale deliryumu güvenilir bir şekilde önlemez; bununla birlikte, değiştirilebilir risk faktörlerinin çoğunu yöneten çok bileşenli, farmakolojik olmayan müdahalelerin deliryum insidansını azalttığı görülmektedir. (14). Deliryumun önlenmesi ve nonfarmakolojik tedavisinin ilkeleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Deliryumun Farmakolojik Tedavisi: Antipsikotik ajanlar genellikle deliryumlu hastada şiddetli ajitasyon tedavisinde kullanılır. Sınırlı kanıtlara dayanarak, orta ve şiddetli ajitasyon veya psikotik semptomları kontrol etmek için gerektiğinde haloperidol kullanılabilir. Haloperidol kullanımı ile QT uzaması ve ekstrapiramidal yan etkiler görülebilir. (15).

Atipik antipsikotik ajanlar olan ketiapin, risperidon, ziprasidon ve olanzapin, daha az yan etkiye sahiptir ve küçük çalışmalarda haloperidol ile benzer etkinliğe sahip gibi görünmektedir.

Tablo 2. Deliryumun önlenmesi ve nonfarmakolojik tedavisi
İlaç, dehidratasyon, immobilizasyon, duyusal bozukluk ve uyku-uyanıklık döngüsünün bozulması gibi deliryuma neden olan veya ağırlaştıran faktörlerden kaçınmak
Altta yatan akut hastalığı tanımlamak ve tedavi etmek (metabolik ensefalopati, sıvı ve elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar, organ yetmezliği (üremi, karaciğer yetmezliği, hipoksemi / hiperkarbi), hipoglisemi)
Yabancı ortamlarda oryantasyon bozukluğundan kaynaklanan kafa karışıklığını azaltmak için saat, takvim gibi oryantasyona yardımcı eşyaları temin etmek
Özellikle bilişsel bozukluğu olan hastalara, aile ve arkadaşları tarafından düzenli ziyaretler sağlamak
Özellikle geceleri duyusal aşırı uyarılmadan kaçınmak
Hemşirelik ve tıbbi prosedürlerin mümkün olduğunca gündüz saatlerinde uygulanması
Yüksek ortam gürültüsü, zayıf aydınlatma, pencere eksikliği, sık oda değişiklikleri gibi deliryumu artıran faktörlerin düzeltilmesi
Sınırlı hareket kabiliyetine sahip hastalar için erken mobilizasyonun sağlanması ve fiziksel kısıtlamaların en aza indirilmesi
Görme ve işitme problemleri olan hastalar için kullandıkları görme ve işitme cihazlarının temin edilmesi
Ağrı yönetimi

Benzodiazepinlerin deliryum tedavisinde sınırlı bir rolü vardır; bunlar öncelikle alkol yoksunluğu vakalarında veya antipsikotik ilaçların kontrendike olduğu durumlarda endikedir.

Deksmedetomidin anksiyoliz ve sedasyon sağlamanın yanı sıra uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini destekleyen seçici bir α-2 adrenoreseptör agonistidir. Deksmedetomidinin deliryum, mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltabileceğine dair veriler mevcuttur (16).

Deliryum patogenezinin varsayılan mekanizmalarından biri merkezi sinir sistemi içindeki kan beyin bariyerinin bozulmasına neden olan inflamasyondur. Statinlerin insanlarda ve hayvanlarda anti-inflamatuar etki gösterdiği gözlemlenmiştir ve bu nedenle statinlerin yoğun bakım ünitesi deliryumunda koruyucu bir etkisi olduğu varsayılmıştır.

Melatonin çalışmalarda deliryumun önlenmesinde tutarsız etkinlik göstermiştir. Tıbbi hastalığı olan yaşlı hastalarda yapılan çalışmalarda daha düşük deliryum insidansı ile ilişkili bulunmuştur.

Delirium Tremens

Deliryum tremens alkol bağımlısı olan kişide alkolün azaltılması veya bırakılmasından sonra gelişen halüsinasyonlar, oryantasyon bozukluğu, ateş, taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, ajitasyon ve terleme gibi otonomik hiperaktivite bulguları ile seyreden hızlı başlangıçlı, dalgalı bir dikkat ve biliş bozukluğudur (9).

Deliryum tremens tipik olarak son içki alımından 48 ila 96 saat sonra başlar ve bir ila beş gün sürer. Alkolü bırakan hastaların yaklaşık yüzde 5'i deliryum tremensden muzdariptir. Alkol yoksunluğu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yüzde 1 ila 4'ünde deliryum tremens meydana geldiği bildirilmiştir (17).

Alkolün solunum depresan özelliğine rebound etki nedeniyle hiperventilasyon gelişir. Bu ortamda hiperventilasyon ve bunun sonucunda respiratuar alkaloz serebral kan akışında önemli bir azalmaya neden olur (18). Şiddetli alkol yoksunluğu genellikle sıvı ve elektrolit anormallikleri ile ilişkilidir. Akut yoksunluktaki hemen hemen tüm hastalar, terleme, hipertermi, kusma, takipne ve oral alımda azalma sonucu hipovolemiktir. Hipokalemi ve hipomagnezemi sıktır. Elektrolit bozuklukları bu hastaları disritmi ve nöbetlere yatkın hale getirir. Hipofosfatemi yetersiz beslenmeden kaynaklanır, semptomatik olabilir ve kalp yetmezliği ve rabdomiyolize katkıda bulunabilir.

Deliryum tremens gelişimi için risk faktörleri Tablo 3'de özetlenmiştir. Erken teşhis ve uygun yönetim ile deliryum tremensden kaynaklanan ölüm oranı %5leirn altona indirilmiştir (19).. Ölüm genellikle aritmi, pnömoni gibi komplike hastalıklar, kardiyovasküler komplikasyonlar, hipertermi, aspirasyon ve ciddi sıvı ve elektrolit bozuklukları veya pankreatit, hepatit veya merkezi sinir sistemi yaralanması veya enfeksiyonu gibi alkol kullanımının kesilmesine yol açan altta yatan bir sorunun tespit edilememesinden kaynaklanır. İleri yaş, önceden var olan kardiyopulmoner hastalık, 40ºC'den yüksek ateş ve birlikte var olan karaciğer hastalığı artmış mortalite riski ile ilişkilidir.

Tablo 3. Deliryum tremens risk faktörleri
Sürekli ve kronik alkol alma öyküsü
Daha önceden alkol yoksunluk nöbetleri öyküsü
Deliryum tremens geçmişi
30 yaşından büyük olmak
Eşzamanlı bir hastalığın varlığı,
Düşük veya düşük normal trombosit, potasyum ve magnezyum seviyeleri
Yetersiz beslenme
Yüksek kan alkol konsantrasyonu varlığında önemli ölçüde alkol yoksunluğu belirtileri

Tedavi: İntravenöz sıvılar, besin takviyesi ve yaşamsal belirtileri içeren sık klinik yeniden değerlendirme dahil destekleyici bakım önemlidir. Hastalar sessiz, koruyucu bir ortama yerleştirilmelidir. Deliryum tremensdeki hastalarda hem hastayı hem de bakıcıları korumak için mekanik kısıtlama geçici olarak gerekli olabilir. Yeterli farmakolojik sedasyon sağlandığında, kısıtlamalara karşı direnç vücut sıcaklığını artırabileceği, rabdomiyoliz oluşturabileceği ve fiziksel yaralanmaya neden olabileceği için en erken zamanda fiziksel kısıtlamalar kaldırılmalıdır.

Wernicke ensefalopatisini önlemek veya tedavi etmek için tiamin ve glukoz uygulanmalıdır. Folat içeren veya folat ile desteklenmiş multivitaminler rutin olarak verilmeli ve gerektiğinde glukoz, potasyum, magnezyum ve fosfat replasmanı yapılmalıdır.

Benzodiazepinler, çoğu hastanın yoksunluk sırasında yaşadığı psikomotor ajitasyonu tedavi etmek ve minör yoksunluk semptomlarından majör semptomlara ilerlemeyi önlemek için kullanılır (19). Alkol yoksunluğunu tedavi etmek veya önlemek için en sık diazepam, lorazepam ve klordiazepoksit gibi uzun etkili benzodiazepinler kullanılır.

Benzodiazepinler etkilerini GABA reseptörlerini uyarıp, nöronal aktivitede azalmaya ve göreceli sedasyona neden olarak gös–

terirler. Nöbetleri veya deliryum tremensi olan tüm hastaların benzodiazepinlerle İV tedavisi gerekir. Şiddetli yoksunluk riski taşıyan tüm hastalarda değişken ilaç emilimi nedeniyle intramusküler ve oral uygulamadan kaçınılmalı ve İV erişim mutlaka sağlanmalıdır.

Bazı hastalarda yüksek doz benzodiazepinlerle tedaviye rağmen, muhtemelen düşük endojen GABA konsantrasyonları veya GABA reseptöründe kazanılmış konformasyonel değişiklikler nedeniyle refrakter deliryum tremens vardır. Dirençli deliryum tremens hastaları yönetmek için barbitüratlar veya propofol gibi tedaviler gerekebilir (20). Bazı ön kanıtlar, dirençli deliryum tremens'li hastalarda deksmedetomidin kullanımını da desteklemektedir.

Marchiafava-Bignami Hastalığı

Marchiafava-Bignami hastalığı genellikle yetersiz beslenen alkoliklerde meydana gelen korpus kallozum ve komşu subkortikal beyaz cevherin demiyelinizasyonu veya nekrozu ile karakterize bir hastalıktır (21). Alkol kullanmayanlarda da birkaç vaka tanımlanmıştır.

Hastalığın seyri akut, subakut veya kronik olabilir ve demans, spastisite, dizartri ve yürüyememe ile kendini gösterir. İleri vakalarda hastalar komaya girebilir ve kaybedilebilir. Hastalar demans geliştirdiklerinde uzun yıllar hayatta kalabilir veya bazen iyileşebilir. Hayatta kalanlarda interhemisferik diskonneksiyon sendromu bildirilmiştir (21).

Lezyonlar BT 'de korpus kallozumda hipodens alanlar ve MRI'da korpus kallozumda azalmış T1 sinyali ve artmış T2 sinyali olarak görünür (22).

B vitamini kompleks uygulanması, bazı hastalarda iyileşme ile sonuçlanırken bazıları ise iyileşmez ve bu hastalıktan kaybedilebilir.

KAYNAKLAR

1. Vonghia L, Leggio L, Ferrulli A, et al. Acute alcohol intoxication. European Journal of Internal Medicine 2008; 19(8): 561-7.
2. Di Miceli M, Gronier B. Pharmacology, systematic review and recent clinical trials of metadoxine. Reviews on recent clinical trials 2018; 13(2): 114-25.
3. McMartin K, Jacobsen D, Hovda KE. Antidotes for poisoning by alcohols that form toxic metabolites. British journal of clinical pharmacology 2016; 81(3): 505-15.
4. Taheri MS, Moghaddam HH, Moharamzad Y, Dadgari S, Nahvi V. The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. European journal of radiology 2010; 73(2): 211-4.
5. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, Cooper H, Vale JA. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40(4): 415-46.
6. Zakharov S, Pelclova D, Navratil T, et al. Fomepizole versus ethanol in the treatment of acute methanol poisoning: comparison of clinical effectiveness in a mass poisoning outbreak. Clinical Toxicology 2015; 53(8): 797-806.
7. Ghannoum M, Lavergne V, Gosselin S, et al. Practice trends in the use of extracorporeal treatments for poisoning in four countries. Seminars in Dialysis; 2016: Wiley Online Library; 2016. p. 71-80.
8. Kotfis K, Marra A, Ely EW. ICU delirium-A diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. Anaesthesiology intensive therapy 2018; 50(2).
9. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc 2013; 21(21): 591-643.
10. Plaschke K, Von Haken R, Scholz M, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate (s). Intensive care medicine 2008; 34(3): 431-6.
11. Akıncı SB, Rezaki M, Özdemir H, et al. Yoğun bakım ünitesinde konfüzyon değerlendirme ölçeğinin geçerlik güvenilirlik çalışması. Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi 2005; 33(4): 333-41.
12. Kose G, Bolu A, Ozdemir L, Acikel C, Hatipolu S. Reliability and Validity of the Intensive Care Delirium Screening Checklist in T urkish. International Journal of Nursing Knowledge 2016; 27(2): 119-24.
13. Barnes-Daly MA, Phillips G, Ely E. Improving hospital survival and reducing brain dysfunction at seven California community hospitals: implementing PAD guidelines via the ABCDEF bundle in 6,064 patients. Critical care medicine 2017; 45(2): 171-8.
14. Hshieh TT, Yue J, Oh E, et al. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. JAMA internal medicine 2015; 175(4): 512-20.
15. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults-a systematic evidence review. Journal of general internal medicine 2009; 24(7): 848-53.
16. Burry LD, Cheng W, Williamson DR, et al. Pharmacological and nonpharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. Intensive care medicine 2021; 47(9): 943-60.
17. Schuckit MA. Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). New England Journal of Medicine 2014; 371(22): 2109-13.
18. Berglund M, Risberg J. Regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal related to consumption and clinical symptomatology. Acta neurologica Scandinavica Supplementum 1977; 64: 480-1.
19. DeBellis R, Smith BS, Choi S, Malloy M. Management of delirium tremens. Journal of Intensive Care Medicine 2005; 20(3): 164-73.
20. Mo Y, Thomas MC, Laskey CS, Shcherbakova N, Bankert ML, Halloran RH. Current practice patterns in the management of alcohol withdrawal syndrome. Pharmacy and Therapeutics 2018; 43(3): 158.
21. Rosa A, Demiati M, Cartz L, Mizon J. Marchiafava-Bignami disease, syndrome of interhemispheric disconnection, and right-handed agraphia in a left-hander. Archives of neurology 1991; 48(9): 986-8.
22. Warach S, Charness M. Imaging the brain lesions of alcoholics. Imaging the brain lesions of alcoholics New York: McGraw-Hill 1994; 503.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0133

Sinir Sisteminin Nutrisyonel Hastalıkları

Uz. Dr. Rumeysa Çetinkaya Bulutoğlu, Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

ORCID; RÇB: 0000-0002-6305-8184, EMA: 0000-0002-6527-4139

Yoğun bakım ünitelerinde nütrisyonel destek tedavisi giderek artan öneme sahiptir. Malnütrisyonda protein ve enerji metabolizması göz önüne alınarak makrobesinlere yönelik tedavi şemasının yönetilmesine mikro besinlerin replasmanı da temel hedeflerdendir. Bu elementlerin eksiklikleri yoğun bakıma yatış endikasyonlardan olabileceği gibi yatış seyri esnasında da eksiklikler izlenebilir; kritik hastalarda bu eksiklikler morbidite ve mortalite üzerinde direk etkilidir.

WERNİCKE-KORSAKOFF SENDROMU

Tanım, epidemiyoloji ve patogenez:

Wernicke-Korsakoff sendromu tiamin (vitamin B1) eksikliğinden kaynaklanan akut veya subakut gelişen konfüzyonel duruma eşlik eden birtakım klinik belirtilerle karakterizedir. Korsakoff sendromu ise bazı yazarlarca Wernicke ensefalopatisinin seyri esnasında geri dönüşümsüz mental değişikliklerin geliştiği tablo olarak tanımlanırken bazı yazarlar bu sendromu kronik nöropsikiyatrik tablonun geliştiği durumu tanımlarken kullanırlar. Her iki tabloyu iç içe geçmiş semptom ve bulgular nedeniyle Wernicke Korsakoff sendromu olarak tanımlamak klinisyenlerin ortak dil kullanımı açısından faydalı olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalarda Wernicke-Korsakoff sendromu otopsi serilerinde (%0,8-2,8) klinik çalışmalara göre (%0,04-0,13) daha yüksek oranlarda izlenmiştir. Tahmini mortalite oranları %17 civarındadır. Erkeklerde kadınlara oranla 1,7 kat daha sık görülür.

Etyopatogenezde başlıca tiamin eksikliği suçlanmaktadır. Günlük tiamin ihtiyacı her 1000 kcal için 0,5 mg olup bu ihtiyaç başlıca diyetle elde edilir; gebelik ve laktasyonda ise bu ihtiyaç artar. Sağlıklı bireylerde 4-6 hafta yeterli tiamin deposu bulunmaktadır. Doku ihtiyacını aşan fazla miktarlarda tiamin üriner sistemle atılır; loop diüretikleri özellikle furosemid bu atılımı bazale göre 2 kat artırır. Tiaminin besinlerle alım sonrası emilimi başlıca üst jejenum, daha az miktarlarda duedonum ve ileumdan olur. Başlıca metabolizma karaciğerde tiamin karboksilaz enzimi aracılığıyla olur ve aktif form olan tiamin pirofosfat açığa çıkar. Barsaklardan aktif ve pasif süreçlerle emilim sonrası kan beyin bariyeri aşılarak nöron ve glial hücrelere taşınım gerçekleşir.

Tiamin enerji transformasyonu, karbonhidrat metabolizması, nükleik asit ve myelin kılıf sentezine katkısı vasıtasıyla sinir iletiminde rol alır. Memeli beyninde sinaptozomal membranlarda ve kolinerjik sinirlerde yer alır. Retinal nöronları glutamat toksitesine karşı korur; asetilkolin, dopamin, epinefrin gibi nörotransmitterlerin salınımını güçlendirerek sinir iletimini kolaylaştırır.

Tiamin eksikliğinde bozulan glikoz oksidasyonu sonrası astrositlerde oluşan sitotoksik ödem neticesinde apopitoz ve nekroz gelişir; spesifik beyin bölgelerinde bu değişiklikler geri dönüşümsüz olabilir. Otopsi çalışmalarında başlıca nöropatolojik değişiklikler simetrik olarak talamus ve mamiller cisim, superior serebellum, beyin sapı (vestibuler ve inferior oliver nukleus) ile hipotalamik nukleusta izlenir (1,2).

Risk faktörleri:

Wernicke ensefalopatisi için tanımlanmış en önemli risk faktörü alkolizmdir; bu bireylerde hastalığın prevalansı %80'e kadar ulaşabilir. Alkolik bireylerde günlük kalori ihtiyacının çoğunun alkollü içeceklerle karşılanması sonucu gelişen malnütrisyon, aynı zamanda alkol tüketimiyle gelişen gastrointestinal sistemden azalmış emilim ile tiaminin fosforilasyon aracılı kullanımının azalmasına yol açar.

Alkol kullanımı olmayan vakalarda ise daha farklı mekanizmalar devreye girebilir. Bu mekanizmalar tiaminin kullanımında azalma veya bozukluk olması, artmış kullanım veya artan kayıp olarak özetlenebilir. Kullanımda azalma uzamış açlık durumları, malabsorbsiyon, malnütrisyon ve kusma nedenli olabilir. Malnütrisyon durumlarında sağlıklı bireylere kıyasla serum tiamin seviyelerinde %30-90 azalma görülebilir. Yoğun bakım ünitelerinde sepsis, yanık gibi metabolik ihtiyacın arttığı durumlar veya hiperemezis gravidarumun eşlik ettiği gebelikte artan fizyolojik ihtiyaç nedenli dikkatli olunmalıdır.

Bariatrik cerrahi son yıllarda artan uygulamalar nedeniyle etiyolojide artan oranlarda yer almaktadır. Uygun multivitamin takviyelerine rağmen sıklıkla postoperatif dönemde de vitamin eksiklikleri devam eder. Özellikle diabetes mellitusun eşlik ettiği vakalarda postoperatif dönemde barsaklarda gelişen bakteriyel aşırı çoğalımı da tiamin eksikliği için bir diğer risk faktörüdür. Cerrahinin türü vitamin eksikliğin gelişmesinin belirlenmesinde en önemli risk faktörüdür; ilaveten hızlı kilo kaybı ve malnütrisyon gelişen hastalarda risk daha fazladır. En sık uygulanan yöntem Roux and Y anostomozu olup postoperatif dönemde yaklaşık %48 hastada tiamin eksikliği gelişmektedir; bu nedenle bu grup hastalarda Avrupa Nöroloji Federasyonu tiamin düzeyinin en az 6 ay takibini ve parenteral replasmanını önermektedir (3,4).

Yoğun bakım ünitelerinin bu sendrom açısından riskli bir diğer hasta popülasyonu eşlikçi malignitesi olan hastalardır. Malignite ve kemoterapi nedeniyle azalmış enzimatik aktiviteler tiaminin bozulmuş kullanımına yol açar. Hematolojik maligniteler ile hızlı büyüyen tümöral dokular artmış turnover nedenli daha fazla tiamin kullanımına ihtiyaç duyarlar.

Akut ve kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmış renal kayıp ve artan doku retansiyonu ile diyetle yetersiz alım nedenli tiamin eksikliği sık görülür. Renal replasman tedavileri tiaminin emilimini azaltarak eksiklikte artışa yol açar.

Diğer bir süreç vitamin takviyesinin yeterli olmadığı total parenteral nütrisyon uygulamalarında ortaya çıkabilir; bu durumda yaklaşık 3-4 hafta içinde tiamin rezervlerinin tükenmesi öngörülür. Ancak vaka düzeyinde akut tiamin eksikliği gelişen hastalar da bildirilmiştir. Ayrıca bisülfit içeren aminoasit parenteral solüsyonları tiaminin parçalanmasına yol açarak uygun dozlarda vitamin takviyelerine rağmen subklinik tiamin eksikliği gelişimine yol açabilir. Tüm bu nedenlerle total parenteral nütrisyon solüsyonları ile uzun süreli beslenmelerde solüsyonların vitamin içeriğine ve miktarına dikkat edilmelidir.

Klinik bulgular:

Klasik olarak mental durum değişiklikleri, okülomotor ve serebellar bulguların oluşturduğu triad şeklinde tanımlanır. Ancak klasik triad vakaların en fazla %10'unda tanımlanmıştır; triad alkolik hastalarda nonalkoliklere göre daha sık izlenir. Hastalığın nadir görülen kompleks semptomatolojisi nedeniyle tanı sıklıkla gecikmektedir. Yapılan çalışmalarda klinik bulgular bazı ana başlıklarda toplanmıştır; bunlar göz bulguları, serebellar bulgular, nöbet, frontal lob disfonksiyonu, amnezi, ılımlı bellek bozukları ile değişken mental status olarak özetlenebilir.

Başlangıç semptomları çoğunlukla baş ağrısı, gastrik rahatsızlık, yorgunluk ve irritabilitedir. Deliryum en sık izlenen klinik bulgu olup bunu sırasıyla serebellar bulgular ve göz bulguları takip eder. Bariatrik cerrahi uygulanan genç hasta grubunda ise mental durum değişikliklerinden ziyade sensorimotor semptomlar izlenir (5).

Nörooftalmolojik bulgular pons ve mezensefalon etkilenimine bağlıdır. Oküler bulgular hastaların yaklaşık %29'unda izlenir. En sık izlenen oküler bulgu nistagmus olup tipik olarak horizontal gaze- evoked nistagmus izlenir; primer pozisyonda yukarı vurumlu nistagmus da tanımlanmıştır (6,7). Gaze- evoked nistagmusun tiamin eksikliğinin en erken bulgularından biri olduğu düşünülmektedir. Diğer görülen sık nörooftalmolojik bulgular bilateral abducens sinir felci ile konjuge bakış paralizileridir; horizontal bakış felçleri vertikal felçlerinden daha sık izlenir. Head impulse test esnasında izlenen gecikmiş vestibulookuler refleks yanıtı bakış paralizilerinin erken muayene bulgularından biridir. Internükleer oftalmopleji nadir de olsa görülebilir; bilateral görülmesi ise son derece nadirdir. Diğer nadir görülen bulgular arasında optik disk ödemi, retinal hemorajiler ve görme kayıpları sıralanabilir. Görme kayıpları optik nöropati neticesinde gelişir. Vaka çalışmalarında tanımlanan diğer bulgular pupil reaktivitesinde azalma, ışık yakın dissosiasyonu, konverjans bozuklukları, yakın refleks spazmı ve pitoz olarak özetlenebilir (8).

Wernicke-Korsakoff sendromunda mental durum değişikleri deliryumdan komaya kadar geniş bir klinik gösterebilir. Otopsi serilerinde vakaların %82'sinde mental durum değişiklikleri olduğu gösterilmiştir. Korsakoff sendromu olarak tanımlanan tabloda tipik olarak yaygın global tipte bir amnezi izlenir; kognitif ve davranışsal etkilenim epizodik bellek bozukluğuna göre daha geri plandadır. Klinikte anterograd amnezi esas bulguyken tabloya retrograd amnezi de eklenebilir. Uzak hafıza kayıpları geçmişe yönelik uzun süreleri kapsayabilirken genelde erken çocukluk dönemine ait anılar korunur. Özellikle anterior talamik bölgede izlenen nöronal kayıplar Korsakoff sendromu ilişkili amnezi ile alakalıdır (9). Semantik hafıza ise demans hastalarının aksine korunma eğilimindedir. Eksekütif disfonksiyon ile konfabulasyon izlenebilir; apati ise nonalkolik hastalarda alkoliklerin tersine daha az olma eğilimindedir. Konfüzyon ve ajitasyon, halüsinasyon, psikoz taklitçisi kişilik değişikliği benzeri klinik tablolar da izlenebilir.

Bir diğer ana klinik bulgu yürüme ataksisidir; tablo ılımlı ataksiden immobiliteye kadar geniş bir spektrum gösterebilir. Klinikte alkolik serebellar dejenerasyonda izlenenin aksine ekstremite ataksisi ve intansiyonel tremor tipik değildir. Periferik nöropati vakaların çoğunda bulunur ancak çoğunlukla ılımlıdır.

Nörolojik sistem dışında, daha az olmakla beraber gastrointestinal sistem ve kalp tutulumu olabilir. Gastrointestinal sistem tutulumunda yavaşlamış gastrik boşalım, bulantı, kusma, jejenum dilatasyonu ile megakolon izlenebilir. Kalp tutulumu sonucu yüksek outputlu kalp yetmezliği, ritim bozuklukları, kardiak dilatasyon veya hipertrofi, sistemik venöz hipertansiyon gelişebilir.

Geç dönem bulguları antipiretiklere yanıtsız hipertermi, artmış kas tonusu ile spastik pareziler, koreiform diskineziler ve komadır (10).

Yoğun bakım ünitelerinde uzun yatışı olan kritik hastalarda, risk faktörlerinin varlığında, etkin nütrisyon sağlanamadığında, özellikle de açıklanamayan ve tedaviye cevapsız mental durum değişikliği ve nörooftalmolojik bulguların varlığında Wernicke - Korsakoff sendromu akla gelmelidir. Ayırıcı klinik tanı ise özellikle düşük risk grubundaki hastalarda dikkatle yapılmalıdır.

Tanı:

Otopsi çalışmalarındaki bulgular ışığında Wernicke ensefalopatili vakaların yaklaşık %80'inin klinik olarak teşhis edilemediği düşünülmektedir. Özellikle nonalkolik hastalar ile klinikte izole psikiyatrik tutulumu olan vakalar kolaylıkla gözden kaçabilir. Klinikte tanı koymayı güçleştiren birtakım nedenler mevcuttur; bunlar tanıda kullanılan triad bulgularının duyarlılığının düşük olması, alkolik ve nonalkolik vakalarda mental durum değişikliklerinin izole ve sık olması, mental değişikliklerin nörolojik yoğun bakım hastalarının büyük kısmında izlenmesi, yeterince hızlı ve güvenilir laboratuvar testlerinin olmaması olarak özetlenebilir.

Klinik muayene tanıda ön plandaki önemini korumaktadır. Kronik alkol kullanımı olan vakalarda tanıda duyarlılığı arttırmak için Caine ve arkadaşları tarafından önerilen kriterlerden faydalanılabilir. Bu kriterler göz bulguları, serebellar bulgular, ılımlı hafıza problemleri veya konfüzyon ile diyette tiamin defisiti olarak özetlenebilir; dört kriterden ikisinin bulunması ile tanı koyulur (11).

Laboratuvar incelemelerinin tanıda kullanımı kısıtlıdır. Tiamin düzeyinin plazma ve serumda ölçümü tanıda düşük özgüllük ve hassasiyete sahiptir. Düşük vitamin düzeyleri her zaman klinikte hastalık ile sonuçlanmaz, bireyler arası ihtiyaçlarda dönemsel ve eşlikçi durumlara göre farklılıklar mevcuttur. Serum tiamin düzeyleri sepsis, kardiak bypass cerrahisi ve travma sonrası geçici olarak düşük ölçülebilir. Renal replasman tedavileri sırasında azalmış vitamin emilimi nedenli plazmada düşük düzeyler izlenirken akut hepatik hasar sırasında artmış düzeyler izlenir.

Bir diğer laboratuvar incelemesi eritrosit transketolaz enzimi ve tiamin pirofosfat ölçümüdür. Transketolaz karbonhidrat metabolizmasında rol alıp tiamini kofaktör olarak kullanır, tiamin pirofosfat ise vitaminin aktif formudur. Azalan değerler tiamin rezervi hakkında fonksiyonel bir fikir verir. Ancak bu ölçümlerin sınırlı sayıda merkezde gerçekleştirebilmesi nedeniyle pratikte kullanımı yaygın değildir.

Tiamin eksikliğinin eşlik ettiği kritik hastalarda gelişen laktik asidoz yanlışlıkla sepsis veya doku hipoperfüzyonu olarak yorumlanabilir. Yoğun bakımda yatan, klinikte sepsis şüphesi olup doku hipoperfüzyonunun eşlik ettiği hastaların dahil edildiği 30 vakalık prospektif gözlemsel bir çalışmada karaciğer fonksiyon bozukluğu olmadan laktik asit seviyelerinin yüksek seyrettiği durumlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tiamin seviyeleri izlenmiştir (12).

Görüntüleme bulguları tanıya önemli katkılar sağlar. Bilgisayarlı tomografi tanısal olarak önerilmemektedir. Manyetik rezonans (MR) görüntülemenin duyarlılığı %53 iken özgüllüğü %93 civarındadır. T1, T2, FLAIR, difüzyon ve ADC haritalama sekanslarının beraber değerlendirilmesi ile daha az oranlarda yanlış negatiflik oranları elde edilir. FLAIR sekansları periventriküler ödematöz lezyonların tayini için daha hassastır. Difüzyon ve ADC haritalama görüntülemeleri sitotoksik ile vazojenik ödem ayrımına katkı sağlar ancak bu sekanslarda anormallik görülmemesi tanıyı dışlamaz. Tipik lezyonlar daha ziyade difüzyon sekanslarında hiperintens bir sinyale yol açar; ADC haritalamasında ise azalmış, normal veya artmış değerler izlenebilir. Olguların bir kısmında bilateral olarak

periakuaduktal gri madde ve talamusta difüzyon kısıtlaması görülürken etkilenen diğer bölgelerin difüzyon görüntülerinde anormallik olmayabilir. Bu nedenlerle difüzyon ve ADC ağırlıklı görüntülerin duyarlılığı belirsizdir. Tedavi ile difüzyon görüntüleme anormallikleri düzelebilir (6). MR Spektroskopide düşük N-Asetilaspartat/Kreatin (NAA/Cr) oranları görülürken anormal laktat pikleri anaerobik glikolizi destekler. Klinikte düzelme ile NAA/Cr oranları arasında korelasyon olduğu bazı vaka düzeyinde çalışmalarda bildirilmiştir.

Vakalarda etiyolojiden bağımsız olarak en sık izlenen radyolojik bulgular mamiller cisim, medial ve anterior talamus, mamiller cismin gri cevheri, periventriküler gri madde, inferior ve superior kollikulus ile serebellumda T2 ağırlık kesitlerde izlenen bilateral hiperintensitelerdir. Atipik olarak tanımlanan tutulumlar putamen, kaudat çekirdek, korpus kallozumun spleniumu, dorsal medulla, pons, red nukleus, substantia nigra, kranial sinir çekirdekleri (5, 6, 7 ve 8. kranial sinirler), vermis, dentat nukleus, paravermian serebellum, forniks, pre ve postsantral girus olarak özetlenebilir. Kontrast tutulumu en sık mamiller cisimde izlenir; bu tutulum bazen hastalığın tek bulgusu olabilir.

Alkolik ve nonalkolik vakaların MR tutulumları arasında da bazı farklılıklar mevcuttur: Kontrast tutulumu alkolik hastalarda daha sıktır; etiyopatogenezde alkolün kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışa yol açarak kontrast tutulumuna yol açtığı öne sürülmüştür. Kranial sinir tutulumları ile atipik lokalizasyonlar nonalkolik vakalarda daha sık izlenir. Alkolik vakalarda tekrarlayan eski ataklara sekonder hastalığın akut döneminde bile mamiller cisim ve serebellar vermiste atrofi izlenebilir.

MR tutulumlarına ait lokalizasyonlar prognoz hakkında fikir verebilir. Korteks etkilenimi literatürde kötü prognoz ve geri dönüşümsüz hasar, kaudat çekirdek etkilenimi ise hastalık ciddiyeti ve komatöz tablo ile ilişkilendirilmiştir. Paramedian talamik nukleus tutulumu ile mamiller cisimde kontrastlanma hafıza bozukluklarının düşük oranda düzelme göstereceğini öngörebilir.

MR görüntülemeleri ayırıcı tanıya da katkı sağlar. Medial talamik tutulum derin serebral ven trombozu, baziller tepe sendromu, Japon ensefaliti, atipik Creutzfeldt-Jakob sendromu ile influenza A viral infeksiyon seyri, serebral lenfoma, Behçet hastalığı esnasında görülebilir. Bir diğer önemli ayırıcı tanı metronidazol ilişkili ensefalopatidir; bilateral simetrik hiperintensiteler dentat nukleus, mezensefalon, dorsal pons, medulla, korpus kallosum ile serebral beyaz maddede izlenebilir (13).

Elektroensefalografi (EEG) ile lomber ponksiyondan ayırıcı tanıda faydalanılabilir. BOS incelemeleri çoğunlukla normal olmakla birlikte ileri evrelerde artmış protein düzeyleri izlenebilir. Yine ileri evrelerde EEG'de nonspesifik yavaşlamalar görülebilir.

Tedavi:

Tedavide geç kalınmaması kalıcı nörolojik hasarları önlemek açısından önemlidir. Bununla beraber yoğun bakım ünitesinde yatan kritik hastalara rutin olarak tiamin replasmanı önerilmemektedir.

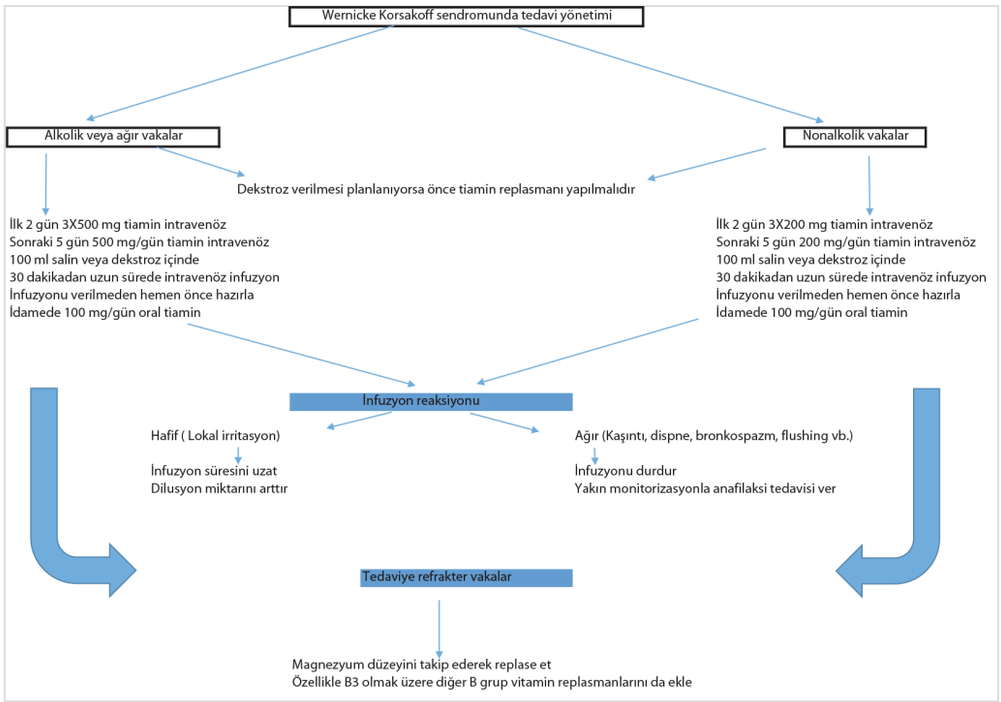
Tedavide optimum doz, süre, uygulama ve idame ile ilgili ortak konsensüs yoktur. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalığa göre değişen dozlara ihtiyaç duyulabilmektedir. Geleneksel yaklaşımda uygulanan parenteral vitamin dozları günlük 100-500 mg (ortalama 200 mg) civarındadır ancak özellikle alkolik vakalarda daha yüksek dozlara ihtiyaç olabileceğini belirten görüşler de mevcuttur. Yüksek dozlarda uygulama tiaminin kan beyin bariyerinden pasif difüzyonunu kolaylaştırmaktadır. Parenteral uygulamalarda tercih edilen yol öncelikle intravenöz uygulamadır. Tiaminin plazma yarılanma ömrü 96 dk civarı olduğundan günde 2 ya da 3 kez uygulama yapılması tercih edilir. Tedavi şeması olarak tiaminin ilk iki gün, günde üç kez 200 mg (alkol bağımlılarına 500 mg), sonraki beş gün 200 mg/gün (alkol bağımlılarına 500 mg/gün) 100 ml salin veya %5 dextroz ile dilüe edilerek 30 dakikadan uzun sürede uygulanılmasıdır (Şekil 1). (3) Ülkemizde Bemiks Kompoze® ampul mevcut olup, 25 mg tiamin ve diğer vitaminleri içerir. Bu nedenle, hedeflenen dozun verilmesi için iki günde üç kez sekizer ampul kullanılması gerekmektedir. Bir haftanın sonunda 100 mg/gün oral idame dozuna geçilebilir (14). Tiamin solüsyonları ısı ile hızlı inaktive olduğundan uygulanımdan hemen önce solüsyonların hazırlanması önemlidir. Özellikle alkolik ve hipoglisemik vakalarda glukozun tiaminden önce verilmesi Wernicke ensefalopatisini kötüleştireceğinden karbonhidrat alımı veya dekstrozlu sıvılardan önce mutlaka tiamini replase etmek gereklidir. Magnezyum tiaminin aktif metabolizmasında kofaktör olarak görev yaptığından Wernicke ensefalopatili hastalarda magnezyum düzeyinin takibi ve sıkı replasman yapılması da önemlidir. Özellikle tiamin tedavisine refrakter vakalarda eş zamanlı magnezyum replasmanı ile tedaviye yanıt alınabilmektedir. İntravenöz tedavinin devam süresi ve idame tedavi yöntemi ile ilgili yeterli kanıt düzeyi mevcut değildir; klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanılarak idame tedavide intramuskuler veya oral tiamine geçilebilir. Özellikle bariatrik cerrahili hastalarda bozulmuş gastrointestinal emilim olabileceğinden idame tedavide intramuskuler yol tercih edilmelidir.

İntravenöz tedavi ile bildirilmiş yan etkiler oldukça nadirdir. Tiamin için tolere edilebilen bir üst limit düzeyi ve toksisite bulgusu tanımlanmamıştır. Bolus uygulamalarda en sık yan etki lokal irritasyon bulguları iken çok nadiren anaflaktik şok, dispne, bronkospazm, flushing veya kaşıntı gelişebilir. Yan etkilerin önlenmesinde dilüe edilerek yapılan uygulamalar ve infüzyon süresinin uzatılması önerilir.

Seyir ve prognoz:

Tedavinin başlanma zamanına göre klinik bulgularda düzelme değişkendir. Oküler bulguların tedaviye cevabı iyidir; oküler bulgularda belirgin düzelme olmadığında alternatif tanılar gözden geçirilmelidir. Vakaların çoğunda horizontal ve vertikal bakış paralizileri ile pitoz günler ve haftalar içinde tamamen düzelir. Horizontal nistagmus tedaviyle dramatik düzelme gösterir ancak vakaların %60'ında silik belirtiler aylarca devam edebilir. Ataksinin tedavi cevabı ise değişkendir; vakaların büyük kısmında rezidü yürüyüş bozuklukları izlenir. Mental durum değişiklikleri ile akut ensefalopati büyük ölçüde düzelir ancak rezidü defisitler sık ve kalıcıdır. Ilımlı nörokognitif bozukluklarda tedavi cevabı iyiyken hafıza bozuklukları ve amneziler kalıcı olma eğilimindedir.

Mortalite çoğunlukla komorbid hastalıklarla ilişkilidir; özellikle eşlikçi enfeksiyonlar ve bronkopnömoni etyolojide yer alır. Komorbid hastalık ilişkili tanımlanmayan mortalite hipotalamik veya medulla kaynaklı lezyonlardan kaynaklanan koma, otonom değişiklikler, solunumsal bozukluklar, termoregülasyon bozuklukları ilişkili olabilir.



Şekil 1. Wernicke Korsakoff sendromunda tedavi yönetimi

PELLEGRA

Niasin (nikotinik asit, B3 vitamini) karbonhidrat, yağ asidi ve protein sentezinde kritik rol oynayan suda çözünür bir vitamindir. Niasin endojen yolla triptofandan veya barsak bakterileri aracılığıyla endojen sentezlenebilir; 60 mg triptofandan yaklaşık 1 mg niasin elde edilir. Triptofandan niasin dönüşümünde B6 vitamini kofaktör olarak görev yapar. Niasin bitkisel ve hayvansal gıdalarda yaygın olarak bulunur. Tahıllardan özellikle mısır niasinden fakir olup mısırca zengin beslenen toplumlarda eksiklikler izlenebilir. Ortalama niasin ihtiyacı erişkinlerde günlük 15 mg civarı olup gebelerde bu ihtiyaç %20 civarında artmaktadır.

Nikotinik asit Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD) ve Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP) enzimlerinin kofaktörü olup bu enzimler yağ asidi oksidasyonu, glikoliz, steroid sentezi gibi pek çok yolakta görev alırlar.

Risk faktörleri:

Niasin eksikliği ile ilişkili risk faktörleri nütrisyonel eksiklik, malabsorbsiyon sendromları, farmakoterapi ve diğer nedenler olarak özetlenebilir. Nütrisyonel eksiklik düşük sosyoekonomik duruma sahip bireylerde sık görülür. Niasin eksikliği diyette primer karbonhidrat kaynağı olarak mısır kullanan toplumlarda izlenebilir. B2 ve B6 vitamin eksiklikleri triptofandan niasin oluşumunu bozarak eksikliklere yol açabilir.

Malabsorbsiyon ile ilişkili eksiklik kronik alkol kullanımı, kronik diare, inflamatuar barsak hastalıkları, geçirilmiş gastrik cerrahi cerrahi ve Hartnup hastalığı neticesinde gelişebilir. Hartnup hastalığı otozomal resesif geçişli olup triptofandan niasin dönüşümünde bozulma ile karakterizedir.

Karsinoid sendromda triptofan metabolizmasının nikotinik asit yerine serotonin yolaklarına kayması sonucu eksiklik görülebilir. AIDS ve karaciğer sirozunda izlenen kronik inflamasyon ise triptofandan niasin dönüşümünü bozarak pellegraya yol açar.

Izoniazid, florourasil, pirazinamid, 6-merkaptopurin, etionamid, fenobarbital başta olmak üzere antiepileptikler, azatiopurin ve kloramfenikol gibi ilaçlar triptofanın niasine dönüşümünü engelleyerek niasin eksikliğini indükler.

Klinik bulgular:

Pellegra niasin eksikliğinden kaynaklı olup 3D bulgusu olarak 'dermatit, diare, demans' birlikteliği olarak da bilinir ancak bu triad vakaların %20'sinde görülmektedir. Cilt bulguları özellikle güneş gören vücut bölgelerinde izlenen simetrik fotosensitif pigmente dermatit şeklindedir. Akut fazda büllöz lezyonlar izlenebilir; bu dönem ıslak pellegra olarak adlandırılır. Deri lezyonları kronikleştiğinde kalınlaşır ve hiperpigmentasyon izlenir. Lezyonlar el, kol ve ayağın dorsumu, yüz ve boyunda sıkça izlenir. Palpasyonla yanıcı karakterde ağrı olabilir. Yüzde sistemik lupus eritamatozusda izlenen 'kelebek raş' şeklinde burundan yanaklar ve çeneye uzanan lezyonlar görülebilir. Lezyonlara bağlı boyun çevresinde C3 ve C4 dermatomlarında Casal kolyesi olarak adlandırılan geniş bant veya yaka şeklinde erupsiyonlar izlenebilir. Pellegrada perineal lezyonlar da görülebilir; ağrılı fissürler, ülserler ve atrofi ağız ve vagina gibi mukozal yüzeyleri etkileyebilir (15).

Gastrointestinal semptomlar erken dönemde iştahsızlık, bulantı ve kusma, karın ağrısı şeklindedir. Oral mukozal lezyonlar erozyona yol açtığında disfaji gelişebilir. Dirençli diare gastrointestinal mukozal inflamasyon neticesinde vakaların yaklaşık %20'sinde görülür. İshale sekonder malabsorbsiyon tablosu pellegranın klinik bulgularının kötüleşmesine neden olur.

Nöropsikiyatrik semptomlar cilt lezyonlarından yıllar sonra ortaya çıkabilir. Erken dönemlerde konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, sinirlilik gibi nonspesifik semptomlar eşlik eder. Kognitif semptomlar konfüzyon, mental küntlük, apati ve hafıza problemleri ile karakterizedir. İleri dönemlerde psikoz benzeri tablo, progresif demans, halüsinasyon, delirium ve koma tabloları görülür (16). Daha az sıklıkla sensorimotor nöropati, parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları ile optik nöropati de izlenebilir.

Pellegra yoğun bakım ünitelerinde özellikle malabsorbsiyon açısından risk faktörü taşıyan ya da B3 vitamini ile etkileşimi olan ilaçların kronik kullanımı olan vakalarda akla gelmelidir; eşlikçi cilt lezyonları ayırıcı tanıda kolaylık sağlaması bakımından önemlidir.

Tanı:

Anamnez ve fizik muayene bulguları ile tanı konulur. Anamnezde diyet alışkanlıkları, kronik alkol ve ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Klinik tanıda klasik olarak tanımlanan triad bulguları yerine dermatit, ishal ve sindirim bozuklukları ile deliriumu içeren ensefalopati tablosunun göz önüne alınması önerilmektedir (17). Tanı için spesifik laboratuar bulgusu yoktur. Kan ve idrarda triptofan, NAD ve NADP ölçümleri yapılabilir. 24 saatlik idrarda N-metilnikotinamid değerinin 0,8 mg'dan az olması tanıyı destekler. Niasin defisitini değerlendirmek için NAD/NADP oranı da değerlendirilebilir.

Ayırıcı tanıda özellikle kronik alkol kullanımı ve karsinoid tümörler göz önünde bulundurulmalıdır. Ortak etiyolojiler her iki hastalıkta da benzer olduğundan özellikle kronik alkol kullanımı olan hastalarda nöropsikiyatrik tablo Wernicke ensefalopatisi ile karışabilir; tedaviye ve tiamine cevapsız vakalarda pellegra da ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Karsinoid tümörlerde ise triptofanın niasin yerine serotonine artmış dönüşümü neticesinde pellegra benzeri tablo gelişebilir. Karsinoid tümörlerde aynı zamanda cilt anormallikleri, abdominal kramp, tekrarlayan diare atakları gibi bazı semptomlar da pellegra ile örtüşmekte, niasin replasmanı ile semptomlarda gerileme görülebilmektedir. Bu yüzden niasin defisitiyle karakterize klinik bulguları olan hastalarda karsinoid tümörlere yönelik inceleme önerilir.

Tedavi:

Semptomatik hastalarda nikotinamid günde 3 kez 50 mg oral veya günde 3 kez 25-100 mg parenteral olarak uygulanabilir. Tedavi 3-4 hafta boyunca sürdürülmelidir. Dermatolojik ve gastrointestinal yakınmalar tedaviye birkaç gün içinde cevap verirken nöropsikiyatrik yakınmaların tedaviye cevabı değişkendir. Özellikle kronik alkolizmli hastalarda diğer grup B vitaminleri de replasmanlara eklenmelidir. Nükslerin önlenmesi açısından taburculukta hastaya diyet eğitimi verilmelidir. İlaca bağlı pellegra durumlarında sorumlu ilacın kesilmesi çoğunlukla klinik iyileşmeye yol açar ancak immunsupresif ilaçlar gibi tedaviye devam edilmesi gereken durumlarda sürekli ve yoğun nikotinamid tedavisi gerekebilir.

DİĞER NUTRİSYON İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Yoğun bakım ünitelerinde nöromuskuler güçsüzlük yatış endikasyonu olabileceği gibi seyir esnasında da görülebilir. Nütrisyon ilişkili myelopatiler nadir görülmelerine rağmen ayırıcı tanıda önemlidir. Bunlardan en iyi tanımlanmış olanı subakut kombine dejenerasyondur. Subakut kombine dejenerasyon kordun dorsolateral kısmının demiyelinizan karakterde etkilenimi ile karakterize myelopati tablosudur. Nütrisyonel eksikliklerden özellikle vitamin B12 eksikliği etiyolojide rol alır.

Yoğun bakım ünitelerinde B12 eksikliği prevelansı %2 civarındadır, bu oran ileri yaşlı hastalarda artar. B12 vitamini midede asidik ortamda serbestleştiğinden atrofik gastrit nedenli azalan asidite durumlarında vitamin düzeyleri azalabilir. Yaşla artan atrofik gastrit insidansı ileri yaşlarda görece sık görülen B12 vitamin eksikliğinin nedenlerindendir. Proton pompası inhibitörleri, H2 reseptör blokörleri, metformin kullanımı da asidite üzerinden benzer etkiyi gösterir. Yanık ve travma gibi metabolik ihtiyacın arttığı durumlarda, gastrik cerrahiyi takiben ve renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda eksiklik daha sık izlenir.

Subakut kombine dejenerasyonda klinik belirtiler el ve ayaklarda parestezi şeklinde başlar. Dorsal kolon tutulumu taktil diskriminasyon, propriosepsiyon ve vibrasyon duyusunda bozukluklara yol açar. Lateral kortikospinal yolak tutulumu ise kas güçsüzlüğü, hiperrefleksi ve spastiste ile diğer üst motor nöron bulgularına yol açar. İlerlemiş vakalarda sfinkter tutulumlarına bağlı idrar ve gaita inkontinansları görülebilir. Spinoserebellar trakt etkileniminde duyusal ataksiye bağlı yürüyüş anormallikleri ve Romberg bulgusu izlenir (18). Klinikte B12 eksikliğinin diğer özellikleri görülebilir; nöropsikiyatrik olarak konfüzyon ve kognitif değişiklikler, depresyon, halüsinasyon, paranoya, davranış değişiklikleri, psikoz, nadiren de delirium ve koma ile nöropati ve optik nöropati de izlenebilir. Vokal kord paralizisi, tinnitus, tat ve koku alma problemlerini içeren kranial nöropatiler ile yukarı ve lateral bakış paralizileri, serebellar disfonksiyon ve hareket bozuklukları da vaka çalışmalarında tanımlanmıştır.

Spinal MR görüntülemelerinde özellikle servikal ve torakal kord dorsal veya dorsolateral kolonda simetrik T2 sinyal artışı, kontrast tutulumu, T1 görüntülemelerde ise sinyal azalması görülebilir; daha az sıklıkla bahsedilen bulgular arasında ise kord atrofisi ile anterior kolon tutulumu yer alır. Ayırıcı tanıda multipl skleroz gibi demyelinizan hastalıklar, HIV ve herpes gibi enfeksiyöz nedenler, sarkoidoz ve Behçet gibi enflamatuvar süreçler, astrositom ve epandimom gibi neoplazmlar, E vitamini eksikliği gibi metabolik hastalıklar, karsinomatöz radikülopati, arteriyel ve venöz iskemiler, radyasyon miyeliti düşünülmelidir (19).

Vitamin B12 eksikliğinin tanısında esas laboratuar değerlendirmesi serum vitamin düzeyinin doğrudan ölçümüdür. İndirekt bir bilgi metabolitlerden metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri ölçülerek elde edilebilir ancak kısıtlayıcı birtakım durumlar mevcuttur. Metilmalonik asit düzeyleri gebelik durumunda, dehidratasyon ve böbrek yetmezliğinde; homosistein düzeyleri ise dehidratasyon, kronik renal hastalık, vitamin B6, folat ve tiroid hormon eksikliğinde artış gösterir. Ayrıca vitamin replasmanına cevaplı nöropsikiyatrik ve hematolojik bulguları olan bazı hastalarda metilmalonik asit ve homosistein düzeyleri normal sınırlarda olabilir. Tam kan sayımında makrositer anemi, periferik yaymada nötrofillerde hipersegmentasyon destekleyici bulgulardandır. Hematolojik değerlendirmelerin nöropsikiyatrik bulguların varlığında bile normal olabileceği unutulmamalıdır.

Tedavide parenteral yol tercih edilmelidir; yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda oral biyoyararlanım çeşitli nedenlerle azalmıştır. Genel yaklaşım 1000 mcg/gün intramuskuler vitaminin 2 hafta boyunca uygulanmasıdır; etiyolojiye göre replasman süresi değişken olup ömür boyu tedavi ile birkaç ayda bir düzey ölçümü gerekebilir. Nörolojik bulgularda düzelme genelde tedavinin ilk 6 ayında gelişir; gecikmiş ve ağır vakalarda kalıcı sekel olasılığı sıktır.

Subakut kombine dejenerasyon benzeri tabloya folat, vitamin E ve bakır eksikliğinde de rastlanabilir. Folat eksikliği B12 eksikliği etiyolojilerine ilaveten kronik alkol alımı, antiepileptikler (fenitoin, karbamezepin, valproik asit), metotreksat, sülfasalazin ve trimetoprim gibi ilaçların kullanımıyla gelişebilir. Laboratuvar değerlendirmelerinde serum folat düzeyleri düşük izlenir. Homosistein değerleri artarken, B12 vitamin eksikliğinin askine metilmalonik asit düzeyi belirgin etkilenmez. Tedavi dozu etiyolojiye göre değişkenlik gösterir; günlük önerilen doz 3 mg iken tedavi cevabı alındıktan sonra 1 mg/gün dozuna inilebilir (20).

Vitamin B6 (piridoksin) eksikliğine az rastlanılan bir diğer grup vitamindir; eksikliğe bağlı dirençli nöbetler daha ziyade pediatrik yaş grubunda tanımlanmış olsa da erişkinlerde de bu eksiklik nadiren dirençli nöbetlere yol açabilir. Erişkinlerde özellikle alkolik vakalar, diyetle alım eksikliği olanlar, izoniazid toksisitesi

gelişen hastalarda antiepileptiklere dirençli nöbet tablosu varlığında B6 replasmanıyla nöbetlere cevap alınabileceği literatürde vaka düzeyinde tanımlanmıştır (21).

Bakır sinir sisteminde önemli rol oynayan eser elementlerdendir. Bakır eksikliği özellikle gastrik cerrahi öyküsü olan hastalarda tanımlanmıştır, malabsorbsiyon durumlarında da eksiklik izlenebilir. Bakır eksikliğinin bir diğer sebebi aşırı çinko alımıdır; çinko bakırın enterositlerden emilimini yarışmalı inhibisyon nedeniyle bozar. Bakır eksikliği olan hastalarda nörolojik ve hematolojik bulgular B12 eksikliğine benzer; megaloblastik anemi ve pansitopeni görülebilir. Nörolojik muayenede sensoryel ataksiden kaynaklanan yürüyüş anormallikleri ile spinal kordun posterior ve lateral kolon etkilenimine bağlı spastisite izlenir. Periferik nöropati sıklıkla eşlik eder (22). Nöroradyolojik incelemelerde sıklık sırasına göre servikal, torakal, lomber kord tutulumları izlenir. T2 görüntülemelerde özellikle etkilenen kesimde posterior kordda hiperintensiteler görülür. Ağır vakalarda kord atrofisi ve beyin sapı etkilenimi görülebilir. Kontrast tutulumu tipik değildir. Laboratuvarda azalmış serum ve idrar bakır ile serum seruloplazmin düzeyleri izlenir. Tedavide oral bakır 8 mg/gün 1 hafta boyunca verilir; haftada 2 mg azaltılarak idame olarak 2 mg/güne geçilir. Parenteral bakır solüsyonları kullanılabilir ama genelde gerekli değildir. Nörolojik belirtilerin tedavi cevabı değişkendir; sekel bulgular çoğunlukla izlenir (23).

Bir diğer eser element ilişkili durum manganez toksisitesidir. Manganez toksisitesi özellikle yoğun bakım ünitelerinde uzun dönem total parenteral nutrisyon uygulanan hastalarda oldukça nadir görülen bir komplikasyondur. Manganezin başlıca atılımı karaciğer yoluyla olduğundan özellikle kolestatik veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar nörotoksisite için risk altındadır. İntravenöz uygulanım ile biyoyararlanım %100 olup uzun süreli maruziyetlerde alınan miktarlar hepatobiliyer atılım kapasitesini aşar. Başlıca birikim globus pallidus ile striatumda dopaminerjik hücrelerde olduğundan toksisite bulguları parkinsonizm kliniğine neden olur. Klinikte nöbet, mental durum değişiklikleri, hafıza bozuklukları, yürüyüş bozuklukları tanımlanan vakalar da mevcuttur. Amerikan parenteral ve enteral nutrisyon derneği parenteral nütrisyon solüsyonlarında 40-100 mcg manganez içeriğini desteklemekle beraber günlük ihtiyaç 55 mcg civarındadır. Özellikle bir ayı aşkın parenteral nutrisyon uygulamalarında hastaların manganez toksisitesi açısından izlenmesi gerekir. Tedavide parenteral nütrisyonun kesilmesi esas basamaktır; bazı çalışmalarda intravenöz şelatör etilenediaminetetraasetik asid (EDTA) ile üriner atılım arttırılarak semptomlarda ılımlı düzelme sağlanabileceğinden bahsedilmektedir (24).

KAYNAKLAR

1. Troncoso JC, Johnston MV, Hess KM, Griffin JW, Price DL. Model of Wernicke's encephalopathy. Arch Neurol 1981; 38(6): 350-4.
2. Watanabe I. Pyrithiamine-induced acute thiamine-deficient encephalopathy in the mouse. Exp Mol Pathol 1978; 28(3): 381-94.
3. Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, et al. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. Eur J Neurol 2010; 17(12): 1408-18.
4. Lakhani SV, Shah HN, Alexander K, Finelli FC, Kirkpatrick JR, Koch TR. Small intestinal bacterial overgrowth and thiamine deficiency after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients. Nutr Res 2008; 28(5): 293-8.
5. Oudman E, Wijnia JW, van Dam M, Biter LU, Postma A. Preventing Wernicke Encephalopathy After Bariatric Surgery. Obes Surg 2018; 28(7): 2060-8.
6. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. Biomed Res Int 2014; 2014: 503596.
7. Sinha S, Kataria A, Kolla BP, Thusius N, Loukianova LL. Wernicke Encephalopathy-Clinical Pearls. Mayo Clin Proc 2019; 94(6): 1065-72.
8. Isen DR, Kline LB. Neuro-ophthalmic Manifestations of Wernicke Encephalopathy. Eye Brain 2020; 12: 49-60.
9. Fama R, Pitel AL, Sullivan EV. Anterograde episodic memory in Korsakoff syndrome. Neuropsychol Rev 2012; 22(2): 93-104.
10. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. Lancet Neurol 2007; 6(5): 442-55.
11. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62(1): 51-60.
12. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. J Crit Care 2010; 25(4): 576-81.
13. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke's encephalopathy: review of the literature. AJR Am J Roentgenol 2009; 192(2): 501-8.
14. Vural A TM, Arsava EM, Oguz KK, Akıncı SB, Abbasoglu O, Topcuoglu MA. Three iatrogenic cases of Wernicke's encephalopathy from Turkey: An early warning. Yougn Bakım Dergisi 2011; 3: 71-5.
15. Roman GC. Nutritional disorders in tropical neurology. Handb Clin Neurol 2013; 114: 381-404.
16. Cao S, Wang X, Cestodio K. Pellagra, an Almost-Forgotten Differential Diagnosis of Chronic Diarrhea: More Prevalent Than We Think. Nutr Clin Pract 2020; 35(5): 860-3.
17. Oldham MA, Ivkovic A. Pellagrous encephalopathy presenting as alcohol withdrawal delirium: a case series and literature review. Addict Sci Clin Pract 2012; 7: 12.
18. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. Handb Clin Neurol 2014; 120: 915-26.
19. Yazici D YT, Onar M. Spinal Görüntüleme Bulgusu Olan ve Subakut Kombine Dejenerasyon Tanısı Alan Sekiz Hastanın Klinik, Demografik ve Radyolojik Özellikleri. Journal of Neurological Sciences 2011; 28(4): 552-62.
20. Goodman BP. Metabolic and toxic causes of myelopathy. Continuum (Minneap Minn) 2015; 21(1 Spinal Cord Disorders): 84-99.
21. Gerlach AT, Thomas S, Stawicki SP, Whitmill ML, Steinberg SM, Cook CH. Vitamin B6 deficiency: a potential cause of refractory seizures in adults. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2011; 35(2): 272-5.
22. Schwendimann RN. Metabolic, nutritional, and toxic myelopathies. Neurol Clin 2013; 31(1): 207-18.
23. Schwendimann RN. Metabolic and Toxic Myelopathies. Continuum (Minneap Minn) 2018; 24(2, Spinal Cord Disorders): 427-40.
24. Martins AC, Jr., Ruella Oliveira S, Barbosa F, Jr., et al. Evaluating the risk of manganese-induced neurotoxicity of parenteral nutrition: review of the current literature. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2021; 17(5): 581-93.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0139

Merkezi Sinir Sisteminin İnflamatuvar Hastalıkları

Uz. Dr. Leyla Döşlü, Prof. Dr. Murat Terzi

ORCID; LD: 0000-0001-9169-9942, MT: 0000-0002-3586-9115

Santral sinir sisteminin (SSS) inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından en sık görüleni multipl skleroz (MS)'dur. Akut disseminе ensefalomiyelitis (ADEM), nöromiyelitis optika (NMO) spektrum bozukluğu SSS'nin diğer sık görülen inflamatuvar hastalıklarıdır. Marburg, Shilder, Balo'nun konsantrik sklerozu ise nadir görülen klinik tablolardır. Behçet, sjögren, lupus gibi vaskülitik süreçlere bağlı olarak veya antifosfolipid sendromlarına bağlı olarak da SSS'de inflamasyonun içinde yer aldığı etkilenimler görülebilmektedir.

Marburg gibi nadir görülen hastalıklar biraz daha fulminan seyirli olabilmekte ve bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite ile sonuçlanan klinik seyir daha fazla görülebilmektedir. ADEM ve NMO spektrum bozukluğu klinik tablolarda da MS'e oranla progresif klinik seyir ve yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu söylenebilir.

MULTİPL SKLEROZ

MS; enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile karakterize, genç erişkin yaş grubunda önde gelen bir engellilik nedeni olarak kabul edilen, kronik otoimmün SSS hastalığıdır. Genç erişkin yaşta (20-40 yaş) ve kadınlarda daha fazla görülür. En sık relaps ve remisyonlar ile seyir gösteren ataklı formu görülmektedir. Hastalık sürecinde zamanla sekonder progresif dediğimiz klinik form görülebilmekte ve bu klinik formda hem fiziksel hem de bilişsel etkilenimin daha fazla olduğu görülmektedir. Özellikle EDSS'si 5'in üzerinde olan hastalarda günlük aktivitelerde desteğe olan ihtiyaç daha fazla görülmektedir. Bir bölümü ataklarla seyrederken bir bölümü ilerleyici olarak seyreder. MS tedavisinde kullanılan immünmodülatör tedavilerin (İMT) etkisi ile engellilik ve atakların önüne geçilse de MS hastaları genel popülasyona göre 5-10 yıl daha az yaşam beklentisi süresine sahiptir (1) . Özellikle fiziksel engelliliğin yüksek olduğu hastalarda, piramidal, serebellar, beyin sapı, spinal ve otonom etkilenimi ön planda olan hastalarda araya giren enfeksiyon, travma ve düşmelere bağlı etkilenimler sonucu prognoz olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Bu etkilenimlere bağlı olarak MS hastalarında yoğun bakım desteğine ihtiyaç duyulabilmektedir.

Yoğun bakım ünitesine kabul ile ölçülen kritik hastalık insidansı, genel popülasyona kıyasla MS popülasyonunda yüksektir. Ancak bunun nedenleri ve yoğun bakım ünitesine kabul sonrası sonuçlar tam olarak anlaşılamamıştır (2). Retrospektif bir çalışmada MS hastalarının nörolojik yoğun bakım ünitesine (NYBÜ), kabul nedenleri yoğun terapötik müdahaleler (terapötik plazma değişimi, baklofen pompası implantasyonu) için önceden planlanmış yatışlar ve MS'i komplike hale getiren kritik hastalıklara (solunum yetmezliği, dolaşım bozukluğu, intoksikasyon, status epileptikus, travma, sepsis, immünmodülatör tedavi ilişkili PML (progresif multifokal lökoensefalopati)) bağlı plansız yatışlar olarak kategorize edilmiştir. Enfeksiyonu olan MS hastalarının NYBÜ'ne en sık yatış nedeni olarak solunum yetmezliği gösterilmiştir. MS hastalık süresi ile yoğun bakım skorları (yoğun bakım hastalarında mortalite tahmininde kullanılan SAPS 2 skoru gibi) arasındaki pozitif korelasyon, MS'li hastaların hastalığın ileri aşamalarında daha ciddi kritik hastalığa duyarlı hale geldiklerini düşündürür. Hareketsizlik, disfaji ve solunum fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanabilecek hayati nörolojik yapıların tutulumu ve mevcut MS ilaçlarının bazı ölümcül komplikasyonları yoğun bakım ihtiyacı gelişimi için potansiyel risk oluşturmaktadır (3) .

2000 ve 2015 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanenin NYBÜ'de tedavi edilen MS hastalarının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada otopsisi yapılanlarda klinik ve patolojik ölüm nedenleri araştırılmıştır. 10 hasta tanımlanmış (yedi kadın; ortalama ölüm yaşı 65, yaş aralığı 27-80) ve bunlardan yedisine otopsi yapılmıştır. Hastalarda yoğun bakıma kabulden önceki ortalama MS süresi 27.5 yıl (1-50 arası), yoğun bakıma kabul anındaki medyan EDSS skoru 9 (7-9,5), ortalama yoğun bakımda kalış süresi 3 gün (2-213) bulunmuş olup, yoğun bakımda kaldıkları süre boyunca solunum yetmezliği geliştiği gözlenmiştir. Kritik hastalığı olan MS hastalarında mortalite büyük ölçüde solunum komplikasyonlarından kaynaklandığı söylenebilir (4).

Hastaların ölüm nedeni, hastalığın tutulum paternine ve eşlik eden diğer hastalıklara göre değişebilse de, metaanalizlerde kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar , intihar girişimi ve düşme kazaları en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (5) . MS hastalarında mortalite için yakın zamanda tanımlanmış bir başka risk faktörü de yoğun bakım ünitesine kabul edilmesidir (4). Geniş kapsamlı yapılan bir mortalite çalışmasında hastalarda izlenen ölüm nedenleri içinde en belirgin risk artışının solunumsal ve enfeksiyöz nedenlere bağlı hastalıklar olduğu, enfeksiyonlarla ilişkili mortalite artışındaki ikinci önemli nedenin ise sepsis olduğu dikkati çekmiştir. Yine aynı çalışmada erken yaşlarda MS tanısı almış hastaların ölüm riskinin, geç yaşta tanı alanlardan daha fazla olduğu, ayrıca MS hastalarında kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskinin iki kattan da yüksek olduğu saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada da MS'de sepsis riski ve yoğun bakım ünitesine kabul oranının yüksek olduğu, YBÜ'ne yatan MS hastalarının yaklaşık üçte birinde sepsis görüldüğü, kısa dönem mortalite riskinin dört kat yükseldiği, uzun dönem mortaliteyi değiştirmediği gösterilmiştir (6). Sonuç olarak MS, genel popülasyona kıyasla artan kritik hastalık, sepsis ve sepsis ilişkili ölüm riski ile ilişkilidir (7, 8).

En son ülkemizde yapılan 20 yıllık bir zaman dilimini ve 2456 hastanın dahil edildiği MS hastalarında ölüm nedenlerinin araştırıldığı çalışma önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Çalışmada 26 hastada mortalite geliştiği tespit edilmiş olup mortalite gelişen hastaların kadın/erkek oranı 3.33, mortalite gelişmeyen hastaların ortalama yaşı 41.97±12.02, mortalite gelişen hastaların yaş ortalaması 48.57±9.9, hastalık süresi mortalite gelişmeyen hastalarda 8.16±7.50 yıl mortalite gelişen hastalarda 16.37±6.83 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmada hastalık subtipine göre değerlendirme de yapılmış olup mortalite gelişmeyen hastaların 1980'i (%81.5) relapsing remitting MS (RRMS), mortalite gelişen hastalarda 13'ü (%50.0) RRMS hastası olduğu belirlenmiştir. Son EDSS değerleri ortalaması; mortalite gelişmeyen hastalarda 1.89±1.07, mortalite gelişen hastalarda 5.86±2.23 olarak bulunmuştur. En çarpıcı bulgulardan birisi de mortalite gelişmeyen hastalarda mortalite gelişen hastalara oranla optik nörit yüzdesinin daha yüksek olduğu, spinal kord tutulumunun daha düşük olduğudur. Çalışmada en sık mortalite nedeni %38.5 pnömoni gösterilmiş olup miyokard enfarktüsü, sepsis ve malignite ölüm nedenleri arasında gösteril–

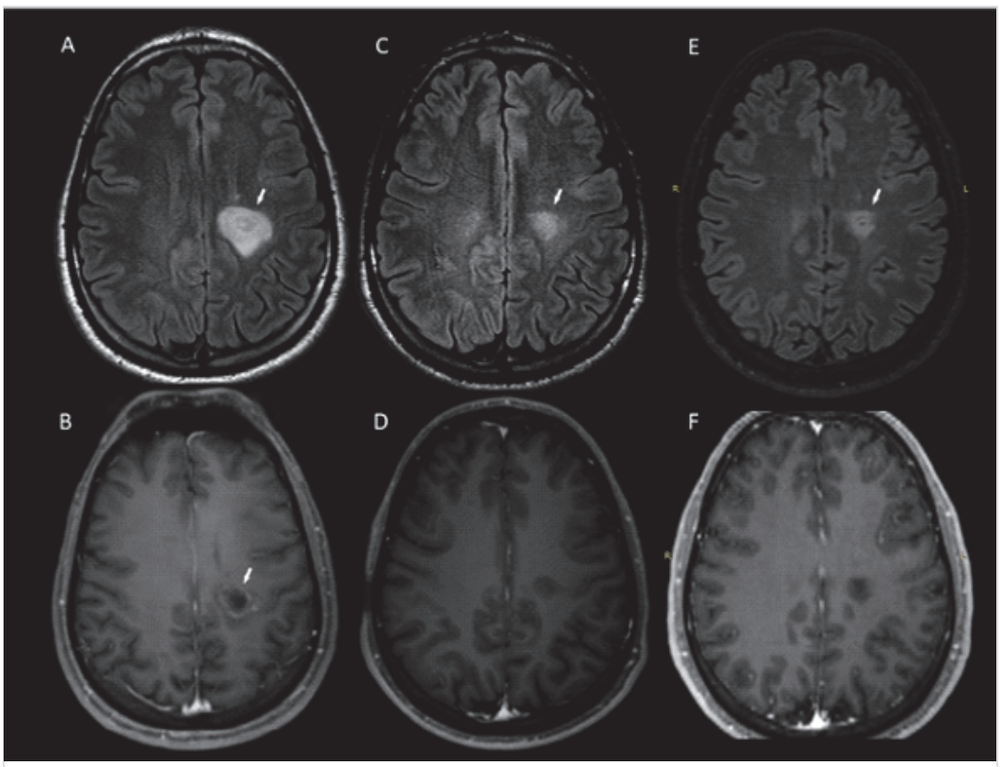
miştir . Sonuç olarak mortalite gelişimini etkileyen faktörler arasında yüksek yaş, uzun hastalık süresi, progresif hastalık tipine sahip olmak ve yüksek EDSS değeri sayılabilir (8). Uzun hastalık süresi olup etkin tedavileri zamanında alamayan ileri yaş MS hastalarında yüksek bir engellilik durumu ortaya çıkmaktadır. Yatağa bağımlı hale gelen hastalarda en sık ölüm nedeni olarak gösterilen enfeksiyon riski sonuç olarak artmıştır (1, 5, 9).

Literatürlerde MS'in özel ölümcül vakalarına az sayıda vaka raporu vardır. Bunlardan biri histopatolojik düzeyde medulla oblongata'da aktif demiyelinizan lezyon ile ani kardiyak ölüm arasındaki bağlantıyı ortaya koymuştur (10).

Epileptik nöbetler ve MS arasındaki ilişkiyi doğrulayan çalışmalar da mevcuttur. MS hastalarında epileptik nöbet riskinin normal popülasyona oranla dört kat daha yüksek olduğu görülmektedir. Nöbet geçiren MS hastalarının yaklaşık yarısında, özellikle MS başlangıcından sonra nöbet gelişenlerin eş zamanlı göğüs veya idrar yolu enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Ayrıca, nöbet varlığı erken progresyon ve ölümle ilişkilendirilmiştir (4, 11).

Covid sürecinde MS hastalarında etkilenimin normal popülasyona benzer olduğu ve bu hastalarda yoğun bakım ihtiyacının olabileceği görülmüştür. Özellikle EDSS'si yüksek, ileri yaşı olan, hipertansiyon, obesite diyabet gibi komorbid durumu olan, erkek cinsiyette ve B lenfosit üzerinden etkin immünmodülatör tedavi kullanan hastalarda yoğun bakım ihtiyacının daha fazla olduğu görülmüştür (12).

Vakaların çoğunda doğrudan ölüm nedeni MS olmasa da, özellikle progresif klinik seyri olanlar ölümcül olabilen sistemik komplikasyonlara karşı oldukça savunmasızdır. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, kritik durumdaki MS hastalarında mortalitenin daha fazla araştırılması sağkalımı iyileştirmeye yönelik önemli bir yol sunabilir. Aynı zamanda kritik MS hastalarının bakımı çok maliyetlidir. MS hastalarında yoğun bakım ihtiyacını azaltmaya yönelik müdahaleler çok önemli olacaktır. Bu amaçla, bu hastaları yoğun bakım yatış nedenlerinin daha iyi anlaşılması önemlidir. Solunum yolu enfeksiyonları gibi ciddi hastalıklara yol açan potansiyel olarak önlenebilir durumların azaltılması gereklidir.



Resim 1. Siklofosfamid tedavi öncesi ve sonrası Beyin Manyetik Görüntülesi (MRG).
- FLAİR MRG; semptom başlangıcında sol korona radiataki BKS tipi lezyon("onion bulb" konsantrik lameller)
- T_1 MG; gadolinyum tutulumu(+)
- FLAİR MRG; başlangıçtan 15 ay ve 6 pulse siklofosfamidden sonra konsantirik morfolojide azalma
- T_1 MG; başlangıçtan 15 ay ve 6 pulse siklofosfamidden sonra gadolinyum tutulumu(-)
- FLAİR MRG; 5 yıl sonra
- T_1 MG; 5 yıl sonra

MS VARYANTLARI

Balon'nun Konsantrik Sklerozu (BKS)

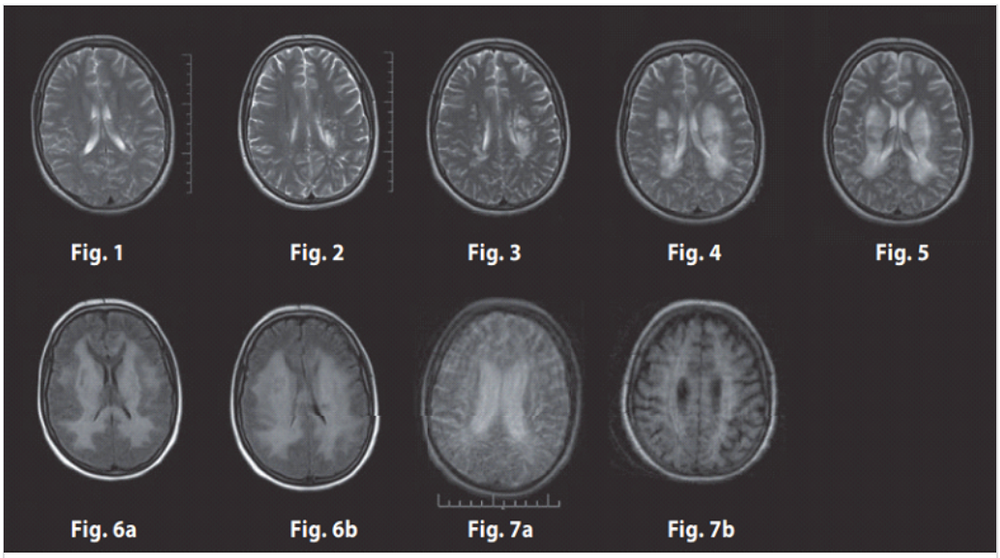
Nadir görülen bir klinik tablo olup çocuk ve genç yaştaki insanları etkilemektedir. SSS'nin fulminan gidişli inflamatuvar demiyelinizan hastalıklarından biridir. Hastalık genellikle akut bir başlangıç gösterir, progresif bir şekilde ilerler ve hatta ölüme bile yol açabilir. Bazı olgularda hafif defisitlerle iyi huylu bir seyir de gösterebilir. Sıklıkla baş ağrısı, afazi, kognitif ve davranışsal bozukluklar ve nöbetler ile kendini gösterir. Hastalık histopatolojik olarak konsantrik, lamelli tarzda demiyelinizan, bunlarla alterne eden miyelinin korunduğu muhtemel remiyelinizan alanlarla karakterizedir. Tanı histopatolojik bulgular ile konulmasına rağmen son yıllarda MRG bulguları ile tanısı konmuş olguların sayısı artmaktadır. MRG

'de konsantrik halkalar ya da T_2 ağırlıklı incelemelerde helezon şeklinde lezyonlar gözlenir. Sıklıkla hemisferik ve kitle etkisi olan tek lezyon izlenmesine karşın serebellum, beyin sapı, spinal kord ve optik kiazmada da lezyonlar bildirilmiştir (Resim 1) (13-16

Tedavisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Siklofosfamid gibi immünosupresif ajanların tedavide etkinliği gösterilmiştir (16). İyi bir klinik sonuç sağlamak için daha iyi tedavi algoritmalarına ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

Marburg

İlk 1906 yılında Marburg hastalığı olarak da adlandırılan, genellikle hızla ilerleyen veya kademeli olarak kötüleşen ve klinik başlangıcından itibaren 16 ay içinde ölüme yol açan akut monofazik inflamatuvar bir hastalıktır. Radyografik olarak lezyonlar belirgin kitle etkisi ve ödem gösterir. Patolojik olarak, belirgin doku nekrozu ve makrofaj infiltrasyonu ile şiddetli miyelin ve akson yıkımı vardır (15). Marburg varyantı aşırı demiyelinizyonun bir sonucu olarak düşünülebilir. Multifokal demiyelinizan lezyonlar T_2 ağırlıklı MG'de ve FLAIR sekanslarında hiperintens, T_1 ağırlıklı görüntülerde hipointens odaklar olarak görülmektedir. Lezyonlar kontrast madde uygulaması sonrası aktif tutulum gösterir (resim-2) (17) . Klinik semptomlar; nöbetler, baş ağrısı, ataksi, apraksi ve duyusal ve motor defektleri içerir.



Resim 2. FLAİR MRG (bilateral yaygın beyaz cevher lezyonlarına bağlı hiperintensite)

Akut tedavi genellikle IV kortikosteroidler veya plazmaferez ile yapılır. Tedaviye dirençli vakalarda siklofosfamid tedavisinin ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlanabilir (13, 18).

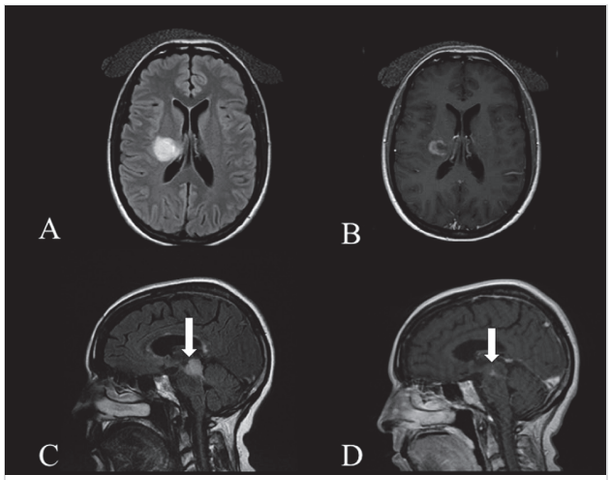
Etkili tedavilerin (Kortikosteroidler, plazma değişimi, intravenöz immünoglobulin, siklofosfamid, metotreksat) belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tümefaktif MS

Tümefaktive MS; kitle etkisi ve ödemle beyin tümörünü taklit eden, büyük bir demiyelinizan lezyonun olduğu MS varyantıdır. İnsidansın yılda 100.000'de 0,3 olduğu tahmin edilmektedir. Klinik prezentasyon genellikle polisemptomatiktir ve SSS'nin çok odaklı veya yaygın tutulumunu düşündürür. Büyük lezyonları olan hastalar hızla kötüleşebilir ve bazı hastalarda durum mortal olabilir. Semptomlar genellikle akut ve subakut gelişir. Motor, bilişsel, duyusal ve serebellar semptomlar baskındır. Diğer semptomlar arasında afazi, nöbetler, baş ağrısı, bilinç bozukluğu ve görme kayıpları sayılabilir. Kitle etkisi ve ödem, agresif tedavi gerektiren kafa içi basınç artışı ve/veya serebral herniasyon semptomlarına neden olabilir. Ayırıcı tanısı için SSS malignitesi, metastaz, apse, vaskülit ve granülomatöz hastalıklar dışlanmalıdır. Tümefaktif lezyonların çapı genellikle iki cm'den büyüktür. Vakaların %45'inde kitle etkisi ve %77'sinde ödem mevcuttur. Tümefaktif lezyonlarda çoğunlukla kontrast tutulumu vardır (resim-3). Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Beyin omurilik sıvısında yükselmiş immünoglobulin G indexi ve oligoklonal bant çoğunlukla saptanır (13, 15, 19, 20).

Birinci basamak tedavide genellikle steroidler kullanılır. Hastaların %80'inden fazlası önemli ölçüde iyileşir. 20-30 mg/kg/gün iv metilprednizolon (5 gün) , 1 mg/kg/gün'den oral prednizolon (1 ay) verilir. Plazmaferez, kortikosteroidlere yanıt vermeyen hastalar için ikinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Kortikosteroidler veya plazma değişimi ile tedaviye yanıt vermeyen hastalar için, evrensel olarak kabul edilmiş tedavi önerileri yoktur. Retrospektif bir çalışmada kortikosteroid ve plazma değişimine yanıt vermeyen hastalarda siklofosfamid tedavisi ile klinik ve radyolojik iyileşme gösterilmiştir. Çalışmalarda fingolimod ve natalizumabdan kaçınılması önerilmiştir (21, 22).

Tümefaktif MS, karakteristik radyolojik özellikleri olan nadir bir nörolojik hastalıktır. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve MRG görüntüleme, hastaları beyin biyopsisi ihtiyacını azaltabilmektedir. Tümefaktif MS'in klinik özellikleri ve en iyi tedavi algoritmalarını tanımlamaya yardımcı büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



Resim 3. Tümefaktif MS. A) Aksiyal FLAİR MRG; geniş tümefaktiv lezyon. B) T_1 MG; açık halka şeklinde gadolinyum tutulumu (+). C) Sagital FLAİR MRG; beyin sapında tümefaktiv lezyon. D) Sagital T_1 MG; heterojen gadolinyum tutulumu (+).

Schilder Hastalığı (myelinoklastik diffüz skleroz)

Miyelinoklastik Diffüz Skleroz (Schilder Hastalığı) ilk 1912'de tanımlanan çoğunlukla çocukları etkileyen nadir görülen MS varyantıdır. MRG'de bilateral simetrik beyaz cevherde sıklıkla semiovalede kontrast tutulumun olduğu bir yada iki geniş lezyon (en az 3x2 cm) saptanabilir. Tümör benzeri klinik ve radyolojik bulgulara sebep olabilir. Patogenezisi tam olarak anlaşılamamıştır. BOS'da pleositoz veya lgG'de yükseklik saptanır (15).

Schilder hastalığı genellikle monofazik seyir gösteren, subakut veya kronik bir demiyelinizan bozukluktur. Fulminan bir demiyelinizan ataktan sonra klinik iyi seyredebilir. Bir ila dört yıl içinde %10 ile %70 arasında tekrarlayabilir. Hastalar baş ağrısı, ensefalopati, kusma, diplopi,vertigo, konfüzyon, konuşma bozukluğu ile başvurabilir. Birinci basamak tedavide genellikle steroidler kullanılır. Modifiye edici tedavilerin yararlı olup olmadığı ile yeterli veri yoktur. Schilder hastalığının nadir görülmesi ve klinik heterojenliği nedeniyle kontrollü terapötik denemeler yapmak çok zordur. Bir vaka raporunda ikinci ataktan sonra interferon-β tedavisi ile remisyon sağlandığı raporlanmıştır (23-25).

ADEM

ADEM, SSS'nin monofazik, multifokal enflamatuar, demiyelinizan bir hastalığıdır. İnsidans yılda 0,4 ila 0,8/100000 arasında değişir, en fazla 10 yaşından küçük çocuklarda görülür. Yetişkin popülasyondaki insidansı bilinmemektedir. Hastaların yaklaşık %75'inde nörolojik belirtilerin başlangıcından 1-2 hafta öncesinde geçirilmiş enfeksiyon öyküsü (Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, enterovirüs infeksiyonları, herpes simpleks virüs, influenza, Ebstein-Barr virüs, sitomegalovirüs, koronavirüs, hepatit C, hepatit A, mikoplazma, lejionella, Agrubu beta-hemolitik streptokok, salmonella, klamidya, kriptokokus veya aşılanma öyküsü (kuduz, polio, influenza, suçiçeği, kızamık-kızamıkçık-kabakulak, covid ve BCG) vardır. ADEM patogenezinde, miyelin proteinine karşı, infeksiyon veya aşılama tarafından tetiklenen T hücre aracılıklı otoimmun reaksiyon sorumlu tutulmaktadır. En önemli patolojik bulgu perivenöz demiyelinizasyon, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonudur. Özellikle subkortikal ak madde tutulumu belirgin olmakla birlikte, bazal gangliyon, talamus, kortikal gri madde, beyin sapı, serebellum, spinal kord tutulumu da olabilir (15, 26, 27).

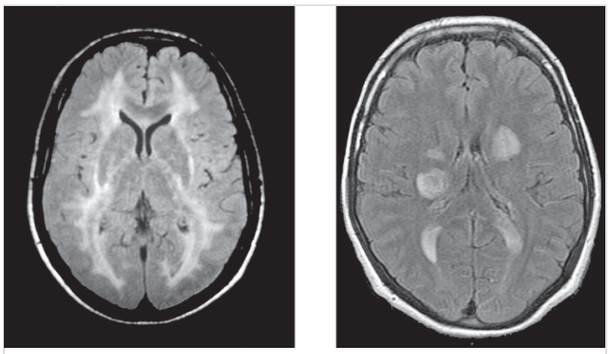
ADEM, klinik olarak akut fokal nörolojik belirtiler ve ensefalopati ile karakterizedir. Hafif sinirlilik veya sersemlikten belirgin davranış değişikliği veya komaya kadar ilerleyebilir. Motor, duyusal, görsel ve serebellar semptomların yanında bilateral optik nörit, nöbetler, afazi, kusma, ateş, baş ağrısı da görülebilir. ADEM semptomları SSS enfeksiyonlarını taklit etmesi nedeniyle enfeksiyöz (viral veya bakteriyel) meningoensefaliti dışlamak için BOS analizi için lomber ponksiyon yapılmalıdır. BOS bulguları % 25-75 hastada normaldir. Laboratuvarda artmış BOS basıncı, lenfositik pleositoz, protein artışı (1 gr/dl'yi aşmayan) saptanabilir. Oligoklonal bant vakaların %12 ila %20'sinde pozitif saptanabilir ve kalıcı değildir. Viral veya bakteriyel ensefalite dair hiçbir kanıt yoktur (15, 26, 27).

ADEM'in ayırıcı tanısı geniştir. SSS enfeksiyonları, nörometabolik bozukluklar (özellikle mitokondriopatiler), MS, SSS malignileri ve çeşitli otoimmun hastalıklar (Nörosarkoidoz, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus, primer izole SSS vasküliti, nöromiyelitis optika (NMO), anti-N-metil-D-aspartat-reseptör (NMDA-R) ensefalit ve anti-miyelin-oligodendrosit-glikoprotein (MOG) hastalığı gibi kilinik tablolar ADEM benzeri bir sunumla kendini gösterebilir (28).

Tanı klinik ve radyolojik görüntülemeler birlikte değerlendirilerek konulur (Tablo 1). BT ile beyin görüntüleme tamamen normal olsa da çoğunlukla nonspesifik subkortikal beyaz cevher lezyonları gözlenir. ADEM tanısında multifokal yada diffüz beyaz cevher lezyonlarını göstermek için beyin MRG vazgeçilmez bir inceleme yöntemidir. Omurilik MRG ile ayrıca birleşik intramedüller lezyonlar gösterebilir. Lezyonlar genellikle büyük (en az bir lezyonun çapı genellikle 1 cm'den büyüktür) ve çok sayıda olup, hemen daima iki taraflıdır, dağılım yerleri oldukça farklı ve asimetriktir (Resim 4) (15, 26, 27).

Tablo 1. ADEM tanı kriterleri

Akut başlangıçlı ensefalopati (bozulmuş bilinç (laterji, koma) > 24 saat) ve nörolojik semptomlar (nöbetler, motor defisit, ataksi, kraniyal sinir anormalliği, konuşma bozukluklar)
Açıklanamayan nörolojik hastalık öyküsü veya eski demiyelinizan atağına düşündürecek epizod olmaması
MRG'de, ağırlıklı olarak T_2 ağırlıklı sekanslarda beyaz cevheri etkileyen bir veya birden fazla lezyonun varlığı ve eski demiyelinizasyona ait kanıtı olmaması (T_1 ağırlıklı sekanslarda "kara delikler")
Klinik durumu açıklayabilecek başka etiyoloji olmaması



Resim 4. Beyin FLAİR MRG. Solda; ADEM'i düşündüren yaygın beyaz cevher lezyonları. Sağda; ADEM'i düşündüren multifokal beyaz cevher lezyonları

Bazı vakalarda, ilk klinik sendromun başlangıcında MS'i ayırt etmek zor olabilir. Yakın klinik ve radyografik takip gerekebilir. MS

geliştirme riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda, immünomodülatör tedaviye erken başlanması gerekebilir. ADEM tipik olarak 2-4 hafta süren, monofazik bir hastalık olup aktif faz üç aydan fazla sürmez. Hastalığın başlangıcından üç ay sonra veya steroid tedavisi tamamlandıktan bir ay sonra yeni bir ADEM olayı meydana gelmesi rekküren ADEM (SSS'de yeni alanların tuıtulumu olmadan ilk semptomların tekrarlaması) yada multifazik ADEM (SSS'nin yeni anatomik alanlarını içeren yeni olay) olarak tanımlanmıştır. Rekküren ve multifazik ADEM'in ayrı hastalık olup olmadığı tartışma konusudur. 2013 yılında Uluslararası Pediatri Multipl Skleroz Çalışma Grubu (IPMSSG) pediatrik popülasyonda ADEM kriterleri yanınlamış olup çok nadir olması nedeni ile rekkuren kategorisi kaldırılmış ve yerini multifazik ADEM (MDEM) almıştır. Bunun aksine erişkin ADEM vakalarında tekrarlayan nöroradyolojik semptomlar %35'e kadar çıkabilir. Nüksler genellikle ilk ataktan sonraki ilk iki yıl içinde ortaya çıkmaktadır (15, 26-29).

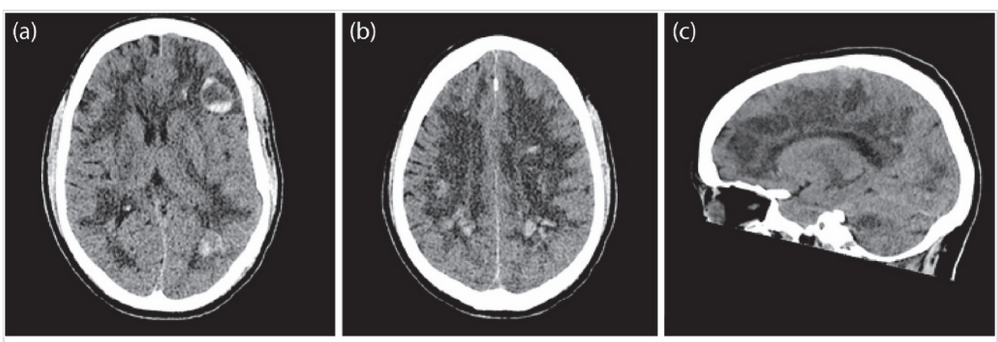
Hastalara bulaşıcı bir hastalık süreci ekarte edilene kadar ampirik antibakteriyel ve antiviral tedavi hastalık başlanmalıdır. ADEM tanısı konan hastalara 3-7 gün yüksek doz intravenöz metilprednizolon (IVMP) (20-30 mg/kg/gün, maksimum doz 1 gr/gün) başlanır. Klinik bulguların gerilemesine bağlı olarak bu tedavinin ardından 1-2 hafta boyunca oral prednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda başlanıp, 2-6 haftada giderek azalan dozlarda devam edilebilir. Kortikosteroide yanıt vermeyen olgularda intravenöz immunoglobulin (IVIG) (2 ila 5 güne bölünmüş 2gr/kg total doz) diğer bir tedavi seçeneği olup şiddetli veya yaşamı tehdit eden ADEM vakaları için kurtarma tedavisi olarak plazmaferez (gün aşırı 5-7 kez) erken düşünülebilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, klinik tabloyu kötüleştiren intrakraniyal hipertansiyon ve herniasyon sendromu gelişen ADEM hastaları için nadiren de olsa dekompresif kraniektomi hayat kurtarıcı bir önlem olarak bildirilmiştir. Birkaç olgu raporunda kortikosteroide yanıt vermeyen olgularda siklofosfamid kullanımı bildirilmiştir. ADEM tipik olarak monofazik bir hastalık olduğundan, genellikle uzun süreli tedavi gerektirmez. Rekküren ve multifazik ADEM olguları için uzun vadeli spesifik tedavi önerileri yoktur (29-31).

Hastaların çoğunda, koma veya uzun süreli intrakraniyal hipertansiyondan sonra bile nörolojik sakatlık minimaldir veya hiç yoktur. Mortalite %10 ila %30 arasında değişmekte olup, ölümlerin çoğu solunum yetmezliği, pnömoni, sepsis ve dirençli intrakraniyal hipertansiyona bağlanmıştır. Yetişkin başlangıçlı ADEM nadir olsa da prognoz daha kötüdür. Daha uzun hastanede kalış süresi, daha uzun yoğu bakım yatışı, daha yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (15). Şiddetli bilinç bozukluğu, nöbet veya ateş ve ense sertliği gibi ensefalit semptomları nedeniyle yoğun bakıma yatırılan, yeni bulaşıcı hastalık veya aşılama öyküsü olan hastaların ayırıcı tanısında nadir görünen bir hastalık olsa da ADEM akla gelmelidir. ADEM'in yönetimi için kanıta dayalı, prospektif çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

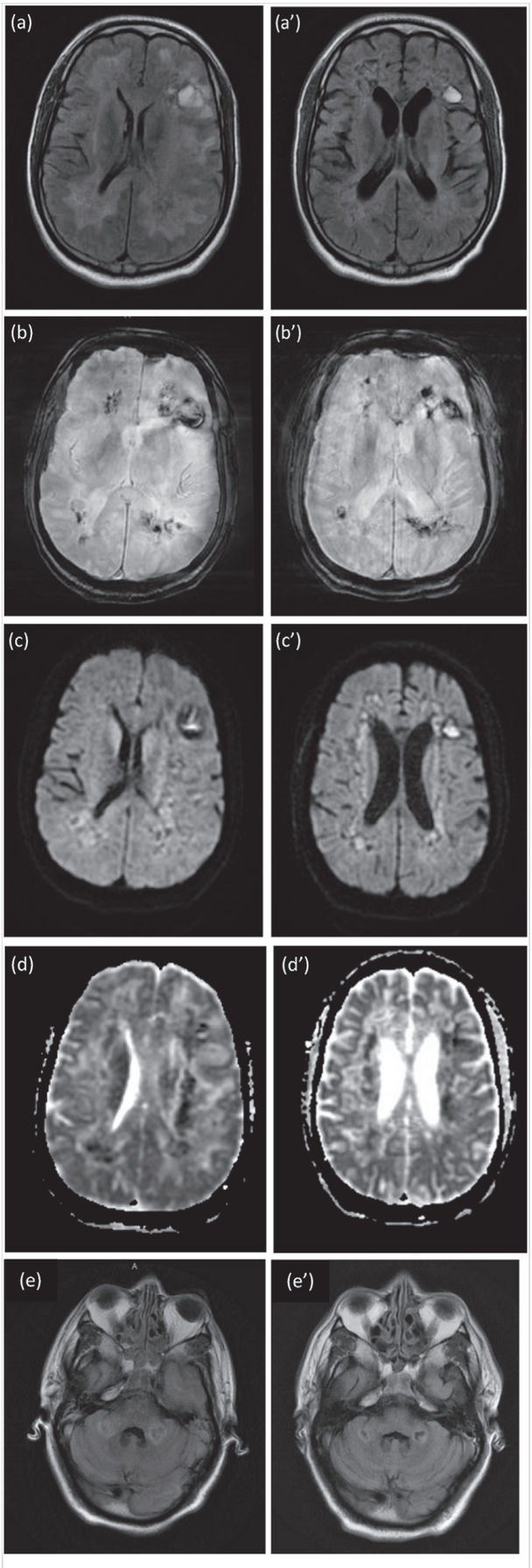
AKUT HEMORAJİK LÖKOENSEFALİT (HURST HASTALIĞI)

Akut hemorajik lökoensefalit (AHL), ilk 1941 yılında tanımlanan, serebral beyaz cevheri etkileyen nadir görülen fulminan demyelinizan bir hastalıktır. ADEM'in nadir görülen bir varyantı olup perivasküler kanama ve ödeme bağlı saatler içinde hızlı nörolojik bozulma ile karakterizedir. Genellikle öncesinde viral üst solunum yolu enfeksiyonu vardır ve ardından iki günden iki haftaya kadar ilerleyici nörolojik kötüleşme gelişir. Klinik olarak başağrısı, ateş yüksekliği, bilinç değişiklikleri, ense sertliği, meninks irritasyonu bulguları, motor ve duyu fonksiyon kayıpları, epileptik nöbet, istemsiz hareketler gibi bulgular izlenebilmektedir. Olgularda rutin periferik kan biyokimyasal tetkiklerinde ılımlı lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği tespit edilebilir. BOS açılış basınç yüksekliği, protein yüksekliği tespit edilebilirken BOS glukoz düzeyi normal sınırlardadır. Olguların BOS bakısında genellikle hiçbir enfeksiyon etkeni ya da toksin saptanamamaktadır. İntrakranial tutulum sıklıkla asimetrik, periventriküler, gri cevherin korunduğu yaygın beyaz cevher etkilenmesi şeklindedir . Olgularda EEG'de yüksek oranda anormal ve diffüz yavaşlama tespit edilebilir. Litaratürlerde genellikle fatal seyrettiği bildirilen AHL, erken tanı, immun süpresif tedavi (steroid, siklofosfamid), gerekli vakalarda plazmaferez uygulaması, kafa içi basınç artışına yönelik tedavi (Mannitol, cerrahi müdahale) ile morbidite ve mortalite azaltılabilir (15, 32-34). Aşağıda AHL tanısı alan iki farklı olgunun klinik ve radyolojik özelliklerine yer verilmiştir.

İlk olgu, 56 yaşında COVİD-19 tanısı almış olup GKS'de gerileme nedeni ile beyin BT (resim-5) ve beyin MG (resim-6) görüntülemeleri sonrasında AHL tanısı konulmuştur. Düşük GKS nedeni ile solunum desteğinden ayrılamayan hastaya 20. Günde trakeostomi açılmış, beyin cerrahisi tarafından operasyon düşünülmemiş olup AHL'ye spesifik herhangi bir tedavi verilmemiştir. Olgu, yatışının 49. Gününde GKS 7 (E4M3VT) olup, solunum sekresyonlarını kontrolü nedeniyle trakeostomili şekilde, yoğun bakımdan servise çıkarılmıştır (35).



Resim 5. Beyin BT taraması (muhtemelen ödem veya demiyelinizasyon sürecinden dolayı yaygın beyaz cevher hipodansitesi ve bazılarında sıvı kan seviyesi ile korpus kallozumu içeren çoklu iki taraflı beyaz cevherde, çoğu beyaz cevher venülleri boyunca yerleşen hemorajik odaklar)



Resim 6: Beyin MR. Sol sütun: Başlangıçtaki beyin MRG:(a) Aksiyel sıvı ile zayıflatılmış inversiyon iyileşmesi (FLAIR), (b) Duyarlı ağırlıklı görüntüleme (SWI), (c) Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), (d) Görünür Difüzyon Katsayısı (ADC) dizileri ve (e) aksiyel T_2 sıvıyla zayıflatılmış inversiyon iyileşmesi (FLAIR) içindeki serebellum tutulumunun görünümü. Sağ sütun: 60. Günde Tekrar Takip MRG'si. (a') FLAIR, (b') SWI, (c') DWI, (d') ADC sekansları ve (e') aksiyel T_2 FLAIR serebellum tutulumu görünümü.

İkinci olgu; 42 yaşında kadın hasta olup, bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonundan bir hafta sonra gelişen bilinç değişikliği, konuşmada peltekleşme ve dengesizlik yakınmaları nedeni ile yoğun bakıma yatırılmıştır. İzleminin ilk 24 saatinde hızla klinik kötüleşme gösteren hasta mekanik ventilatör desteğine alınmış. Hastaya lumbar poksiyon yapılmış ve açılış basıncı normal bulunmuş. BOS biyokimyasal bakısında, direkt bakısında, serolojik (CMV DNA PCR, HSV 1+2 DNA, JC virus DNA, EBV DNA), sitolojik ve bakteriyolojik bakısında etken saptanmamıştır. Kranial MRG T_1, FLAIR, difüzyon ağırlıklı görüntülerde, bilateral, yaygın, periventriküler hiperintens lezyonlar saptanmıştır. Kontrastlı kranial görüntülemelerde ise patolojik kontrastlanma tespit edilmemiş olup yapılan açık beyin biyopsisi kesitlerinde hemoraji alanları ve perikapiller lenfositik infiltrasyon tespit edilerek akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit tanısı konulmuştur. Olguya 10 gün süreli uygulanan yüksek doz metil prednizolon tedavisi (1 gr/gün) sonrasında klinik ve radyolojik olarak gerileme tespit edilmiştir (32).

Yakın zamanda geçirilmiş bir solunum yolu hastalığından sonra baş ağrısı, mental durum değişiklikleri, ateş ve multifokal nörolojik defisit gelişen hastalarda AHL düşünülmelidir. Tanı büyük ölçüde klinik belirtiler, BOS analizi, MRG ve BT bulguları ile konur. AHL'nin yönetimi temel olarak erken teşhis ve yoğun bakım yatışı gerektirir. Hastaların hayatta kalması, esas olarak bağışıklığın baskılanmasına ve kafa içi basıncının düşürülmesine dayanır. Erken teşhis ve immünosupresyon ve plazmaferez ile tedavi ile mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir.

NÖROMİYELİTİS OPTİKA (NMO; DEVİC SENDROMU)

NMO, merkezi sinir sisteminin demiyelinizanla seyreden, klinik olarak optik nörit, miyelit ve belirli beyin ve beyin sapı sendromları olarak kendini gösteren, otoimmun inflamatuvar bir hastalığıdır. Astrositlerin ayaksı çıkıntılarında yer alan aquaporin 4 antijenine karşı gelişen, Anti- aquaporin 4 antikor pozitifliği durumunda seropozitif, negatif olduğunda da seronegatif hastalık klinik tanıları söz konusu olur. Prevalansı 0.5-4/100000 arasında olup, 4. dekadda ve kadınlarda (K/E oranı 5:1 ila 9:1) daha sık görülmektedir. NMO hastalarında kadın cinsiyet eğilimi MS hastalarından daha fazladır. Kadın cinsiyetin bazı otoimmün hastalıklara daha yatkın olduğu bilinmektedir. Kromozomal farklılık, üreme organları ve seks hormonlarındaki farklılık self toleransın etkilenmesinde ve otoimmüniteye yatkınlıkta rol oynayabilmektedir. Bununla birlikte bu cinsiyet farkının hastalığın prognozu ve tedavi yanıtı üzerine olan etkisi tam net değildir (36, 37).

Hastaların çoğunda tekrarlama eğilimi vardır, relapsların vakaların %90'ında üç yıl içinde meydana geldiği bilinmektedir ve çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte (SLE, SS veya myastenia gravis gibi) ortaya çıkmaya eğilimlidir. Vakaların sadece %4'ü monofazik bir seyir gösterir. Optik nörit ve miyelit aynı anda veya art arda ortaya çıkabilir. MS ile klinik ve radyolojik açıdan benzerlikler gösteren NMO, uzun yıllar MS'in bir varyantı olarak kabul edilmiştir. 2004 yılında NMO IgG antikorlarının, astrosit ayak çıkıntılarında bulunan aquaporin-4 su kanalı moleküllerine karşı oluştuğu bulunmuş ve böylece MS'den farklılığı kanıtlanmıştır. NMO-IgG seropozitifliği NMO için %76 duyarlı ve %94 spesifiktir. Üçten fazla uzunlamasına yaygın kord lezyonu, MS için tanısal olmayan beyin MRG'si veya NMO-IgG seropozitifliğinden en az ikisinin varlığında

duyarlılık %99'a ve spesifite %90'a çıkmaktadır. Optik sinir hasarına bağlı görme bozukluğu ve spinal kord lezyonlarına bağlı nöropatiler ana semptomlardır. Optik nörit, tek taraflı veya çift taraflı olabilir. Görme kaybı ile birlikte gözün arkasında ağrı görülür. Yinelenen ataklarla birlikte retina liflerinde incelme meydana gelir. Miyelitte genellikle servikal ve dorsal omurilik bölümleri etkilenir. Üç ve daha fazla vertebral bölümü etkileyen transvers miyelit gözlemlenir. Tetrapleji veya parapleji, simetrik duyu tutulumu, sfinkter disfonksiyonu, spazmlar ve ağrı görülen semptomlardandır. Miyelit ataklarında nadir de olsa bulantı, kusma, hıçkırık ve yoğun bakım yatışı ile ventilatör desteği gerektirecek solunum yetmezliği gibi semptomlar görülebilir (36-39) .

Çalışmalar aquaporin-4 antikorunun hastaların %20-30'unda bulunmayabileceğini göstermiştir. Son yirmi yılda aquaporin-4 antikoru için seronegatif olan hastalarda Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein (MOG) antikorunun saptanmasıyla NMO Spektrum Bozuklukları (NMOSD) terimi gündeme gelmiştir. Aquaporin-4 antikoru pozitif NMOSD artık bir immün astrositopati olarak kabul edilmektedir. MOG antikoru ile ilişkili hastalığın astrositlerden ziyade miyelini hedef aldığı ve farklı klinik ve radyolojik özelliklere sahip bir NMOSD sendromuna yol açtığı bilinmektedir. Son çalışmalarda, klinik olarak NMOSD olarak teşhis edilen vakalar; AQP4-antikor-seropozitif otoimmün astrositopatik hastalık, miyelin MOG antikor-seropozitif inflamatuar demiyelinizan hastalık ve çift(AQP4 ve MOG antikorları)-seronegatif hastalık olarak tanımlanmaktadır. Çift-seronegatif hastalığın spesifik sınıflandırması için daha fazla klinik ve laboratuvar araştırması gerekmektedir. NMOSD'da optik sinir ve spinal korda ek olarak, dorsal medullanın area postrema kısmı, beyin sapı, diensefalon ve bazı tipik beyin bölgeleri de (periependimal, korpus kallozum, iç kapsül ve subkortikal beyaz madde) etkilenir. Klinik olarak bulantı ve kusma veya hıçkırık olarak ortaya çıkan ve MRG'de medüller lezyonlarla ilişkili olan area postrema sendromu vakaların %16 ila 43'ünde bildirilmiştir. Beyin sapı tutulumuna bağlı okulomotor disfonksiyon veya diğer kraniyal sinir felçleri görülebilir. Ayrıca akut nörojenik solunum yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Beyin sapı tutulumunun bildirilen diğer belirtileri arasında işitme kaybı, vertigo, fasial paralizi, trigeminal nevralji ve nörolojik kökenli kaşıntı yer alır. NMOSD-'de semptomatik narkolepsi, hipotermi, bradikardi ve hipotansiyon olarak kendini gösteren diensefalik sendrom bildirilmiştir. Nadiren ensefalopati, fulminan serebral demiyelinizasyon, posterior geri dönüşümlü lökoensefalopati şeklinde nadir belirtiler de görülebilir (36, 39, 40).

Anti-MOG pozitifliğinin bu şekildeki klinik tablolarla ilişkisi ve prognostik önemi her geçen gün daha da ilgi çeken bir durum haline gelmektedir. Anti-MOG pozitifliğinin tanı, tedavi, hasta takibi ve prognoz açısından klinik yeri tam olarak belirlenememiştir. Anti MOG pozitifliği ile giden ve MOGAD olarak tanımlanan tabloda kadın/erkek oranı 1/1 gibi olup çocuklarda yetişkinlere göre daha yaygındır. Klinik belirtiler AQP4-antikor hastalığınınkilerle örtüşmekle birlikte farklılıklar vardır. Optik nörit ve miyelitin yanı sıra klinik fenotipleri arasında akut veya multifazik dissemine ensefalomiyelit (ADEM/MDEM), beyin sapı ve serebral kortikal ensefalit ve kraniyal sinir tutulumu da yer alır. Anti-MOG pozitif hastalarda ileri klinik başlangıç yaş, klinik başlangıçtaki yüksek EDSS değeri, spinal kord tutulumu ve atak sayısının fazlalığının olumsuz birer prognostik faktör olabileceği söylenebilir (37, 40).

NMOSD'nin değerlendirilmesinde; beyin, orbita, spinal MRG-'si, serum AQP4 antikoru ve MOG antikoru ve BOS analizi kullanılır. NMOSD vakalarında BOS'da, 6-380 hücre/µl (medyan 19 hücre/µl) aralığında hafif pleositoz saptanabilir. Beyaz hücre sayısı hastaların %13 ila 35'inde >50 hücre/µl olup baskın hücre tipinin lenfositler olduğu, ardından monositler ve nötrofiller olduğu bildirilmiştir. Hastaların yarısında genellikle 50-100 mg/dl aralığında protein yüksekliği de görülebilir. Oligoklonal bantlar genellikle negatif olup hastaların %20'sinden daha azında bildirilmiştir. Yüksek BOS albümin/serum albümin oranı %48 oranında görülür (39). Anti-MOG pozitif klinik tablolar, NMOSD içerisinde özellikle optik nörit veya miyelit kliniği ile seyretmekte ve anti-NMO'su negatif olan hastalarda tanıya yardımcı olabilmektedir. NMOSD dışında multipl skleroz, immün ensefalopati ve ADEM gibi immün santral sinir sistemi hastalıklarında da daha nadir olarak pozitif olabilmektedir.

Sarkoidoz, vaskülit, HIV veya sifiliz gibi enfeksiyonlar ve paraneoplastik durumlar NMOSD'yi taklit edebilir ve klinik tipik NMOSD değilse dışlanması gerekir. Dışlanması gereken diğer hastalıklar arasında; MS, küçük damar hastalığı, nöro-Behçet hastalığı, CADASIL, Susac sendromu, adrenolökodistrofi, CLIPPERS, migren, omurilik lezyonları için B12 eksikliği ve bakır eksikliği, HTLV ile ilişkili miyelopati, spinal kord enfarktüsü, dural AV fistül bulunur (41).

2015 yılında uluslararası bir panel tarafından yayınlanan tanı kriterlerinde **AQP4 IgG antikoru pozitif olan** hastalar için en az bir temel klinik olması ve diğer hastalıkların dışlanması kabul edilmiştir (42).

Temel klinik özellikler;

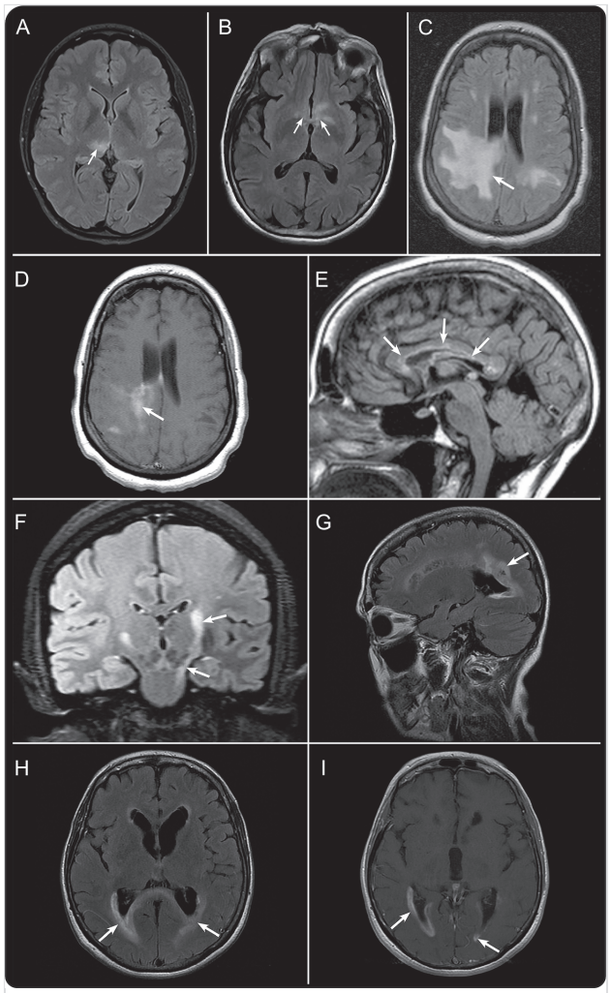
- Akut miyelit
- Optik nörit
- Area postrema sendromu (Açıklanamayan aşırı hıçkırık, bulantı ve kusma atakları)
- Akut beyin sapı sendromu
- Semptomatik narkolepsi ya da akut diensefalik klinik sendrom –MRI'da NMOSD'a özgü tipik diensefalik lezyonlar (Resim 7)
- Semptomatik serebral sendrom-NMOSD'a özgü tipik serebral lezyonlar (Resim 7)

AQP4 Ig G antikoru negatif saptanan veya bilinemeyen NMOSD hastaları için tanı kriterleri:

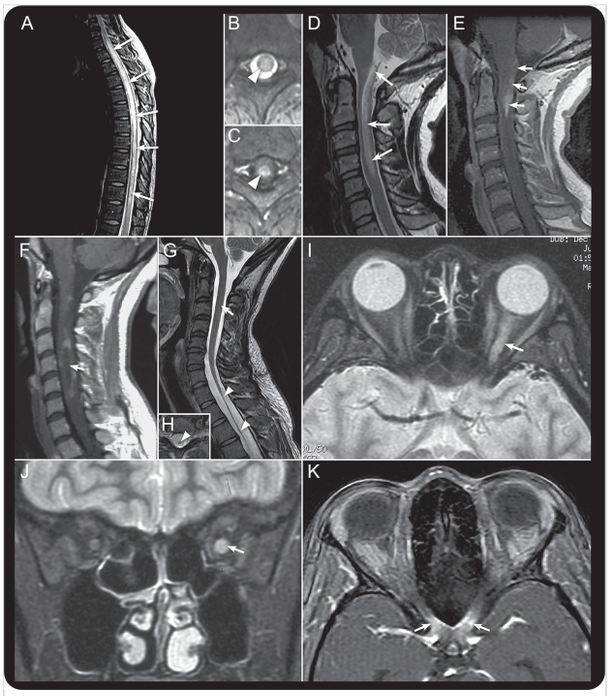
- En az iki temel klinik tablonun bir veya daha fazla atak sonucu gelişmesi ve aşağıdaki kriterlerin hepsini karşılaması:
    - En az bir temel klinik tablonun optik nörit, longitudinal uzanım gösteren transvers miyelit veya area postrema sendromu olması
    - Mekanda yayılım göstermesi (İlki veya daha fazla temel klinik tutulumun olması)
    - Ek MR özelliklerini karşılaması
- Diğer olası tanıların dışlanması
- AQP4 Ig G antikorunun negatif saptanması yada testin yapılamaması

AQP4 antikoru negatif olan hastalar için ek MR kriterleri ise şunlardır:

- **Optik nörit için:** Beyin MR'ının normal olması veya nonspesifik ak madde lezyonlarının görülmesi veya optik sinirin 1/2 'sinden uzun T_2 lezyonu veya gadolinyum tutan lezyon (Resim 8)
- **Akut miyelit için:** Spinal lezyonun ≥3 vertebral segment uzunluğunda olması veya spinal kordda ≥3 vertebral segment boyunca atrofi izlenmesi (Resim 8)
- **Area postrema sendromu için:** Dorsal medulla/area postrema lezyonunun görülmesi (Resim 9)
- **Akut beyin sapı sendromu için:** Periependimal beyin sapı lezyonunun görülmesi (Resim 9)

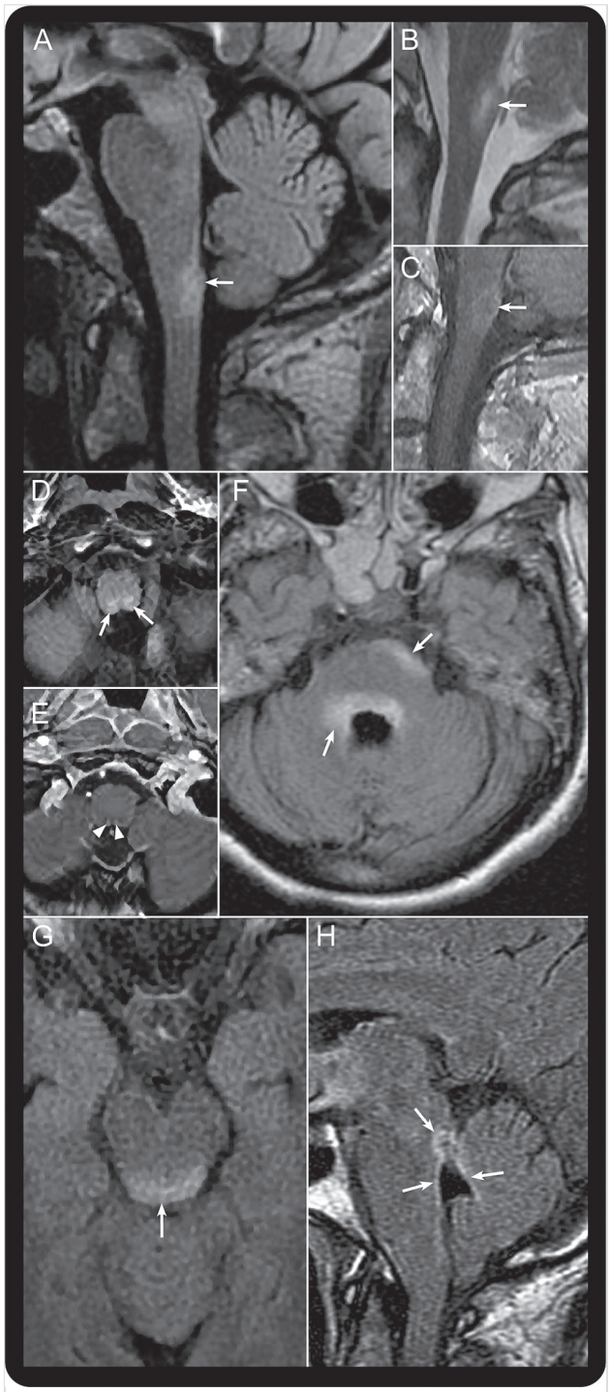


Resim 7. NMOSD'da çeşitli diensefalik ve serebral lezyonlar.; **A)** FLAIR MRG; sağ talamus lezyonu; **B)** FLAIR MRG; hipotalamus lezyonu.; **C)** FLAIR MRG; geniş subkortikal beyaz cevher lezyonu.; **D)** T_1 ağırlıklı MRG; gadolinyum uygulamasından sonra.; **E)** Sagital FLAIR MRG; kronik geniş ve lineer korpus kallozum lezyonları.; **F)** Koronal FLAIR MRG; beyin sapı ve ponsa kadar uzanan kortikospinal yolun tutulumu**.** ; **G) S**agital FLAIR MRG; akut periependimal serebral lezyonlar; **H)** Aksiyel FLAIR MRG; akut periependimal serebral lezyonlar; **I)** Gadolinyumlu aksiyel T_1 ağırlıklı MRG; akut periependimal serebral lezyonlar



Resim 8. NMOSD'da omurilik ve optik sinir MRG

- Sagital T_2 ağırlıklı MRG; torasik omuriliğin çoğunu tutan tipik bir transvers miyelit lezyonu
- Aksiyal T_2 ağırlıklı MRG; santral kord tutulumu
- Aksiyal T_1 ağırlıklı MRG; gadolinyum tutulumu
- Sagital T_2 ağırlıklı MRG ; medullaya uzana servikal miyelit
- Sagital T_1 ağırlıklı MRG; gadolinyum tutulumu
- Sagital T_1 ağırlıklı MRG; akut tranvers miyelit lezyonu, hipointens bölgeyi çevreleyen gadolinyum tutulumu
- Sagital T_2 ağırlıklı MRG; kronik tranvers miyelitteki spinal kord atrofisi
- Aksiyel T_2 ağırlıklı MRG; kronik tranvers miyelitteki spinal kord atrofisi
- Aksiyal yağ baskılı T_2 ağırlıklı MRG; sol optik sinirin özellikle de arka kısmı boyunca artan sinyal
- Koronal yağ baskılı T_2 ağırlıklı MRG; sol optik sinirdeki artmış sinyal
- Aksiyal T_1 ağırlıklı MRG; optik kiazmada gadolinyum tutulumu



Resim 9. NMOSD'da dorsal medulla, area postrema ve diğer beyin sapı lezyonları; A) Sagital FLAIR MRG; dorsal medullada lezyon; B) Sagital T2 ağırlıklı MRG; area postrema klinik sendromla ilişkili akut lezyon; C) Sagital gadolinyumlu T1 ağırlıklı MRG; area postremadaki akut lezyon; D) Aksiyel FLAIR MRG; akut area postrema klinik sendromu olan bir hastada dorsal medulla tutulumu; E) Aksiyel gadolinyumlu T1 ağırlıklı MRG; akut area postrema klinik sendromu olan bir hastada dorsal medulla tutulumu; F) Aksiyel FLAIR MRG; ponsdaki periependimal lezyonlar; G) Aksiyel FLAIR MRG; dorsal orta beyindeki periependimal lezyon; H) Sagital FLAIR MRG; dördüncü ventrikül; çevreleyen periependimal lezyon;

Tanı kriterlerin geliştirilmesiyle, daha iyi bir uzun vadeli prognoz için etkili bir immünosupresyonun derhal başlatılabilmesi için tanıyı daha erken bir aşamada yapmak mümkündür. Optik nörit körlüğe neden olabileceğinden ve miyelit hastanın günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme kabiliyetini önemli ölçüde azaltabileceğinden, tedaviye hızlı bir şekilde başlanmalıdır. NMO spektrum bozukluklarına bağlı olarak akciğerlerinde geçici interstisyel değişiklikler olan ve kronik solunum yetmezliği gelişen vakalar bildirilmiştir. Atakta immünsüpresif tedavi ve belirlenmiş spesifik vakalarda uzun süreli tedavi, sekel ve nükslerin önlenmesi için esastır. Tedavi şemasında akut atak tedavisi, rehabilitasyon, tedavi komplikasyonlarının önlenmesi yer almaktadır. Pulse metil prednizolone, steroid idame tedavisi, azatiopürin, steroid ile beraber azatiopürin kombinasyonu, siklofosfamid, ritüksimab, metotreksat ve mikofenalat diğer tedavi seçenekleridir. Buna göre pulse steroid tedavisi atak tedavisinde ilk basamakta yer almaktadır ve genel olarak 3-5 gün IVMP 1000 mg/gün dozunda kullanılmaktadır. Genellikle bunu takiben erken nüksü önlemek için oral kortikosteroid verilmesi önerilmektedir. Özellikle AQP4 antikor pozitifliği olanlar, relapsları önlemek için klinik remisyondan sonra uzun bir süre tedavi edilmelidir. Ciddi ataklarda kortikosteroidler atağı durdurmada yetersiz kalabilmekte, özellikle beyin sapına uzanan miyelit atakları olan ve pulse steroide yanıtsız vakalarda 4 ila 8 kez plazma değişiminin uygulanmasının uygun olacağı düşünülmektedir. Nükslerin tedavisi için plazmaferez zorunlu kabul edilir. Erken plazmaferez, ilk atakta neredeyse tam iyileşme ile ilişkilidir. Nüks durumunda IVMP ve plazmaferez kombinasyonun zamanında uygulanması tedavi başarısını arttırmaktadır. İmmünoadsorbsiyon plazmaferezin hızlı uygulanması gerekliliği nedeniyle travma öyküsü olmayan, solunum yetmezliği ve ekstremitelerde güçsüzlük ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. İmmünoadsorbsiyon plazmaferez ile Anti-AQP4 antikorunun uzaklaştırılarak solunum kaslarını etkileyen sinirlerin iyileşmesi mümkündür (39, 43, 44)

Tekrarlayan tipte NMOSD hastalarına, ilerleyici sakatlık ve ölümleri önlemek için koruyucu/idame tedavi başlanmalıdır. Uzun miyeliti olup AQP4 antikoru pozitif saptanan hastalarda tekrarlama riski yüksek olduğu için bu hastalara tedavinin hemen başlatılması önerilmektedir. Koruyucu tedavinin süresi konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, AQP4 IgG seropozitif ve tranvers myelit ile başvuran hastalarda beş yıllık idame tedavisi önerilmektedir. Bununla birlikte, birçok uzman, 5 yıl sonra bile nüksün ortaya çıkabileceği gerçeği göz önüne alındığında, idame tedavisinin yaşam boyu sürdürülmesi gerektiğine inanmaktadır. İdame tedavisinde kullanılan çeşitli ajanlar arasında azatioprin (AZA), Mikofenolat Mofetil (MMF) ve daha az yaygın olarak Metotreksat, Siklofosfamid ve Rituximab (RTX) bulunur. RTX, nüks oranlarını azaltmada AZA/MMF den daha etkilidir. Monoklonal antikor olan Ekulizumab, AQP4-IgG seropozitif hastalarda nüks oranını azaltmada oldukça etkili bulunmuştur. Inebilizumab, Satralizumab, Tocilizumab, Aquaporumab gibi monoklonal antikor tedavilerinin küçük çaplı çalışmalarda etkili oldukları gösterilmiş olup gelecekte umut verici terapötik ajanlar olabilir. Kök hücre tedavilerin etkinliği hala araştırılmakta olup bir pilot çalışmada kemik iliği kaynaklı otolog mezenkimal kök hücre tedavisinin iki yıla kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (39, 45). Aquaporin-4 seropozitif NMOSD hastalığı için daha yeni terapötik ajanlar umut verici olup sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle seronegatif hastalığın tedavisinde zorluklar devam etmektedir. MOGAD'da ilk ataktan sonra hastalarda %30-80 relaps olup ciddi sakatlığa sebep olabilir ve uzun süreli immünomodülatör tedavilerin etkili olduğu ile ilişkili çalışmalar yetersizdir. Daha yüksek antikor seviyelerinin ve kalıcı seropozitifliğin, daha yüksek nüks oranı ve artan sakatlık riski ile ilişkili bulunmuştur. MOGAD ataklarını önlemeye yönelik terapötik stratejiler arasında; oral kortikosteroidler RTX, AZA, MTX, MMF gibi standart immünomodülatör ve immünosupresif tedavileri ve tekrarlanan IVIG uygulaması yer alır. Yapılan bir çalışmada RTX'ın, MOGAD'da nüks oranlarını azalttığı gösterilmiş olup daha fazla prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine yapılan başka bir retrospektif çalışmada immünsupresan tedavi (AZA, MMF, RTX) başlatı-

lan hastalarda, tedavi edilmeyen hastalara kıyasla daha düşük relaps oranı, daha az sakatlık drumu saptanmışken diğer immünosupresanlarla(metotreksat/mitoksantron/siklofosfamid) aynı etki saptanmamıştır. MOGAD'ın akut ve idame immünoterapisi için kanıta dayalı kılavuz yoktur. Çalışmalar, daha yüksek antikor seviyelerinin ve kalıcı seropozitifliğin, daha yüksek nüks oranı ve artan sakatlık riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Çift seronegatif NMOSD'nin klinik ve immünopatolojik özelliklerini ortaya çıkaracak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İzole/rekürren optik nörit ve miyelit klinik tablosu olup MS için atipik radyolojik ve demografik özellikleri olan hastalarda NMOSD araştırılmalıdır. Tanı kriterlerin geliştirilmesiyle, daha iyi bir uzun vadeli prognoz için etkili bir immünosupresyonun derhal başlatılabilmek amacıyla tanıyı daha erken bir aşamada yapmak mümkündür.

Bir olgu raporundan; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) olan 74 yaşında erkek hasta pnömoni nedeni ile yatırılmış ve yatışının 6. Gününde her iki alt ekstremitede güçsüzlük, ağrı ve hipoestezi gelişmiştir. Muayenede her iki alt ekstremitede güçsüzlük ve T3 dermatomunda ağrı tespit edilmiş olup acil yapılan Spinal MRG'de omuriliğin santralinde C1'den $T_1$2'ye kadar yüksek sinyalli lezyonlar saptanmıştır (Resim 10) . Hastanın klinik semptomlarına ve üçten fazla spinal seviyede lezyon varlığına dayanarak NMO'dan şüphelenilen hastaya yatışının 2. ve 5. Günleri arasında pulse steroid tedavisi (metilprednizolon 1000 mg/gün), 3. gününde immünoadsorbsiyon plazmaferezi başlatılmıştır. Yatışının 5. gününde nazal yüksek akım oksijen tedavisine başlanmasına rağmen solunum sıkıntısı kötüleşmesi nedeniyle entübe edilerek. 7. ve 10. gününde 2. ve 3. immünoadsorbsiyon plazmaferezi yapılmıştır. Solunum sıkıntısı düzelen hasta yatışının 13. gününde ekstübe edilmiştir. Dördüncü ve beşinci immünoadsorpsiyon plazmaferez 15 ve 18. günlerinde yapılmış olup pulse steroid tedavisi 16. ve 18.günler arasında tekrar uygulanmıştır. Anti-AQP4 antikoru pozitif çıkan hastanın NMO tanısı doğrulanmıştır. Yatışının 20. gününde servise çıkarılmış, tekrarlamaması için oral steroid tedavisine başlanmış olup oradan da alt ekstremitedeki güçsüzlük nedeni ile rehabilitasyon merkezine gönderilmiştir (38).

Resim 10: T_2 ağırlıklı spinal manyetik rezonans görüntüsü (sagital)
Servikal omurilikten torasik omuriliğe kadar yüksek sinyalli alanlar (3'ten fazla vertebral segmenti etkileyen spinal lezyon varlığı)

SEREBRAL VASKÜLİT

SSS vasküliti nadir olmasına rağmen önemli nörolojik işlev bozukluğuna neden olabilir. Klinik belirtilerinin oldukça değişkenlik göstermesinden dolayı YBÜ'de tanı koymak zor olabilir. SSS, birçok sistemik vaskülit formunun ortak bir hedef organıdır ve nadiren de vaskülitin tek hedefi (SSS'nin primer vaskiliti) olabilir. Cidi baş ağrısına, geçici iskemik ataklara, inmeye, dirençli nöbetlere, ciddi bilişsel bozukluklardan ölüme kadar ilerleyen yıkıcı, enflamatuvar bir duruma neden olabilir. Merkezi ve periferik sinir sistemi vasküliti belirtileri olan romatizmal hastalıklar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (46, 47);

1. Bağ dokusu hastalıkları; sistemik lupus eritematöz, sklerooderma, romatoid artrit, Sjögren sendromu, mix bağ dokusu hastalıkları ve Behçet hastalığı.
2. Sistemik nekrotizan vaskülit; poliarteritisnodosa, Churg-Strauss sendromu, mikroskobik polianjit, Kawasaki hastalığı.
3. Sistemik granülomatöz vaskülit: Wegener granülomatozu, lenfomatoid granülomatoz ve ölümcül orta hat granülomu.

Daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, beyin MRG veya BT' de fokal veya çoklu lezyon saptanan genç kadın hastalarda otoimmün kaynaklı bir serebral vaskülitten şüphenilmeli, erken tanı ve tedavide geçikilmemelidir.

NÖRO-BEHÇET HASTALIĞI (NBH)

Behçet hastalığı (BH), küçük ve büyük damarları tutan, hem venleri hem de arterleri etkileyen, idiopatik, otoimmun multisistemik bir vaskülit hastalığıdır. Klasik sendrom, tekrarlayan oral aft (ana ve en çok tekrarlayan semptomlar), genital ülserler, değişken deri lezyonları, artrit, üveit ve tromboflebit ile karakterizedir. Behçet hastalığı tanısı için oral afta ek olarak genital ülser, göz bulguları, deri lezyonları veya paterji testi pozitifliği durumlarından en az ikisinin varlığı gereklidir (Tablo 2). 2014 yılında yeni tanı kriteri önerilmiştir (Tablo 3). Bildirilen diğer semptomlar; pulmoner, gastrointestinal, ürogenital, kardiak, vasküler ve nörolojik tutulum ile ilgilidir (48, 49).

Tablo 2. BH tanı kriterleri

Kriterler	Gerekli Özellikler
Rekürren oral ülserler	Aftöz (idiopatik) ülser, hasta veya hekim tarafından görülen, yılda en az 3 epizod
Ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi:	
Rekürren genital ülser	Aftöz ülser veya skar
Göz bulguları	Anterior veya posteror üveit veya retinal vaskülit (göz uzmanınca belirtilmiş)
Deri lezyonları	Erythema nodosum-benzeri lezyonlar; papülopüstülar cilt lezyonları veya karakteristik akneiform nodüllerle birlikte psödofolikulit
Paterji testi	Doktor tarafından 24 ila 48 saat arasında yorumlanmış

Tablo 3. Uluslararası BH kriterleri (≥ 4 puan kesin BH tanısı konulur.)

Semptom/bulgu	puan
Göz bulguları	2
Genital ülser	2
Oral ülser	2
Deri lezyonları	1
Nörolojik belirtiler	1
Vasküler belirtiler	1
Paterji testi(isteğe bağlı)	1

BH olan bir hastada nörolojik semptom ve/veya bulguların varlığı Nöro-Behçet hastalığı (NBH) olarak tanımlanmıştır. BH hastalarında görülen nörolojik semptom ve bulguların hepsi NBH'ye bağlı olmayıp inme veya migren gibi primer nörolojik rahatsızlıklar veya sekonder enfeksiyonlar veya malignite gibi durumlarla da ilişkili olabilir. BH hastaları arasında NBH sıklığı yaklaşık %5-10'dur (49, 50). NBH'nın ortaya çıkma yaşı 20-40 yaşları olup genel popülasyonda hem hastalık hem de nörolojik tutulum erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Nörolojik semptomların BH tanısı sonrası ortalama 3 ile 6 yıl arası bir sürede ortaya çıktığı, buna karşılık nörolojik komplikasyonların vakaların %3 ile %33'ünde ilk tutulum olabileceği gösterilmiştir (51).

Behçet hastalığında nörolojik tutulumda ana hedef merkezi sinir sistemi olup, parankimal veya parankimal olmayan alt tiplere ayrılır. Parankimal tip daha yaygın olup (%70-80) lezyonlar beyin sapı, serebral hemisfer, spinal kord tutulumu veya meningoensefalit şeklinde görülebilirken, non-parankimal lezyonlar ise çoğunlukla büyük kan damarları tutulumu şeklinde olup SVT, serebral damarlarda stenoz, anevrizma ve/veya diseksiyon şeklinde şeklinde ortaya çıkabilir. Parankimal tipte, lezyonun yerine bağlı baş ağrısı, çoklu kranial sinir tutulumları, serebellar disfonksiyon, ensefelopati, myelopati, beyaz cevher hastalığı, tümör benzeri lezyon en sık görülen klinik tablolardır. Parankimal olmayan NBH'de intrakraniyal hipertansiyona bağlı baş ağrısı ve bilateral görme bozukluğu sık görülen semptomlardır. Konfüzyon, halsizlik, baş dönmesi ve epileptik nöbetler de oluşabilir. Vertebral arter diseksiyona ve orta serebral arter tıkanıklığına da sebep olabilir. Parankimal olmayan tutulum genellikle monofaziktir ve parankimal formlardan daha azdır ve NBH'li hastaların %13-23'ünde görülür. SVT ve arteriyel NBH nadiren nüks eder. NBH, daha nadiren nöropsikiyatrik Behçet sendromu, akut meningial sendrom, beyin tümörüne benzer tutulum, optik nöropati veya periferik nöropati, mononöropati multipleks, myopati ve myozit gibi farklı klinik tablolar şeklinde de görülebilmektedir. Eşzamanlı parankimal ve parankimal olmayan tutulum nadirdir. Parankimal NBH, akut veya subakut başlangıçlı ve monofazik, tekrarlayan-düzelen (relapsing-remitting) veya kronik ilerleyici bir seyir gösterebilir. Hastalar başlangıçta kronik bir seyir gösterebilir veya birkaç ataktan sonra kronikleşebilir (48-54). Polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerin perivasküler infiltrasyonu histopatolojik olarak genelde görülmektedir. Genetik faktörler hastalığın gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Birçok araştırma HLA-B51/B5 taşıyıcılarının hastalığı geçirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Literatürden elde edilen veriler, HLA B5 genotipinin BH'li hastaların %40-65'inde görüldüğünü göstermiştir. NBH'li hastalarda HLA-B51/B5 prevalansı, BH olan ve nörolojik belirtileri olmayan hastalarda bulunandan farklı değildir. HLA-B51 aleli, klinik şüphesi yüksek hastalarda destekleyici kanıt olarak kontrol edilebilir. Tümör nekrotik faktör-alfa (TNFa), interferon-gama (IFNɣ), interlökin-1 (IL1β), interlökin-6 (IL6), interlökin-8 (IL8) gibi proinflamatuar sitokinler serumda yüksek saptanabilir ancak spesifik değildir. Parankimal NBH'de BOS'da genellikle pleositoz, artmış protein ve normal glukoz saptanır. Oligoklonal bantlar genellikle negatiftir. SVT'de BOS basıncı artar ancak içerik genellikle normaldir. NBH tanısını koymak için altın standart radyolojik inceleme manyetik rezonans görüntülemedir. Parankimal NBH'de MRG, lezyonların doğası, oluşum zamanları, yeri ve yayılımı hakkında bilgi verir. MRG akut, subkut veya kronik beyin değişiklikleri arasında ayrım yapabilir. Akut lezyonlar T_1 ağırlıklı görüntülerde hipointens yada izointens, T_2 ve FLAIR görüntülerde hiper-intens ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintenstir. Akut parankimal NBH'de beyin MRG'deki ağırlıklı olarak tek taraflı olan mezodiensefalik lezyonlar (talamustan ortabeyine kadar uzanan) NBH için tipiktir. Kronik NBH'de beyin MRG'sinde beyin veya beyin sapı atrofisi ve/veya kara delikler vardır. Akut veya subakut miyelopatilerde spinal MRG'de çoğunlukla servikal ve torasik segmentlerde bitişik olmayan multifokal lezyonlar, kronik hastalarda kord atrofisi görülebilir. Beyin MRG, MR venografi (MRV) ve bilgisayarlı tomografik venografi (CTV) SVT'yi teşhis etmek için kullanılabilir (49-54).

NBH için kesin bir tanı kriteri veya tek bir tanısal test olmadığı için NBH tanısında klinik şüphe ve farkındalık önemlidir. BH tanı kriterlerini karşılayan bir hastada başka bir sistemik veya nörolojik hastalık veya tedavi ile açıklanamayan nörolojik belirtilerin varlığı ile birlikte nörolojik muayene, beyin ve/veya spinal MRG, MR anjiyografi, venografi, BT ve elektrofizyolojik incelemeler (EEG,VEP,SEP) gibi görüntüleme yöntemleri ve/veya BOS incelemesi gibi yardımcı tanısal testlerde objektif anormalliklerin saptanması NBH tanısını kolaylaştırmaktadır (49, 52). NBH tanısını koymak için 2014 yılında Uluslararası Konsensüs Öneri kriterleri (International Consensus Recommendation; ICR) geliştirilmiştir (Tablo 4) (52).

Tablo 4. NBH tanısı için ICR kriterleri

Kesin NBH tanısı: Aşağıdaki 3 kriterin tamamını karşılıyorsa;

- Kesin BH tanısı
- BH'na bağlı gelişen, görüntüleme ve/veya BOS bulguları ile desteklenen nörolojik sendrom varlığı
- Nörolojik bulguların başka bir nedenle açıklanamaması

Olası NBH tanısı: Nörolojik bulguların başka bir nedenle açıklanamadığı durumda aşağıdaki 2 kriterin 1 tanesini karşılıyorsa;

- Sistemik BH özellikleri olup kesin BH tanısı konulamayan fakat NBH olarak tanımlanan nörolojik sendrom
- Kesin BH tanısı konulan fakat karakteristik olmayan nörolojik sendrom varlığı

NBH'nın optimum tedavisi için yeterli kontrollü çalışmalar yoktur. Tedavinin temel amacı semptomları kontrol etmek, hastaların yaşam kalitesini iyileştirmektir. NBH tedavisi, semptomların ciddiyetine ve diğer sistemik belirtilere bağlıdır. BH'yi tedavi etmek için kullanılan birçok ajan NBH için de kullanılmaktadır. Akut NBH tedavisinde 7-10 gün boyunca IVMP 1gr/gün verilir. Sonrasında oral steroid tedavisine geçilip nüksün şiddetine bağlı olarak 3-6 ay boyunca doz azaltılır. Steroid tedavisi beyin sapı lezyonlarında ve parankimal tipte hastaların 2/3'ünde etkili bulunmuştur. İnflamatuvar süreci kontrol altına almak, relapsların sıklığını önlemek veya azaltmak, steroid dozunu azaltmak için hastalığı modifiye edici tedaviler gerekebilir. BH'nın nörolojik etkileniminde geleneksel immünosupresif ajanlarla (azatioprin, salazopirin, siklosporin gibi) uzun süreli bir anti-inflamatuvar tedavi uygulanmaktadır. Mikofenolat mofetil, metotreksat, klorambusil ve siklofosfamid

alternatif tedavilerdir. Çalışmalarda infliximab, etanercept, tocilizumab, adalimumab gibi tümör nekroz faktörü α inhibitörlerinin yararlı etkileri gösterilmiştir. NBH'de infliximab özellikle hastalığın parankimal formlarının tedavisinde kullanılmıştır ve MRG'de parankimal lezyonların klinik düzelmesi ve gerilemesi açısından olumlu etkileri olmuştur. İnfliximab 3-5 mg/kg dozunda 0., 2. ve 6. haftalarda ve daha sonra her 6-8 haftada bir tekrarlanan şekilde uygulanmaktadır. IFNa ile tedavi, oral ve genital ülserlerin süresini ve ağrısını, göz belirtilerinin ataklarının şiddetini ve tekrarlama oranını azalttığı gösterilmiş olup parankimal nörolojik tutulumdaki yararlı rolü hala belirsizdir (49, 50, 55, 56). BH üveiti için önerilen siklosporin uygulamasının akut nörolojik atak gelişimi ile ilişkili olduğu ve bu nedenle kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (49, 52-55).

SVT durumunda antikoagülasyon tedavi uygulanması tartışma konusudur. NBH'da gelişen SVT'nin inflamatuvar süreçten kaynaklanması nedeni akut/subakut dönemde antiinflamatuvar tedavi (steroid) uygulanmalıdır. Antikoagülasyon tedavi başlanırken dikkatli olunmalıdır. Vücudun herhangi bir yerinde bulunan bir anevrizmanın yırtılmasından sonra kanama olasılığı da zararlı sonuçlar doğurabilir. Özellikle bir SVT öyküsü, aktif sistemik hastalık veya parankimal NBD öyküsü olan hastalara immunsüpresif tedavi başlanabilir. Antikoagulasyon komplike olmayan vakalarda 3-6 ay süreyle kullanılabilir. Altta yatan protrombotik durumda ömür boyu kullanılması gereklidir (52, 55).

NBH uzun süreli morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olup ciddi bir tablodur. Akut veya kronik ilerleyici NBH'nin doğru tanısı için BH tanısının doğrulanması zorunludur. Bu yüzden daha iyi bir sonuç elde etmek için hızlı tanı ve doğru tedavi gerekmektedir. BH olan hastaların nörolojik belirti ve bulguları dikkatle değerlendirilmelidir. NBH oldukça nadir olup genç erişkinlerde inme, MS, MSS vaskülitleri, hareket bozuklukları, intrakraniyal hipertansiyon, SVT ve diğer inflamatuar, enfektif ve demiyelinizan SSS hastalıklarının ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Akut NBH ve kronik progresif NBH tedavisi için rutin klinik uygulamalara yardımcı klinik kılavuzlar oluşturulmalıdır.

Sistemik Lupus Erimatozus (SLE)

SLE, oldukça değişken bir seyir ve prognoza sahip, birçok farklı organı etkileyen, sistemik heterojen otoimmün bir hastalıktır. Doğurkan yaştaki kadınlarda daha sık görülür. SLE'nin patogenezi karmaşıktır ve hala büyük ölçüde bilinmemektedir. SLE tanısı cilt, eklemler, böbrekler ve merkezi sinir sisteminin karakteristik klinik bulgularının yanı sıra antinükleer antikorlar (ANA) gibi serolojik parametrelere dayanır. SLE'de böbrek, kalp, eklemler, kan damarları, karaciğer, akciğerler ve sinir sistemi etkilenir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen SLE hastaları, özellikle hastalık aktivitesi yüksek olanlar yüksek mortalite riski altındadır. Pulmoner hipertansiyon, alveolar hemoraji, trombositopeni, katastrofik antifosfolipid sendromu (APS), hemolitik anemi, nötropeni, trombotik trombositopenik purpura, ateroskleroz, perikardiyal tamponad, miyokardit, kalp yetmezliği, artrit, vaskülit, adrenal yetmezlik, lupus nefriti, nöropsikiyatrik bozukluklar, pankreatit ve miyelit SLE'nin major komplikasyonlarından bazılarıdır (57, 58)(59,61).

Yoğun bakıma kabul edilen SLE hastalarında mortalite %20-30 civarındadır. Mortalitenin ana nedenleri enfeksiyon (sepsis), solunum, kardiyak, nörolojik komplikasyonlar ve metabolik asidozdur. SLE hem SSS'ni hem de periferik SS'ni etkilemektedir. Periferik SS tutulumunda; akut inflamatuar demiyelinizan poliradikülonöropati, otonomik bozukluk, mononöropati, miyastenia gravis, kraniyal nöropati, pleksopati ve polinöropati gelişebilir. Nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus (NP-SLE), SLE ile doğrudan ilişkili olup genellikle altta yatan inflamasyona, otoantikor etkisine veya vaskülopati sonrası gelişen iskemiye bağlı bir dizi nörolojik ve psikiyatrik belirtiler için kullanılan genel bir terimdir. SLE'de SSS tutulumu %17 ila %75 oranında görülmekte olup , spesifik olmayan minör semptomlardan (baş ağrısı, hafif bilişsel işlev bozukluk, depresyon, anksiyete) en şiddetli SLE belirtilerini içeren majör SSS NP-SLE'ye kadar değişen bir kliniğe yol açabilir. Standart tanı tekniklerinin olmaması nedeniyle tanı genellikle zordur. Tanı, karakteristik klinik belirtilere, SLE hastalık aktivitesine, antikor ölçümlerine, beyin omurilik sıvısı bulgularına, spesifik nörogörüntüleme bulgularına ve alternatif etiyolojilerin dışlanmasına dayanır. SSS NP-SLE'de inme, epilepsi, psikoz, transvers miyelit, organik beyin sendromu, majör bilişsel disfonksiyon, hareket bozukluklukları, aseptik menenjit görülebilir. Majör SSS NP-SLE belirtileri nadir olmakla birlikte SLE tanısından sonraki ilk yılda daha sık ortaya çıkar ve hastalığın seyrinde giderek azalır. Genel popülasyona kıyasla SLE'de mortalite üç kat daha fazla iken, NP-SLE'li hastalarda mortalitede on kata kadar çıkabilir. Bu belirtilerin zamanında tanınması ve tedavisi sonraki hastalık seyri için önemli etkilere sahip olduğundan, SLE'nin çok erken evrelerinde NP-SLE açısından hasta ayrıntılı değerlendirilmelidir. YBÜ mortalitesinin ana doğrudan nedeni enfeksiyon olup değiştirilebilir, önlenebilir ve yönetilebilir bir komplikasyon olmasından dolayı erken tanı ve tedavi ile sağkalım arttırılabilir (57-61).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), klinik uygulamada SLE hastalarında SSS belirtilerinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilir. MRG bulguları çeşitlidir ve atrofi ve hiperintens beyaz cevher lezyonları sıklıkla klinik belirtilerle zayıf korelasyon gösterir ve belirgin SSS belirti ve semptomları olmayan hastalarda da ortaya çıkabilir (62) .

SLE'nin kesin tedavisi yoktur ve yönetiminde alevlenmeyi önleme, komorbiditeleri yönetme ve hasar birikimini azaltma, hastaların yaşam kalitesini iyileştirme ve hastaların ömrünü uzatma hedeflenmelidir. Antimalaryaller, glukokortikoidler ve diğer immünosupresif ilaçlar mevcut tedaviler arasındadır. Hidroksiklorokin (HCQ), lupus hastalığı aktivitesini kontrol etmek için kullanılan en yaygın ilaçtır. Glukokortikoidler, aktif lupusun hızlı kontrolünü sağlamada birincil tedavi olarak kabul edilir. Çalışmalar, puls intravenöz metilprednizolonun orta ila şiddetli hastalık aktivitesini azalttığını göstermektedir. Oral prednizon 30 mg/gün'den daha düşük bir dozda başlanarak birkaç hafta içinde 2.5 ve 5 mg/gün doza kadar azaltılarak tedaviye eklenebilir. Puls metilprednizolon tedavisinin diğer immünosupresif ilaçlar (Azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklofosfamid, takrolimus) ve HCQ ile kombinasyonu, hızlı ve uzun süreli lupus hastalığı kontrolü sağlayabilir. Hemen hemen tüm mevcut çalışmalarda, semptomatik tedavi amaçlı kortikosteroidlerle birlikte immünosupresif tedavi kullanılmıştır. NPSLE ve SLE hastalarının dahil edildiği bir çalışmada antimalaryal tedavi alanların beyin MR görüntülemelerinde daha az beyin atrofisi saptanmıştır. NP-SLE için kesin tedaviler henüz mevcut değildir ve bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar azdır. Siklofosfamid, şiddetli NP-SLE tedavisinde etkilidir. Glukokortikoidler şiddetli SLE'de akut mortaliteyi önemli ölçüde azaltmakla birlikte uzun süreli kullanımda yan etkiler açısından (katarakt, osteoporoz, kırık ve koroner arter hastalığı) dikkatli olunmalıdır. Anifrolumab, tip I interferon reseptörü aracılığıyla tüm sinyalleri engelleyen bir antikordur ve orta ila şiddetli SLE tedavisi için lisans almıştır. Voklosporin, lupus nefriti tedavisi için onaylanmış bir kalsinörin inhibitörüdür. Biyolojik bir ajan olarak Belimumab, SLE ve lupus nefriti olan bireylerin tedavisi için onaylanmıştır. Rituksimabın SLE için yapılan klinik çalışmalarda birincil sonlanım sonuçlarına ulaşılmamasına rağmen şiddetli lupus alevlenmeleri için yaygın olarak enikasyon dışı kullanılabilir. SLE yönetiminde yeni biyolojik ve özgün terapötik yaklaşımlara ihtiyaç vardır (58, 63-65).

NP-SLE için spesifik, güvenilir ve doğrulanmış görüntüleme, laboratuvar ve klinik biyobelirteçlerin olmaması nedeniyle doğru

tanı, diğer nedenlerin dışlanmasına, multidisipliner bir ekip tarafından hastaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanır.

Sjögren sendromu

Sjögren sendromu (SS), birden fazla sistemi etkileyebilen, esas olarak tükürük ve gözyaşı bezlerinde lenfositik infiltrasyon sonucu keratokonjonktivit sicca (göz kuruluğu) ve kserostomi (ağız kuruluğu) ile karakterize kronik, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Nörolojik bozukluklar, SS'nin en yaygın ekstraglandüler belirtilerinden biridir. SS tanısı alan hastalarda nörolojik belirtilerin prevelansı %8,5 ila %70 aasında değişmektedir. Nörolojik belirtiler Sjögren sendromu teşhisinden 2-6 yıl öncesinde ortaya çıkabilir. En yaygın görülen nörolojik bulgu duyusal polinöropati (küçük lif nöropatisi, duyusal ataksi nöropatisi)dir. Mononöropati multipleks, poliradikülopati, multıple mononöropati, semptomatik disotonomi, kraniyal nöropati, miyastenia graves, otonomik nöropati diğer periferik sinir tutulumlarıdır. SSS tutulumu nispeten nadirdir (%2–25). SSS tutulumu heterojenite nedeniyle hayatı tehdit eden bir komplikasyona sebep olabilir. SSS etkilendiğinde; bilişsel işlev bozuklukları/demans, psikiyatrik bozukluklar, beyin sapı sendromu, serebellar sendrom, aseptik menenjit, baş ağrısı, nöbetler, transvers miyelit, nöromiyelit optika, akut/subakut ensefalopati, hareket bozuklukları, motor ve/veya duyusal defisitler, inme, geçici iskemik atak, multipl skleroz benzeri durum gelişebilir. SS ile ilişkili duyusal nöropati, genellikle Sjögren sendromunun ortaya çıkan özelliğidir. Ağrılı veya ataksik duyusal nöropatileri olan veya trigeminal duyusal ve otonomik tutulumu olan kadın hastalarda bu tanı akla gelmelidir. SS ile ilişkili nöropatinin patofizyolojik temeli hala belirsizdir. Histolojik incelemelerde dorsal kök ganglioniti ve periferik sinir vasküliti saptanmıştır (66-70).

Sendrom tip B (SSB) Anti-SSA (Sjögren sendromu tip A) ve anti-SSB (Sjögren sendromu tip B) antikorları, SS hastalarının en karakteristik otoantikorlarıdır. Primer SS'li hastalarda anti-Ro(SSA) antikorlarının varlığı ile vaskülit arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Anti-Ro (SSA) antikorlarının, merkezi sinir sistemi tutulumu olan SS'li hastalarda vasküler hasar sürecinde çok önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Çalışmalarda yüksek bir anti-SSA titresine ve düşük anti-SSB antikorlarının varlığına sahip olan SS'li hastaların, nörolojik tutulum geliştirme riskinin nispeten yüksek olabileceğini göstermektedir (71, 72).

Merkezi sinir sistemi tutulumu olan primer Sjögren sendromu hastalarının tedavisi, sinir sistemini etkileyen diğer sistemik otoimmün hastalıkları olan hastaların tedavisine benzerdir. Tedavi esas olarak immünosupresif ajanları (yüksek oral dozlar veya intravenöz steroidler, siklofosfamid, azatioprin veya mikofenolat mofetil) ve intravenöz immünoglobulin, plazmaferez, infliximab, interferon (IFN)-α ve rituksimab'ı içerir. Disabilite oranı yüksek olduğu için erken tanı ve agresif immünoterapi önemlidir. SS hastalarında kronik inflamatuar demyelinizan polinöropatiler (CIDP) nadirdir ancak ortaya çıkarsa klasik CIDP'deki gibi kortikosteroidler, plazmaferez veya IVIg ile tedavi edilir (70, 73).

SS'li hastalarda nörolojik tutulum sık görülür ve dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Yüksek anti-SSA titresi ve düşük anti-SSB antikorları bulunan primer SS hastalarının nörolojik tutulum geliştirme riski nispeten yüksek olabilir. Belirtilerdeki heterojenlik göz önüne alındığında, SS'deki nörolojik tutulumun spesifik klinik özellikleri belirsizliğini koruyor. Hastalığın şiddetine göre yoğun bakım ünitesine kabul edilmesi gerekebilir. SS'li hastalarda nörolojik tutulumun erken teşhisine ve etkin tedavisine yardımcı olabilecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marrie RA, Elliott L, Marriott J, Cossoy M, Blanchard J, Leung S, et al. Effect of comorbidity on mortality in multiple sclerosis. Neurology. 2015;85(3):240-7.
2. Marrie RA, Bernstein CN, Peschken CA, Hitchon CA, Chen H, Fransoo R, et al. Health care utilization before and after intensive care unit admission in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2015;4(4):296-303.
3. Karamyan A, Dünser MW, Wiebe DJ, Pilz G, Wipfler P, Chroust V, et al. Critical illness in patients with multiple sclerosis: a matched case-control study. PLoS One. 2016;11(5):e0155795.
4. Karamyan A, Brandtner H, Grinzinger S, Chroust V, Bacher C, Otto F, et al. Causes of death in critically ill multiple sclerosis patients. Acta Neurologica Scandinavica. 2017;136(4):305-9.
5. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, Constantinescu CS. Mortality in multiple sclerosis: meta-analysis of standardised mortality ratios. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2016;87(3):324-31.
6. Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, Hillert J, Olsson T, Bahmanyar S. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012. Neurology. 2017;89(6):555-62.
7. Oud L, Garza J. The burden of sepsis in critically ill patients with multiple sclerosis: A population-based cohort study. Journal of Critical Care. 2022;69:153985.
8. Raheem A, Garza J, Sidhu M, Mahmood S, Panchagnula N, Dang T, et al. 525: THE PROGNOSTIC IMPACT OF MULTIPLE SCLEROSIS IN SEPSIS: A POPULATION-LEVEL ANALYSIS. Critical Care Medicine. 2022;50(1):254.
9. Sedat Ş, Terzi M. Multipl Sklerozda Ölüm Nedenleri. Dicle Tıp Dergisi. 2022;49(1):243-8.
10. Hengstman G, Kusters B. Sudden cardiac death in multiple sclerosis caused by active demyelination of the medulla oblongata. Multiple Sclerosis Journal. 2011;17(9):1146-8.
11. Nicholas R, Magliozzi R, Campbell G, Mahad D, Reynolds R. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2016;22(1):25-35.
12. Sen S, Karabudak R, Schiavetti I, Demir S, Ozakbas S, Tutuncu M, et al. The outcome of a national MS-Covid-19 study: What the Turkish MS cohort reveals? Multiple sclerosis and related disorders. 2021;52:102968.
13. Höftberger R, Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Handbook of clinical neurology. 2018;145:263-83.
14. MUNGAN SÖ, Seher Y, KARAARSLAN E, KARAAĞAÇ N. BALO'NUN KONSANTRİK SKLEROZU: BİR OLGU SUNUMU. Cerrahpaşa Tıp Dergisi.33(1).
15. Rahmlow MR, Kantarci O. Fulminant demyelinating diseases. The Neurohospitalist. 2013;3(2):81-91.
16. Tzanetakos D, Vakrakou A, Tzartos J, Velonakis G, Evangelopoulos M, Anagnostouli M, et al. Heterogeneity of Baló's concentric sclerosis: a study of eight cases with different therapeutic concepts. BMC neurology. 2020;20(1):1-10.
17. Taláb R, Kundrata Z. Marburg Variant Multiple Sclerosis. Neuroendocrinology Letters. 2011;32(4).
18. Avila-Ornelas J, Labat E, Alfonso G, Serrano C, Fiorito F. An extremely aggressive case of Marburg's disease treated with high dose cyclophosphamide. A case report. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2019;31:51-3.
19. Di Gregorio M, Torri Clerici VLA, Fenu G, Gaetani L, Gallo A, Cavalla P, et al. Defining the course of tumefactive multiple sclerosis: A large retrospective multicentre study. European Journal of Neurology. 2021;28(4):1299-307.
20. Altintas A, Petek B, Isik N, Terzi M, Bolukbasi F, Tavsanli M, et al. Clinical and radiological characteristics of tumefactive demyelinating lesions: follow-up study. Multiple Sclerosis Journal. 2012;18(10):1448-53.
21. Fereidan-Esfahani M, Tobin WO. Cyclophosphamide in treatment of tumefactive multiple sclerosis. Multiple sclerosis and related disorders. 2021;47:102627.
22. Algahtani H, Shirah B, Alassiri A. Tumefactive demyelinating lesions: a comprehensive review. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;14:72-9.

23. Lin W-S, Kuo M-F, Peng SS-F, Fan P-C. Long-term outcome of Schilder disease treated with interferon-β. Pediatrics. 2019;144(5).
24. Genç HM, Kara B, Yalçın EU, Güneş AS, Deniz A, Anık Y. Long-term clinical and radiologic follow-up of Schilder's disease. Multiple sclerosis and related disorders. 2017;13:47-51.
25. Dunn-Pirio AM, Eckstein C. Recurrent schilder's disease. Multiple sclerosis and related disorders. 2018;26:8-10.
26. Krupp LB, Banwell B, Tenembaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. Neurology. 2007;68(16 suppl 2):S7-S12.
27. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Multiple Sclerosis Journal. 2013;19(10):1261-7.
28. Pohl D, Tenembaum S. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis. Current treatment options in neurology. 2012;14(3):264-75.
29. Shah S, Shah D, Skeen MB. Recurrent disseminated encephalomyelitis: A case report and literature review. Multiple sclerosis and related disorders. 2018;26:86-9.
30. Sonneville R, Demeret S, Klein I, Bouadma L, Mourvillier B, Audibert J, et al. Acute disseminated encephalomyelitisin the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. Intensive care medicine. 2008;34(3):528-32.
31. Anderson D, McCombe JA. Fulminant ADEM treated with cyclophosphamide: Case report and review of the literature. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 2021;51.
32. Mastrodimos B, Barnett GH, Awad IA. Intensive care management of acute hemorrhagic leukoencephalitis with favorable neurologic outcome. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 1992;59(5):549-52.
33. BAYAM FE, ERSÖZ G, DEMİRTAŞ E, OVALI GY, KOCAMAN AS. Akut nekrotizan hemorajik lökoensefalit. Türk Nöroloji Dergisi. 2008;14(4):259-63.
34. Alsaid HM, Atawneh MA, Abukhalaf S, Daoud A, Hamadah A, Gharaibeh K. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis–A Rare but Fatal Form of Acute Disseminated Encephalomyelitis–Complicated by Brain Herniation: A Case Report and Literature Review. The American Journal of Case Reports. 2022;23:e935636-1.
35. Haqiqi A, Samuels TL, Lamb FJ, Moharrum T, Myers AE. Acute haemorrhagic leukoencephalitis (Hurst disease) in severe COVID-19 infection. Brain, Behavior, & Immunity-Health. 2021;12:100208.
36. Wingerchuk DM, Lennon V, Pittock S, Lucchinetti C, Weinshenker B. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology. 2006;66(10):1485-9.
37. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. Frontiers in neurology. 2020;11:501.
38. Otake K, Tagami T, Kido N, Watanabe A, Sakamaki M, Mochizuki T, et al. Neuromyelitis optica with rapid respiratory failure: a case report. Acute Medicine & Surgery. 2021;8(1):e655.
39. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, Ghosh KC, Bhat IA. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Journal of the neurological sciences. 2021;420:117225.
40. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management. International journal of molecular sciences. 2020;22(1):100.
41. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. Nature Reviews Neurology. 2018;14(4):199-213.
42. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-89.
43. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. The Lancet Neurology. 2014;13(1):83-99.
44. Asato Y, Kamitani T, Ootsuka K, Kuramochi M, Nakanishi K, Shimada T, et al. Transient pulmonary interstitial lesions in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Internal Medicine. 2018;57(20):2981-6.
45. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. The Lancet Neurology. 2021;20(1):60-7.
46. Hajj-Ali RA, Ghamande S, Calabrese LH, Arroliga AC. Central nervous system vasculitis in the intensive care unit. Critical care clinics. 2002;18(4):897-914.
47. Scolding N. CNS involvement in systemic vasculitides. Journal of the Neurological Sciences. 2021;424:117423.
48. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behcet's disease. Current Treatment Options in Neurology. 2011;13(3):290-310.
49. Caruso P, Moretti R. Focus on Neuro Behcet's disease: a review. 2018.
50. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. Multiple sclerosis and related disorders. 2020;39:101906.
51. Noel N, Drier A, Wechsler B, Piette J, De Paz R, Dormont D, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease. La Revue De Médecine Interne. 2013;35(2):112-20.
52. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. Journal of neurology. 2014;261(9):1662-76.
53. Takeuchi H. Acute Neuro-Behçet's Disease. Brain and Nerve= Shinkei Kenkyu no Shinpo. 2021;73(5):560-7.
54. Hirohata S. Chronic Progressive Neuro-Behçet's Disease. Brain and Nerve= Shinkei Kenkyu no Shinpo. 2021;73(5):568-75.
55. Peine B, Figueroa C, Robinette N. Neuro-Behcet's syndrome: Case report and literature review. Radiology Case Reports. 2022;17(9):3064-70.
56. Esatoglu SN, Kutlubay Z, Ucar D, Hatemi I, Uygunoglu U, Siva A, et al. Behçet's syndrome: providing integrated care. Journal of multidisciplinary healthcare. 2017;10:309.
57. Magro-Checa C, Ramiro S, Rúa-Figueroa I, Jimenez N, del Campo-Pérez V, Martinez-Barrio J, et al. Central Nervous System Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: Data from the Spanish Society of Rheumatology Lupus Register (RELESSER).
58. Govoni M, Hanly JG. The management of neuropsychiatric lupus in the 21st century: still so many unmet needs? Rheumatology. 2020;59(Supplement_5):v52-v62.
59. Momtaz OM, Senara SH, Zaky SH, Mohammed ES. Critically ill systemic lupus erythematosus patients referred to the intensive care unit of Fayoum University Hospital: frequency, complications and outcome. The Egyptian Rheumatologist. 2019;41(2):129-33.
60. Hanly JG, Urowitz MB, Gordon C, Bae S-C, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of outcomes in an international inception cohort using a multistate model approach. Annals of the rheumatic diseases. 2020;79(3):356-62.
61. Bortoluzzi A, Silvagni E, Furini F, Piga M, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of the evidence. 2019.
62. Appenzeller S, Pike GB, Clarke AE. Magnetic resonance imaging in the evaluation of central nervous system manifestations in systemic lupus erythematosus. Clinical reviews in allergy & immunology. 2008;34(3):361-6.
63. Alenzi F, D'Cruz DP. Recent Advances in SLE Treatment Including Biologic Therapies.
64. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new. Rheumatology and Therapy. 2020;7(3):433-46.
65. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2019;78(6):736-45.
66. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome. Current opinion in neurology. 2010;23(5):509-13.
67. Teixeira F, Moreira I, Martins-Silva A, Vasconcelos C, Farinha F, Santos E. Neurological involvement in primary sjögren's syndrome. Acta Reumatologica Portuguesa. 2013;38:29-36.

68. Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. Reumatologia/Rheumatology. 2018;56(2):99-105.
69. Morreale M, Marchione P, Giacomini P, Pontecorvo S, Marianetti M, Vento C, et al. Neurological involvement in primary Sjögren syndrome: a focus on central nervous system. PLoS One. 2014;9(1):e84605.
70. Ruiz-Ordoñez I, Aragón CC, Padilla-Guzmán A, Rosero F, Gallego A, Quintana JH, et al. Sjögren Syndrome in the Intensive Care Unit: An Observational Study. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2020;26(7S):S174-S9.
71. Fan G, Dai F, Chen S, Sun Y, Qian H, Yang G, et al. Neurological Involvement in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. Journal of Clinical Rheumatology. 2021;27(2):50.
72. Li J-A, Meng H-M, Cui Z-T, Wang X, Miao J. Recurrent cerebral infarctions in primary Sjögren syndrome: a case report and literature review. Frontiers in Neurology. 2018;9:865.
73. Kampylafka EI, Alexopoulos H, Dalakas MC, Tzioufas AG. Immunotherapies for neurological manifestations in the context of systemic autoimmunity. Neurotherapeutics. 2016;13(1):163-78.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0155

Nöroonkolojik Hastalıklar

Uz. Dr. Çağla Erdoğan, Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

ORCID; ÇE: 0000-0001-8772-6565, EMA: 0000-0002-6527-4139

Nöroonkolojik hastalıklar, primer santral sinir sistemi (SSS) tümörlerini ve bu sisteme olan metastazları kapsamaktadır. Bu bölümde yoğun bakımda karşımıza çıktığı haliyle bu onkolojik tablolar, sistemik kanserlerin nörolojik etkileri, tedavilere bağlı nörolojik komplikasyonlar ve paraneoplastik sendromlar incelenecektir. Yine yoğun bakımda karşımıza sık olarak çıkan intrakraniyal basınç artışı sürecinden diğer bölümlerde detaylı olarak ele alındığından bu bölümde kısaca bahsedilecektir.

Primer Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Primer santral sinir sistemi tümörleri, santral sinir sistemi hücrelerinden kaynaklanan, benign veya malign olabilen heterojen bir grubu tanımlamaktadır. Bu bölümde yoğun bakımda izlem gerektiren süreçlere daha sıklıkla yol açan malign kökenli tümörlerden ve özellikle bu grubun %75'ini oluşturan gliomlardan bahsedilecektir. Tümör subtipleri için özet bilgiler verilerek daha çok klinik yaklaşım üzerinde durulacaktır.

Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Amerika Beyin Tümörü Kayıt Merkezi (The Central Brain Tumor Registry of the United States-CBTRUS) kurumu tarafından yapılan 5 yıllık incelemelerde 40 yaş üstü bireyler için vaka insidans oranı 23,8/100.000 olarak saptanmıştır. Bu vakaların yaklaşık 1/3'ü malign karakterdedir (1,2). Primer santral sinir sistemi tümörleri kanserlerin %2'sini oluşturmakla beraber mortalite oranları tüm kanserler içerisinde belirgin derecede yüksektir. Kırk yaş ve üzerinde malign santral sinir sistemi tümörü tanısı alan bireylerde mortalite oranı popülasyonda 9,1/100.000'dir; beş yıllık sağ kalım ise %35 düzeyindedir. En sık görülen iki alt grup olan anaplastik astrositom ve glioblastom'da 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 30 ve %5,6'dır (2,3).

Cinsiyet farklılığı açısından bakıldığında erkekler daha dezavantajlı görülmektedir (%58'e karşı %42). Tümörlerin %30'unu nöroepitelyal kökenli tümörler oluşturmaktadır. Bunlar sıklık sırasına göre gliomlar, astrositomlar ve epandimal tümörlerdir. Bu tümörler parankimin en sık tümörleri olup malign karakterdedirler. En sık tümör tipi olan glioblastomların yaş ilerledikçe görülme sıklığı artmakta ve 75-84 yaş aralığında en yüksek insidans oranına ulaşmaktadır. Medulloblastom gibi embriyonik kökenli tümörlerin ise 20 yaş üzerinde görülmesi çok nadirdir (1,4). Santral sinir sistemi tümörlerinin %38'ini meninks kaynaklı tümörler oluşturmaktadır. Menenjiomlar burada ilk sırayı almaktadır. SSS lenfomaları tüm grup içinde %2 oranında görülmektedir.

Primer beyin tümörlerinin sınıflandırması 2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından güncellenmiştir. Aynı kılavuzda tümörlerin derecelendirmeleri de güncellenmiştir. En sık görülen tipler ve derecelendirmeleri Tablo 1'de özetlenmiştir (5).

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre Evre-I tümörler tipik olarak iyi sınırlı, yavaş büyüyen, malign olmayan ve sağ kalımı uzun olan tümörlerdir. Evre-II tümörler nispeten yavaş büyür, ancak bazen daha yüksek dereceli olarak tekrarlayabilme potansiyeline sahiptir; histopatolojik olarak nükleer atipi (hücre çekirdeklerinin anormal görünümü) ile tanımlanırlar. Evre-III tümörler kötü huyludur, sıklıkla daha yüksek dereceli tümörler olarak nüksederler ve histopatolojik olarak mitoz ile tanımlanır. Evre-IV tümörler hızlı büyüyen ve histopatolojik olarak mikrovasküler proliferasyon ve nekroz ile tanımlanırlar.

Tablo 1. Sık görülen beyin tümörlerinin derecelendirmeleri. Tablo Dünya Sağlık Örgütü klavuzundan adapte edilmiştir (5).

Tümör Tipi	WHO derecelendirmesi
Pilositik astrositom	I
Subepandimal dev hücreli astrositom	I
Gangliogliom, Gangliositom	I
Koroid gliom	II
Pleomorfik ksantoastrositom	II, III
Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu	II, III
Astrositom, IDH-mutant	II, III, IV
Glioblastom, IDH-wild tipi	IV

Primer santral sinir sistemi tümörleri spinal kord kökenli de olabilmektedir. Spinal tümörler üç başlık altında incelenmektedir: intramedüller, intradural ekstramedüller ve ekstadural. Spinal kordun onkolojik olarak tutulumu açısından bakıldığında esasında en sık görülen spinal tümörler metastazlar olup, en fazla olarak ekstradural mesafede yerleşim göstermektedirler. Ancak süreç primer tümörler bağlamında ele alındığında köken vakaların üçte birinde intramedüller bölge kaynaklı olup birincil merkezi sinir sistemi tümörlerinin yüzde 2 ila 4'ünü oluşturmaktadır. Bu bölgede en sık epandimomlar ve astrositomlar görülmektedir. İntradural ekstramedüller tümörler olarak ise en sık menenjiomlar ve sinir kılıfı tümörleri görülmektedir. Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) ve Ulusal Kanser Kayıt Merkezleri Programı çalışmalarına göre incelenen vakaların %80'i benign, %20'si malign olarak saptanmıştır. Histolojik olarak en sık görülen tipler sırasıyla menenjiomlar, spinal sinirlerin tümörleri ve epandimomlardır (sırasıyla %33, %27, %21).

Sık görülen primer beyin tümörleri

Gliomlar:

Primer beyin tümörlerinin %70'ini oluşturmaktadırlar. Gliomlar arasında en sık görülenleri astrositomlar (IDH-mutant), oligodendrogliomlar (IDH-mutant ve 1p/19q kodelesyonu) ve glioblastomalardır (IDH-wild tipi). Glial (astrositler, oligodendrositler, mikroglia hücreleri) ve progenitör hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir. Ailesel sendromlarla birliktelik göstermektedirler (NF1 ve NF2 mutasyonlarına bağlı Tip 1 ve Tip 2 nörofibromatozis, TP53 mutasyonuna bağlı Li-Fraumeni sendromu, CDKN2A mutasyonuna bağlı melanoma- astrositoma sendromu, TSC1 ve TSC2 mutasyonuna bağlı tuberosklerozis, PTEN mutasyonuna bağlı Cowden sendromu, Turcot sendromu). Erişkinlerde supratentoriyal olarak görülmektedirler. Aralarında en sık görüleni glioblastoma

multiforme (WHO-grade IV) olup en malign glial tümör olarak kabul edilmektedir. En sık frontotemporal veya parietal yerleşim göstermektedir; bazal ganglia bölgesine yerleşim ve korpus kallozumdan karşı hemisfere geçiş de görülebilmektedir. Bu şekilde olan tümörlere kelebek gliomu denilmektedir. Yüksek düzey infiltrasyon göstermesi sıktır ve multifokal olabilmektedir. Prognozu kötü olup, beş yıllık sağ kalım oranları çok düşüktür. Gliomların genel özellikleri ile Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Erişkin dönemde sık görülen gliomların klinik ve histopatolojik özellikleri. Tablo Lapointe ve ark., Lancet 2018;392:432-446'den adapte edilmiştir (4).

Subtip	Tanı esnasında ortanca yaş (yıl)	5 Yıllık Sağ-kalım Oranı	10 Yıllık Sağ-kalım Oranı	Lokalizasyon	Histopatolojik fenotip
Oligodendroglioma (WHO II)	43	%81	%65	Frontal/temporal bölgede beyaz cevherde	Diffüz infiltratif, nükleer atipi
Diffüz astrositom (WHO II)	48	%50	%40	Supratentoriyal, beyin sapı	Fibriller veya gemistositik neoplastik astrositler, iyi differansiye
Anaplastik oligodendrogliom (WHO III)	50	%57	%43	Frontal/temporal bölgede beyaz cevherde	Monomorfik hücreler, düzgün yuvarlak çekirdekler, perinükleer haleler
Anaplastik astrositom (WHO III)	53	%30	%20	Hemisferik tutulum	Pleomorfik astrositik tümör hücreleri, yüksek mitotik aktivite ve mikrovasküler proliferasyon
Glioblastom (WHO IV)	64	%5,5	---	Supratentoriyal yerleşimli, frontotemporal veya parietal	Çok az diferansiasyon, yoğun mitoz, damar proliferasyonu ve nekroz
Epandimom (WHO I-III)	45	%83	%80	Spinal, infratentoriyal yerleşim, en sık 4. Ventrikül, seeding metastaz (tohumlama)	Fibril matriks içine gömülü yuvarlak çekirdekli ve fokal psödorosetler veya ependimal rozetlere sahip tek tip, küçük hücreler

Meningiom: Araknoid hücrelerden kaynaklanan, çoğunluklar benign tümörlerdir. Yaş ilerledikçe insidansı artar ve 6.-7.dekadlarda en sık görülür. Kadınlarda iki-üç kat daha sık görülmektedir. Ailevi özellik taşıyabilmektedir. Meningiomların %80'i WHO grade-I, %15-18'i WHO II, %1-3'ü ise WHO-III'tür. Radyasyon, genetik dispozisyon, hormonal bozukluklar ve tedaviler, meme kanseri, obezite , kafa travması risk faktörleri arasındadır. Çoğunlukla asemptomatik olup, %30'u kadarında nöbet veya fokal semptomlar görülebilir.

Klinik Özellikler

Beyin tümörlerinde histopatolojik tanıdan bağımsız olarak semptomlar benzerdir. Kitlenin kendisinin yarattığı tahribat ve disfonksiyona bağlı olarak ortaya çıkan semptomlar ve direk tümörün kendisinden ziyade ikincil sonuçlara bağlı semptomlar (intrakraniyal basınç artışı, ödem, hidrosefali vb.) olarak tanımlanabilirler. Hastalar karşımıza genellikle bu iki durumun karışımı olarak çıkmaktadır.

Semptomlar jeneralize/genel ve fokal semptomlar olarak sınıflandırılabilmektedir (Tablo 3). Yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren kitleler ön planda jeneralize semptomlarla karşımıza gelmektedir. Semptomların şiddeti kitlenin büyüme hızı ve lokalizasyonuna göre değişmektedir. Yüksek dereceli, agresif hızla büyüyen tümörler ve beyin sapı yerleşimi olan tümörlerde semptomlar ağır ve mortalite oranı yüksektir.

Nörolojik Yoğun Bakım özelinde primer santral sinir sistemi tümörleri ile ilgili sık karşılaşılan klinik süreçler şu şekilde özetlenebilir:

Nöbet:

Primer veya metastatik beyin tümörlerindeki en yaygın semptom fokal nöbetlerdir. Primer beyin tümörlerinin %50-80'ninde, metastazların %10-20'inde nöbet görülmektedir. Nöbetler bir beyin tümörünün ilk belirtisi olabilir veya hastalığın seyri sırasında ortaya çıkabilir. Yaşamlarının son ayında beyin tümörü hastalarının yüzde 35 ila 50'sinde nöbet gözlenmiştir. Nöbet öyküsü olan hastalar, ve özellikle geç başlangıçlı epilepsi tanısı olanlar, en yüksek risk altında görünmektedir. Nöbetler tekrarlayıcı ve stereotipiktir. Fokal veya jeneralize olarak karşımıza gelebilmektedir. Yoğun bakıma yatış sebepleri açısından hastalar incelendiğinde, intrakranial basınç artışı ile birlikte nöbetler en önde gelen neden olarak ön plana çıkmaktadır.

Tablo 3. Sık görülen primer sinir sistemi tümörlerinde semptomlar

Jeneralize Semptomlar	Fokal Semptomlar
Baş ağrısı	Nöbet
Nöbet	Parezi
Bulantı/Kusma	Duyu kaybı
Bilinç kaybı/koma	Afazi
Nörokognitif bozukluklar	Görsel bozukluklar

Primer beyin tümörü olan hastalarda nöbetler, düşük dereceli tümörlerde yüksek dereceli tümörlere göre daha sık görülür. Primer beyin tümörü olan 1028 hastadan oluşan bir seride epilepsi prevalans oranları düşük dereceli gliom, anaplastik gliom ve glioblastomlı hastalarda sırasıyla %85, 69 ve 49 olarak saptanmıştır. Gliomların genetik özellikleri de nöbet eğilimini etkileyebilmektedir. Klinik öncesi çalışmalar, mutant IDH1 enziminin bir yan ürünü olan D-2-hidroksiglutaratın epileptojenik olduğunu ileri sürmektedir.

Nöbetler, metastatik lezyonları olan hastalarda, primer beyin tümörü olgularına kıyasla daha az görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, nöbetler en çok melanomda (%67) ve en az meme kanserinde (%16) görülmüştür. Akciğer (%29) ve primeri bilinmeyen metastazlarda (%25) ise orta düzeyde saptanmıştır (6).

Tutulan bölgelere göre bakıldığında, motor korteks gibi yüksek epileptojenik yerleşimi olan veya leptomeninklerle birlikte kortikal tutulumu olan metastazlarda daha sık epileptik atak görülmektedir.

Beyin tümörlerine eşlik eden status epilepticus ve nonkonvülzif status epilepticus ile gelebilmektedir. Bu durumlar ve tedavileri, epilepsi bölümünde detaylı olarak incelenmiştir.

İntrakraniyal basınç artışı- Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS):

Yoğun bakıma yatış sebepleri arasında en önde gelmektedir. Tümörün kendi kitle etkisi, vazojenik ödem varlığı veya beyinomurilik sıvısı akışı engellemesine bağlı olarak olabilmektedir. Belirgin intrakraniyal basınç artışı, serebral perfüzyonda azalma ve buna bağlı olarak bilinç kaybı ile karşımıza çıkar. Serebral perfüzyonda azalma, fokal veya jeneralize iskemiye yol açabilir. Basınç artışı nöbetleri tetikleyerek, status epilepticus tablosuna sebep olabilir. Kraniyal görüntüleme yapılan hastalarda, vazojenik ödemde artma, kitle içi kanamalar ve hidrosefali saptanabilir.

Beyin tümörlerinde intrakraniyal basınç artışı, direkt olarak tümörün derecesi ile bağlantılıdır. Hızlı büyüyen tümörlerde beyin kompanzasyon mekanizmaları daha kolay aşılarak karşımıza akut tablo ile gelmektedirler. Evre 4 glioblastoma hastalarında, akut intrakraniyal basınç artışı kliniği diğer tümörlere göre çok daha sık görülmektedir.

KİBAS yönetimi ve herniasyon sendromları ilgili bölümde detaylı olarak anlatılmaktadır.

Radyolojik Görüntüleme:

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tümör tanısında altın standarttır. Bilgisayarlı tomografi (BT), daha çok acil durumlarda ve kemik yapı görüntülemesinde kullanılmaktadır. İleri nükleer tıp görüntülemeleri genellikle beyin metastazlarında vücut taraması amaçlı uygulanmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kranial BT'de kitleye ait görüntü, vazojenik ödem görüntüsü, kanama ve hidrosefali gibi komplikasyonlara ait bulgular görülebilmektedir. Tümör tiplerine göre kitle görüntüsü varyasyon gösterebilmektedir. Hipo-hiperdens, iyi sınırlı veya irregüler, periferik ya da derin yerleşimli olabilmektedir. Çoğunlukla kontrast tutulumu görülmektedir. Kitle çevresindeki hipodens ödem alanını ve kitle etkisini göstermekte başarılıdır. Kitle etkisine bağlı herniasyon sendromlarında, hızlı bir şekilde orta hatta kayma-şift tespitinde BT çok yararlıdır. BT aynı zamanda kemik tutulumu ve invazyonu değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Tümör karakteri, derecelendirilmesi ve tedavi kararları için altın standarttır. Yüksek çözünürlük ile tümörün natürü hakkında ayrıntılı bilgi verebilmektedir. Farklı sekanslar kullanılarak tümör tanısı netleştirilebilmektedir. Özellikli sekanslar ile tümör metabolitleri ve metabolizması değerlendirilebilmektedir. Tümörlerin MR görüntüleme özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Primer beyin tümörlerinin MR görüntüleme özellikleri. Tablo çeşitli çalışmalardan adapte edilmiştir (7-11).

	T1 sekansı	T2 sekansı	Kontrast tutulumu	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
Astrositom	İzointens/hipointens Beyaz cevher içinde düzgün sınırlanmıştır ve kortekste ekspansiyona sebep olur	Hiperintens kitle görünümü. FLAIR sekansta hipointens görünmesi tipiktir (T2-FLAIR mismatch).	Grade II tümörlerde kontrast tutulumu görülmemekle beraber, derece arttıkça tutulum olabilir.	Kolaylaşmış difüzyon gösterir. Derece arttıkça daha düşük ADC değerleri görülür.
Oligodendrogliom	Tipik olarak hipointens, kortikal yerleşim görülür.	Kalsifiye alanlar dışında hiperintens	Heterojen kontrast tutulumu görülmektedir. Ancak kontrast yoğunluğu derece ile bağlantılı değildir.	Tipik olarak difüzyon kısıtlılığı görülmemektedir. Düşük dereceli oligodenrogliomları astrositomlardan ayırt etmek amaçlı kullanılabilir. Astrositomlar daha yüksek ADC değerlerine sahiptir.
Glioblastom	Santralinde heterojen sinyal içeren (kanama, nekroz) izointens/hipointens kitle	Vazojenik ödemle çevrili hiperintens kitle görünümü.	Neredeyse her zaman mevcuttur. Periferal veya nodüler görünüm verebilir. Genellikle nekrozu çevreler.	Solid komponentlerde yüksek sinyal görünümü mevcuttur. Nekrotik ve kistik komponentlerde yüksek ADC değerleri görülür.
Epandimom	Solid komponentleri izointens/hipointenstir	Hiperintens	Heterojen tutulum görülür. Ödemden ayırtmakta kullanılır.	Özellikle Grade III tümörlerde belirgin difüzyon kısıtlılığı gözlemlenir.
Menenjiom	%60-90 izointens, %10-40 hipointens	%50 izointens, %35-40 hiperintens (mikrokistik, kartilagenöz, anjiomatöz varyantlar), %10-15 hipointens (kalsifik ve fibröz yapılı olanlarda)	Yoğun ve homojen tutulum saptanır.	Derecelendirme ile çok körele olmamakla beraber, II. ve III. evre tümörlerde difüzyon kısıtlılığı görülebilir.

Ayırıcı Tanı

Beyin görüntülemesinde kitle saptanan hastalarda primer beyin tümörleri dışında birçok patoloji ayırıcı tanıya girmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Primer beyin tümörlerinde ayırıcı tanı

Metastatik Tümörler
Vasküler Hastalıklar Serebral hemoraji (hipertansif, vasküler anomali, kitle içi kanama) Serebral infarkt Serebral venöz tromboz Reversible posterior lökoensefalopati sendromu
Enfeksiyonlar Abse Ensefalit Progresif multifokal lökoensefalopati
İnflamatuar Hastalıklar Multipl skleroz Granülomatoz hastalıklar Vaskülitler

MRG'de yüksek dereceli ve kontrast tutulumu olan tümörlerle en sık karıştırılan neoplastik olmayan durumlar; subakut enfarktüs, subakut kanama, vasküler malformasyonlar, enfeksiyonlar ve enfeksiyöz olmayan inflamatuar bozukluklardır.

Subakut enfarktlar en sık karıştırılan durumlardır. İskemik etiyolojiye yönelik kinik ve radyolojik bulgular, giral kontrast tutulumu, tipik vasküler saha tutulumu ve MRG'den günler veya haftalar öncesinde akut semptom varlığı, klinisyeni subakut enfarkt tanısına yönlendirmelidir. 4-6 hafta içerisinde görüntülemenin tekrarlanması gereksiz biyopsinin önüne geçmektedir. İntraparankimal hemorajiler, subakut dönemde kontrat tutulumuna sahip olup kitlelerle kolaylıkla karışabilmektedir. Aynı şekilde damarsal malformasyonlar da ayırıcı tanıda yer almaktadır. Kısa süreli takip MRG görüntüleri çekmekte fayda vardır. 4-8 hafta içinde kanama rezorbe olduktan sonra çekilen MRG ayırıcı tanıda fayda sağlar. Malformasyonların kesin tanısıda vasküler görüntülemeler yapılmalıdır. Serebral ven trombozlarına bağlı venöz enfarktlar özellikle hemorajik komponentleri ve ödemi ile kitle görünümü yaratabilmektedir. Ayırıcı tanıda MR-venografi incelemesi fayda sağlayabilir.

Abseler, özellikle halka şeklindeki kontrast tutulumları ile glioblastom ve metastazlarla karışabilmektedir. Difüzyon MRG'de belirgin difüzyon kısıtlılıkları ve enfeksiyon bulguları ile ayırt edilebilirler. Ayırıcı tanıda MR-spektroskopi de kullanılabilir.

İnflamatuar ve demyelinizan patolojiler akut fazlarında ödem ve kontrast tutulumu ile karşımıza gelebilmektedir. Bu lezyonlar genelde multiple olma eğilimde olup, birden fazla kompartmanı etkilemektedir (parankim, leptomeningeal). Özellikle nöromyelitis optica, nöro-Behçet, nörosarkoidozis kitle benzeri görünümlerle karşımıza gelebilmektedir. Klinik (ataklar, sistemik tutulum, periferik sinir tutulumu vb.), spinal MRG ve lomber ponksiyon bulguları ile kitlelerden ayrılırlar.

Düşük dereceli ve kontrast tutulumu olmayan tümörlerle; daha çok demyelinizan hastalıklar, posterior reversibl lökoensefalopati sendromu, paraneoplastik veya otoimmün ensefalitler, progresif multifokal lökoensefalopati gibi enfeksiyonlar karışabilmektedir. Posterior reversible lökoensefalopati klinik ve özgeçmiş bulguları ile ayrılmakta olup, MRG'de bilateral posterior tutulum belirgindir. Enfeksiyöz, paraneoplastik ve otoimmün ensefalitler için beyin omurilik sıvısı alınarak her hastalığa özgü parametrelerin çalışılması önerilir (Anti-Hu, Ma2, anti CRPM5, anti-NMDA antikorları, JC virüs yükü vb.).

Meningiomların ayırıcı tanıları arasında lenfoma, plazmasitom, metastatik karsinom, melanositik neoplazmalar, soliter fibröz tümör, gliosarkom, sarkoidoz ve granülomatoz polianjit gibi inflamatuar lezyonlar ve tüberküloz gibi enfeksiyonlar bulunur. Klinik, sistemik bulgular ve ileri görüntüleme yöntemleri tanıda katkı sağlar.

Tedavi

Bu bölümde tümörlerin primer tedavisinden ziyade yoğun bakımda karşımıza gelebilecek durumların tedavilerinden vazojenik ödemin ve akut intrakraniyal basınç artışı tedavisi ön planda anlatılacaktır. Status epilepticus tedavisi kendi bölümünde detaylı olarak anlatılmıştır.

Tümör saptanan hastalar için birincil tedavi yöntemi olan cerrahi vazgeçilmez tanı bilgileri sağlar, kitle etkisini hafifletir, nöbet aktivitesini azaltır ve bazı tiplerinde kür sağlayabilir. Radyoterapi birçok tümörde cerrahiye destek olarak planlanmaktadır. Germinomlar gibi bazı türlerde kür sağlayabilmektedir. Glial tümörlerde ise sağ kalımı uzatıp, semptomatik tedavide (nöbetlerin azaltılması) destek olmaktadır. Özellikle lenfoma ve anaplastik oligodendrogliomlarda kemoterapi de tedavi seçenekleri arasındadır. Alkilleyici ajanlar (siklofosfomid, ifosfomid, temozolomid vb.), antifolatlar (metotreksat), sistin analogları, vinca alkaloidleri (vinkristin, vinblastin), paklitaksel, sisplatin, karboplatin ve topoizomeraz inhibitörleri (irinotekani topotekan, etoposid) gibi geniş bir ajan seçeneği mevcuttur.

Akut intrakraniyal basınç artışı yönetimi:

İntrakraniyal basınç artışı ile gelen hastalarda öncelik her zaman optimal hemodinaminin sağlanmasına yönelik resüsitasyon olmalıdır. Hastanın resüsitasyonu sırasında veya sonrasında basınç artışına yönelik tedaviler verilmelidir.

Resüsitasyon ve ilk bakı: Hastalarda gelişen akut bilinç değişiklikleri ve herniasyonu işaret eden diğer bulgular acil bir tedavi gereksinimi yaratmaktadır. Oksijenasyon, kan basıncı (KB) ve organ perfüzyonunun acil olarak değerlendirilmesi tüm hastalar için hayatidir. Entübasyon gereken hastalarda dikkatli pozisyon verilmesi, gerekli görülürse uygun paralitik ajan ve sedasyon seçimi yapılmalıdır. Bu yönetimdeki amaç serebral perfüzyon basıncını yüksek tutmaktır. Hasta entübe edilmeden önce mümkünse hızlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır (bilinç muayenesi, pupil muayenesi ve ağrılı uyarana motor ve verbal yanıtlar).

Entübasyon**:** İntrakraniyal basınç artışı olan hastalarda, hızlı-seri entübasyon önerilmektedir. Laringoskopa bağlı olarak refleks sempatik yanıt ile intrakraniyal basınç artışı olabilmektedir. Bu sebeple premedikasyonu için kısa süreli opioidler önerilmektedir. İlk tercih olarak 3 mcg/kg fentanil iv. olarak 30-60 saniyede düşünülebilir. Lidokain için yeterince kanıt bulunmamaktadır. İndüksiyon için etomidat (0,3 mg/kg iv. puşe) veya ketamin (1-2 mg/kg iv.) kullanılabilmektedir. Kontraendikasyon olmaması durumunda nöromuskuler blokörr olarak 1,5 mg/kg iv. süksinilkolin verilebilmektedir (12-14).

Mekanik Ventilasyon: Mekanik ventilasyonda amaç optimum oksijenizasyonu sağlamak, pCO_2'nin normal veya bir miktar düşük tutulması ve serebral venöz konjessiyonu arttıracak manevralardan (yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı -PEEP ve yüksek inspiratuar basınç) kaçınmaktır. pH değeri serebral damarlar üzerinde etki ederek basıncı etkilemektedir. pH azalması vasküler vazodilatasyona yol açarak basınç artışına neden olmaktadır. Eskiden pCO_2 azaltılması için hiperventilasyon yapılması kullanılan yöntemlerden biriyken, son çalışmalar ışığında sağ aklımı uzatmadığı

görülmüştür. Hiperventilasyon yapılsa dahi, kompanzasyon mekanizmaları nedeniyle pH değerinin hızlı bir şekilde normalize olduğu görülmüştür. Önerilen mekanik ventilasyon değerleri, tidal volüm 6-8 mL/kg, PEEP 5 cm H_2O, solunum sayısı 15-25/dk ve maksimum plato basıncı 30 cmH_2O olacak şekilde ayarlanmasıdır. Uzun dönem sedasyonda propofol ve midozolam önerilmektedir. Sedasyon intrakraniyal basıncı arttıran öksürük, ıkınma, ajitasyonu azalttığından önemlidir (12-14).

Pozisyon: Hastanın pozisyonunda dikkat edilmesi gereken nokta başın 30 derece eleve edilmesidir. Trendelenburg pozisyonundan kaçınılması gerekmektedir.

Sıvı Yönetimi: Sıvı tedavisinde hastalar övolemik tutulmalıdır. Sıvı kısıtlaması gerekli görülmemektedir. Osmotik tedaviler ve diüretikler basınç azaltımı için kullanılmaktadır.

Vazojenik ödeme yönelik spesifik tedaviler:

Hipertonik salin solüsyonu: Yüzde 3 NaCl bolus şeklinde verilmektedir. Hedef serum Na düzeyi 145-155 mEq'dir. Periferik intravenöz yol ile kullanıldığında ekstravazasyon riski nedeniyle, tercihan hipertonik salin bir santral venöz kateter yoluyla uygulanmalıdır. Hipervolemi yapmaması nedeniyle mannitole göre daha avantajlıdır. Çalışmaların çoğu beyin dokusunun oksijenizasyonunun ve serebral perfüzyonun iyileştirilmesi nedeniyle hipertonik salin solüsyonunu önermektedir (15,16).

Mannitol: Genellikle 1 g/kg yüklemeyi takiben her dört ila altı saatte bir 0.25-5 g/kg'lık boluslar halinde uygulanır (15,16).

Glukokortikoidler: Onkolojik nedenler dışı kafa içi basınç artışı sendromlarından önerilmemelerine karşın semptomatik peritümöral ödemi olan tüm hastalarda sistemik glukokortikoidler düşünülmelidir. Deksametazon güçlü etkinliği ve sıvı retansiyonuna neden olan mineralokortikoid etkisinin az olması nedeniyle standart tercih edilmektedir. Oral ve intravenöz formları arasında doz farklılığı da bulunmamaktadır. Steroid myopatisi veya adrenal yetmezliği olan hastalarda prednizon kullanılabilmektedir. Kliniği hafif- orta olan hastalarda 4-6 mg/gün verilmesi uygundur. Orta-ağır semptomu olanlarda 10 mg iv. yükleme dozu sonrasında 16 mg/gün (2-4 doza bölünmüş şekilde) önerilmektedir. Günlük 16 mg'a rağmen semptomları azalmayan hastalarda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Yüksek doz alan hastalarda, semptomlar kaybolduktan sonra çok yavaş ve kademeli doz düşmesi planlanmalıdır.

Diğer: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), peritümöral ödemin oluşmasında etkin görev almaktadır. Bevasizumab (anti-VEGF monoklonal antikoru), steroid benzeri etkileri ile ödem azaltılmasında yardımcı olmaktadır. Birlikte kullanımda daha düşük steroid dozlarının kullanılması mümkün olabilmektedir.

Cerrahi Tedaviler:

Kafa için basınç artışının nihai tedavisi eğer mümkün ise mekanik olarak basıncın rahatlatılmasıdır. Ventrikolostomi ile sıvı drenajı sağlanabilmektedir. Kitlenin shift etkisini azaltmak için dekompresif cerrahi yapılmaktadır.

Diğer yoğun bakım uygulamaları:

Normotermi: Beyindeki yüksek metabolik talep, artan serebral kan akışı ile sonuçlanır ve kan hacmini artırarak basıncı yükseltebilir. Bu sebeplerden dolayı hipertermiden kaçınılmalıdır. Ancak hipoterminin bu süreçte faydasına yönelik elimizde yeterli kanıt mevcut değildir.

Sedasyon: Yoğun bakım takiplerinde basıncı azaltmak amaçlı yukarıda bahsedilen sedasyon stratejilerine ilaveten barbitüratlar da kullanılabilmektedir. Genelllikle fenobarbital, 15-20 mg/kg yükleme dozu ardından 1-4 mg/kg/saat idama dozu ile kullanılmaktadır. Yakın kafaiçi basınç ölçümü takibi ve yan etki takibi gerektirmektedir (6,17,18).

Basınç Takibi: Hastaların takipleri kafa içi basıncı ölçümü ile yapılabilmektedir. Bu yöntemler invaziv veya non-invaziv olabilmektedir. İnvaziv yöntemler birincil tercih sebebi olup, dört farklı anatomik yapıya katater yerleştirilmesi ile ölçülür. Bu yapılar; intraventriküler, intraparankimal, subaraknoid ve epidural aralıklardır. İntraventriküler ölçümler altın standarttır. Transkraniyal doppler, ultrasonografi ile doku rezonans analizi ve oküler ultrasonorafi kullanılabilecek non-invazif yöntemlerdendir. Ancak tüm bu yöntemler ile KİBAS yönetimi yapılmasının sağ kalımı azalttığına dair veri bulunmamaktadır.

Primer Merkezi Sinir Sistemi Lenfoması

Glial tümörlerden farklı bir epidemiyolojisi ve patogenezi olması nedeniyle primer merkezi sinir sistemi lenfomasını genellike ayrı bir başlık altında ele alınmaktadır. Primer merkezi sinir sistemi lenfoması, ekstranodal beyin, gözler, leptomeninks veya spinal korddan kaynaklanan malign bir non-Hodgkin lenfoma türüdür. Beyin tümörlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır. Tanı anında başka herhangi bir yerde lenfoma olmaması, sistemik lenfomanın sinir sistemi tutulumundan ayırmaktadır. Vakaların %95'i diffüz B-hücre kökenli olup, geri kalanı T-hücrelerden gelişmektedir. İmmun yetmezlik ile ilişkisi belirgindir. Özellikle HIV ve EBV ile ilişkisine yönelik kuvvetli kanıtlar mevcuttur. İmmün sistem bozukluğu olmayan bireylerde en sık görülme yaşı 6.-7. dekadlardır. Erkeklerde daha sık görülmektedir.

Klinik bulgular:

Diğer primer beyin tümörleri ile benzer semptomlara sahiptir. İntrakraniyal basınç artışına bağlı semptomlar, epilepsi, fokal semptomlar görülmektedir. Hastaların %40'ında nöropsikiyatrik semptomlar gözlemlenir. Diğer tümörlere göre başlangıç daha hızlıdır, günler haftalar içinde gelişir. Hastaların birçoğunda B semptomları bulunmaktadır (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı). Derin yerleşimli olan lenfomalarda, daha çok bilişsel semptomlar görülmekte olup nöbetler daha seyrektir.

Bağışıklığı yeterli hastaların yaklaşık üçte ikisine başlangıçta soliter bir beyin kitlesi mevcuttur. Hemisferik tutulum en yaygın lokalizasyondur (%38), bunu talamus ve bazal ganglionlar (%16), korpus kallozum ve ilgili yapılar (%14), periventriküler alan (%12) ve serebellum (%9) izler. T- hücre kökenli olan lenfomalar daha çok serebellum yerleşimlidir.

Tanı

Tanı klinik, görüntüleme bulguları ve histopatolojik örnekleme ile konulmaktadır. Uluslararası Primer Santral Sinir Sistemi Lenfoması Çalışma grubunun hazırladığı tanı rehberlerinde mutlaka doku tanısı gerekliliği vurgulanmıştır. İntraoperatif frozen patoloji çalışması ile stereotaksik biyopsi önerilmektedir. Biyopsi alınamayan veya leptomeningeal tutulum araştırılan hastalarda BOS incelemesi yapılabilmektedir ancak duyarlılığı düşüktür. Steroidler tanıyı engelleyeceğinden dolayı, biyopsi öncesinde başlanmamalı ya da kesilmelidir. Hastaların %20'sinde intraoküler tutulum nedeniyle mutlaka yarık lamba ile ve oftalmoskopla göz muayenesi yapılmalıdır. Gerekli durumlarda vitreal biyopsi alınmalıdır. Tüm hastalar sistemik tutulum açısından yapılabiliyorsa PET-BT ile ya da yapılamıyorsa kontrastlı BT ile taranmalıdır. Erkekler için testis ultrasonografisi önerilmektedir. Tüm hastalar immunsupresyon açısından araştırılmalı ve HIV, HBV, HCV, EBV serolojileri çalışılmalıdır.

Radyolojik Bulgular:

Klasik olarak BT'de kontrast tutulumu olan, çevresinde ödeme ait hipodens görünüm izlenen izodens veya hiperdens kitle olarak görülmektedir. Kalsifikasyon, hemoraji ve kist görünümleri nadirdir. MRG'de ise T1- hipointens, T2- izo/hipointens görünüm mevcuttur. Steroid kullanımı olmayan hastalarda, yoğun homojen kontrast tutulumu gözlenir. Belirgin difüzyon kısıtlılığı yapar. Corpus callozum tutulumu ve karşı hemisfere geçiş görülmektedir. Subepandimal ve araknoid yayılım gösterirler. İmmunsupresif hastalarda bu bulgular daha heterojen görülebilmektedir ve birden fazla kitle olması sıktır. Kontrastlı MR kesitlerinde çentik görünümü (notch sign) bu tip lenfomalar için tipiktir. Tümör sınırında anormal çöküntü ve halkasal kontrast tutulumunun o bölgede olmaması şeklinde izlenmektedir.

Ayırıcı tanı:

Sistemik lenfomalar, ilk sırada yer almaktadır. Leptomeningeal tutulum sistemik lenfomada daha fazladır. Toksoplazma enfeksiyonu görüntü itibari ile yine karışabilen bir tablodur; ayrımında toksoplazmanın, subepandimal yayılımının olmaması, daha çok bazal ganglion tutulumu ve talyum-PET'de tutulum görülmemesi gibi ipuçları kullanılabilir. Glioblastomlar, özellikle kelebek gliomu lenfoma ile karışabilmektedir. Daha nekrotik özellikleri olması ve hemorajinin daha sık görülmesi ile ayrılabilir. MS, ADEM, nörosarkoidoz ve abselerde ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

Tedavi

Acil durumlar primer beyin tümörlerinde anlatıldığı gibi yönetilmektedir. Cerrahinin yeri yoktur. Tedavi 3 parçada incelenebilir; indüksiyon, konsolidasyon ve sürdürme. İndüksiyon kür amaçlı kemoterapatiklerin kullanımı içermektedir (yüksek doz metotreksat, rituximab). Radyoloji desteği ile başarılı indüksiyon sonrasında radyoterapi ve kemoterapiyi içeren konsolidasyon amaçlı protokol izlenir. Tekrarlamasını önlemek amaçlı sürdürme tedavileri yapılabilmektedir ancak faydası üzerine net kanıtlar yoktur.

Sistemik Kanserlerin Nörolojik Etkileri

Sistemik kanserlerin yol açtığı nörolojik komplikasyonlar, kanserin kendisinin semptomlarından daha ağır semptomlarla karşımıza gelebilmektedir. Tedavisiz bırakıldıklarında ölümcül dahi olabilmektedirler. Erken tanı ve tedavi, yaşam kalitesini belirgin düzeltir. Ancak birçok nörolojik hastalık ile karışabildiklerinden ve komorbid hastalıkları çok olan ileri yaşta görüldüklerinden tanısı zordur. Sık görülen nörolojik komplikasyonlar Tablo 6'da özetlenmiştir. Özellikle yoğun bakımda daha çok karşımıza çıkabilecek olan komplikasyonlara daha detaylı değinilecektir (Beyin metastazları, serebrovasküler komplikasyonlar, tedavi komplikasyonları, paraneoplastik sendromlar).

Tablo 6. Sistemik kanserlerde sık görülen komplikasyonları. Tablo Khasraw ve ark. Lancet Neurol. 2010;9(12):1214-1227'dan adapte edilmiştir (19).

	Örnekler	Tanı	Tedavi
Metastatik Komplikasyonlar			
Beyin	Parankimal tümörler	MRG	Cerrahi, Radyoterapi
Spinal	İntra- veya ekstra-aksiyel tutulum	MRG	Cerrahi, Radyoterapi
Leptomeningeal	Fokal/diffüz	MRG, LP	İntratekal kemoterapi, yüksek doz metotreksat, fokal radyoterapi
Periferik sinir ve pleksus	Nörolenfomatozis, nötropenik melanom	MRG, PET, sinir biyopsisi	Fokal radyoterapi, kemoterapi
Kas	Hematojen metastazlar (nadir)	MRG, kas biyopsisi	Fokal radyoterapi, kemoterapi
Metastaz dışı Komplikasyonlar			
Enfeksiyonlar	Ensefalitler, progresif multifokal ensefalopati	MRG, LP, BOS seroloji	Antibiyotik, antiviral
Tedavi yan etkileri	Nöropati, myopati	Klinik, EMG çalışmaları	Mümkünse tedavinin kesilmesi veya değiştirilmesi
Vasküler	Serebral infarkt, hemoraji	BT, MRG	Trombolitik tedavi, antiagreagan-antikogülanlar (iskemi için) Semptomatik tedavi, cerrahi (hemoraji için)
Nutrisyonel	Wernicke ensefalopatisi	Kan vitamin düzeyi ölçümleri	Vitaminler, beslenme
Paraneoplastik Sendromlar	Serebellar dejenerasyon	Paraneoplastik antijenler	IVIG, Rituximab

Metastatik komplikasyonlar

Beyin metastazları

Beyin metastazları erişkinlerde sistemik kanserin en sık görülen nörolojik komplikasyonudur. Metastazlar çeşitli bölgelerdeki tümörler tarafından oluşturulabilmesine rağmen %60'tan fazlası akciğer ve meme tümörlerinden kaynaklanır (Tablo 7). Malign melanom, sistemik kanserlerin %1'i oluşturmakla beraber beyine en yüksek metastaz yapma riskine sahip tümördür.

Tablo 7. Primer kanserlerde beyin metastazı oranları

Primer Tümörler	Metastaz Oranları (%)
Akciğer	50-60
Meme	15-20
Melanom	5-10
Gastrointestinal	4-6
Genitoüriner	3-5
Diğer	3-5
Bilinmeyen	4-8

En sık görülen semptomlar baş ağrısı, bilinç değişiklikleri ve parezilerdir. Primer beyin tümörleri gibi KİBAS ve nöbetler ile de karşımıza gelebilmektedirler. Metastazların radyolojik görüntülemesi BT ve MRG ile yapılmaktadır. BT'de kitle, çeşitli miktarlarda ödemin eşlik ettiği izodens, hipodens, hiperdens (melanom için tipik) görünümler olabilmektedir. Kontrast tutulumu çok farklılık göstermektedir; yoğun, noktasal, nodüler veya halkasal olabilmektedir. MRG'de T1 sekanslarda izo veya hipointens görünümde olabilmektedirler. Hemorajik veya melanin komponenti yüksek olan kitlelerde hiperintens görünüm saptanabilir. T2 ve T2 Flair sekanslarda tipik olarak hiperintens sinyal gözlenmektedir.

Ayırıcı tanıda primer beyin tümörleri, abseler, infarktlar ve hemorajiler düşünülmelidir. Primer beyin tümörlerinden ayrımında kitlelerin birden fazla sayıda olması, kortiko-subkortikal bileşke yerleşimi, kontrast tutulumu ve kitle büyüklüğüne kıyasla daha fazla olan vazojenik ödem görüntüsü kullanılabilmektedir. Meme, kolon, renal hücreli kanser gibi malignitelerde tek bir metastaz görülebilmektedir ancak bu oran primer beyin tümörlerine kıyasla çok daha azdır. Akciğer ve malign melanom çoğunlukla multiple lezyonlar oluşturmaktadır. İntrakraniyal metastazlar, kan-beyin bariyeri olmadığı için tipik olarak kontrast tutmaktadır ve çok çeşitli görünümlerde karşımıza gelmektedir. Primer beyin tümörlerinde kontrast tutulumu daha düşük orandadır. Lenfomalarda ve yüksek dereceli gliomlarda halka şeklinde kontrast tutulumu görülebilmektedir. Primer beyin tümörlerine göre, metastazlarda çok daha büyük bir vazojenik ödem sahası gözlenmektedir. Peritümoral alanda metastazlarda ödem komponenti bulunurken, primer tümörlerde invaziv tümör hücreleri de bulunmaktadır. Bu durum görüntülemede çeşitli farklılıklara yol açmaktadır. Özellikle ADC sekanslarında metastaz ödemi daha hiperintens görünüme sahiptir.

Tedavide amaç, vazojenik ödem ve nöbetlerin kontrol altına alınmasıdır. Soliter metastazlarda cerrahi uygulanabilmektedir. Radyoterapi uygulanan tedaviler arasındadır.

Metastaz dışı Komplikasyonlar

Vasküler Komplikasyonlar

Kanserin serebrovasküler komplikasyonları venöz veya arteriyel, iskemik veya hemorajik olabilmektedir. Trombotik parça fibrin dışında tümör dokusu, enfektif doku ve müsin içerebilmektedir. Kanserli hastalarda klasik serebrovasküler etyolojilerin de olabileceği unutulmamalıdır; örneğin sistemik kanser zemininde gözlenen vasküler olaylarda 1/3 oranında aterosklerotik damar hastalığı saptanmaktadır.

İskemik komplikasyonlar

Hastalarda 3 sebepten dolayı serebrovasküler olaylara yatkınlık gelişmektedir: kanserin kendisinin ve tedavisinin yol açtığı pıhtılaşma bozuklukları, kitleye sekonder damar basısı veya invaszyonu, enfeksiyonlar ve septik emboli. Daha nadiren tümör hücresi embolizasyonu ile gelişen serebrovasküler olaylar da tanımlanmaktadır.

Kanser hiperkoagülopatiye sebep olmaktadır. Prokoagülan faktörlerin salınımı ve antikoagülan yolakların baskılanması bu duruma yol açmaktadır. Lokalize tromboz veya dissemine intravasküler koagülopati (DIC) gelişebilmektedir.Kanser hastalarındaki en sık tromboz sebebi nonbakteriyel trombotik endokarditttir (NBTE). Genellikle akciğer ve gastrointestinal sistemin adenokarsinomlarında görülmektedir. Kardiyak vejetasyonlar, büyük damarlara emboli kaynağı olurlar ve en sık orta serebral arterde tıkanmaya sebep olurlar. Birden fazla damar ağacının tutulumu ve boyut olarak heterojen iskemi sahalarının gözlenmesi tipik bir bulgudur (20). Multifokal özelliği nedeniyle ensefalopati gibi yaygın bozukluklar daha sıktır.

Kontraendike olmayan hastalarda antikoagülan tedavi önerilmektedir. Hemorajik komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Kanama veya heparine bağlı trombositopeni gibi fatal durumlar olmadığı sürece antikogülasyon sürekli kullanılmalıdır. Bırakılması sonrasında tekrarlama sıktır.

Venöz komplikasyonlar:

Hiperkoagülabilite, kemoterapötikler (asparaginaz gibi) ve dural metastaz-kitle basısı ile venöz trombozlar gelişebilmektedir. Bu durumlarda da antikoagülasyon önerilmektedir. Serebrovasküler yan etkileri olan kemoterapötikler Tablo 14.8'de belirtilmiştir.

Hemorajik komplikasyonlar:

Hemorajik olaylar genellikle kitle içine kanama kaynaklıdır. Frajil kitle yapısı, trombositopeni, radyasyon nedeniyle gelişen damarsal malformasyonlar kanama sebebidir. Melanom, akciğer ve renal kanserlerin metastazlarında hemoraji sık görülmektedir. Hematolojik malignitelerde DIC'e bağlı kanamalar görülebilmektedir.

Radyoterapiye bağlı vasküler komplikasyonlar:

Radyoterapi sonrasında gecikmiş bir yan etki olarak vaskülopati ve inme görülebilmektedir. Radyasyonun yol açtığı malformasyonlara bağlı kanamalar görülebilmektedir.

Kemoterapi komplikasyonları

Tedavi komplikasyonları Tablo 8'de özetlenmiş olup yoğun bakım yatışı gerekebilecek durumlar daha ayrıntılı anlatılmıştır. Hastalar yoğun bakıma en sık nöbet ve ensefalopati tabloları ile yatırılmaktadır. Tüm komplikasyonlarda birincil tedavi ilacın kesilmesidir.

Akut Santral Sinir Sistemi Sendromları

Bu bölümde sık kullanılan kematerapötiklerde akut semptomlar ile karşımıza gelen durumlar özetlenecektir. Akut serebrovasküler olaylar yukarıda anlatılmıştır.

İfosfamid, solid organ tümörlerinde özellikle yumuşak doku sarkomlarında kullanılan bir ajandır. Yüksek doz infüzyonlarında konfüzyon, halüsinasyon, nöbet-status epilepticus ve bilinç değişiklikleri ile karakterize akut ensefalopati tablosu oluşmaktadır. Genellikle tedavi sonrası 6-12 saat içinde başlar ve tedavi kesimi sonrası 48-72. saatte tablo geriler. İv metilen mavisi semptomların süresini kısaltabilmektedir.

Tablo 8. Nörolojik toksisitesi olan kemoterapi rejimleri. Tablo Pruitt tarafından yazılan kitap bölümünden adapte edilmiştir (21).

Nörolojik Komplikasyonlar	Klasik Kemoterapötikler	Biyolojik ve İmmünolojik Tedaviler
Santral Sinir Sistemi Toksisitesi		
Akut ensefalopati (tedavi verildikten 24 saat içinde başlayan)	İfosfomaid, metotreksat, sisplatin, 5-florourasil, vinka alkaloidleri	VEGF inhibitörleri (posterior reversible ensefalopati sendromu), interferon alfa, interlökin-2, kortikosteroidler
Subakut ensefalopati	Prokarbazin, metotreksat	
Multifokal lökoensefalopati	Kapesitabin	
Gecikmiş ensefalopati	Metotreksat, yüksek doz multi-ilaç rejimleri	Takrolimus, sirolimus, siklosporin
Baş ağrısı	Tamoksifen, etoposid, fludarabin	
Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)	Sitarabin, gemsitabine, siklofosfomid, metotreksat, sisplatin, karboplatin	Takrolimus, sirolimus, siklosporin, rituksimab, bevasizumab, VEGF inhibitörleri
Nöbetler	Metotreksat, busulfan, sitarabin, sisplatin, etoposid, dacarbazin, paklitaksel	İnterferon alfa, VEGF inhibitörleri
Akut fokal defisit (iskemik/ demyelinizan)	L-asparaginaz, metotreksat, fludarabin	Pembrolizumab, nivolumab
Serebellar sendrom	5-florourasil, nelarabine, sitarabin, capesitabin	
Myelopati	Metotreksat, sitarabin (intratekal), sisplatin (geçici demyelinizasyon, Lhermitte bulgusu)	İpilimumab
İşitme kaybı	Sisplatin, vinkristin, oksaliplatin	Takrolimus
Optik nöropati	Fludarabin, tamoksifen	Bevacizumab, takrolimus
Periferik Sinir Sistemi Toksisitesi		
Kronik polinöropati (çoğunlukla duyusal)	Paklitaksel, sisplatin, vinkristin (motor, otonomik ve kraniyal sistem tutulumu da görülebilir), bortezomib, talidomid (duyusal ve otonomik)	Brentuximab
Akut inflamatuvar demyelinizan poliradikülonöropati (AIDP) / Kronik inflamatuvar demyelinizan poliradikülonöropati (CIDP)		İpilimumab, nivolumab, pembrolizumab, takrolimus
Myastenik sendrom	Sisplatin	İpilimumab, nivolumab, pembrolizumab, interferon alfa, interlökin-2
Myopati	Gemsitabin	Aromataz inhibitörleri, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, kortikosteroidler
Enfeksiyonlar		
Sitomegalovirüs, Human Herpes Virus-6	Yüksek doz indüksiyon terapisi (çeşitli ajanlarla)	
Varicella-zoster virüs, Herpes simplex virüs	Kortikosteroid, mikofenolat	Takrolimus, siklosporin, sirolimus
Progresif multifokal lökoensefalopati (JC virüs)	Leflunomid, azatiopürin	Rituksimab, alemtuzumab, brentuximab, mikofenolat, takrolimus
Aspergillus, candida	Çeşitli ajanlar nedeniyle uzamış nötropeni	İbrutinib

Busulfan, jeneralize epilepsilere yol açtığı bilinen en önemli terapilerdendir. Genellikle 3. veya 4. gün ortaya çıkmaktadır. Status epilepticus ile hastalar yoğun bakıma yatırılabilir. Bu tedaviyi alan hastalarda, antiepileptik profilaksi kullanılmaktadır.

Metotreksat, birçok tümör tedavisinde kullanılan ve çeşitli nörolojik komplikasyonları olan bir ilaçtır. Tedavinin ilk 24 saatinde başlayan ve nöbetlerle seyreden akut ensefalopati tablosu yapmaktadır. Tedavi kesimi sonrasında genellikle semptomlar kendiliğinden kesilmektedir. İntratekal uygulaması, aseptik menenjite yol açabilmektedir. Hastalar, baş ağrısı, kusma, nöbet, ense sertliği ve letarji ile karşımıza gelmektedir. Semptomatik tedavi önerilmektedir ve semptomlar kendiliğinden gerilemektedir. Uzamış yan etkisi lökoensefalopatidir. Asemptomatik olabileceği gibi ağır yaygın nekrotizan ensefalopati ile karşımıza gelebilmektedir. MRG'de T2 sekanslarda periventriküler hiperintensiteler görülmektedir. Yararı kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmamaktadır.

Sitarabin, lösemi ve lenfomada kullanılan bir ajandır. Yüksek dozlarında konfüzyon ve letarji ile başlayan ensefalopati tablosunu takiben gelişen serebellar sendrom görülmektedir. Ensefalopati zamanla azalmakla beraber serebellar kayıp kalıcı olabilmek-

dir. İntratekal uygulaması, metotreksat gibi aseptik menenjit yapabilmektedir. Bir diğer komplikasyonu myelopatidir. Hızlı, yükselen flask paraparezi, seviye veren duyu kusuru ve sfinkter bozuklukları görülmektedir. Başta MRG normal olabilir ancak sonrasında kordda ödem görülebilmektedir. Genellikle kalıcı hasar bırakır.

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu (PRES)

Akut veya subakut başlayan konfüzyon-letarji, baş ağrısı, nöbetler ve görme kusurları ile karakterize bir sendromdur. Görme kusuru bulanık görmeden kortikal körlüğe kadar çeşitli oranlarda olabilmektedir. MRG'de tipik olarak T2 ve T2 Flair sekanslarda simetrik, fokal, hemisferik ödem görüntüsü mevcuttur. En sık parietal ve oksipital loblar etkilenmektedir. Difüzyon kısıtlanması genellikle gözlenmez. Destek tedavisi ve ajanın kesilmesi ile genellikle semptomlar gerilemektedir. Bu sendrom en sık hipertansiyon, eklampsi ve immunsupresif ajanlarla ilişkilidir. Suçlu görülen ajanlar tablo 14,8'de verilmiştir. Bu ajanlara bağlı PRES'da hipertansiyon sık görülmektedir ancak hipertansiyona bağlı olan sendroma kıyasla daha az şiddetlidir.

Nöromuskuler komplikasyonlar

Genel olarak, nöromüsküler komplikasyonlar periferik nöropatiden çok daha az görülmektedirler. Doksorubisin, sisplatin, etoposid, deksametazon, interferon alfa, interlökin-2 ve etanersept miyasteni gravisi şiddetlendirebilir veya miyastenik sendromun gelişmesine yol açabilir. Hastalar karşımıza myastenik kriz ile gelebilirler ve tedavisi primer myasteni gravis süreci ile aynıdır.

Radyoterapi komplikasyonları

Radyoterapiye bağlı hasar çok çeşitli tablolarla karşımıza çıkabilmektedir ve terapiden sonra farklı zaman dilimlerinde ortaya çıkabilmektedir. Tablo 9'da bu durumlar özetlenmiştir.

Tablo 9. Radyoterapi komplikasyonlarının zaman ilişkisi ve klinik özellikleri. Tablo Kaley TJ ve DeAngelis LM tarafından yazılan kitap bölümünden adapte edilmiştir (22).

Radyasyondan Sonra Geçen Süre	Klinik Bulgular	Olası Sebepler
Beyin		
Akut (dakikalar-günler)	KİBAS	Akut vazojenik ödem
Erken gecikmiş (haftalar)	Psödoprogresyon Beyin sapı ensefalopatisi Somnolans Sendromu	Demyelinizasyon
Gecikmiş (aylar-yıllar)		
Nekroz	Diffüz ise demans Fokal ise nüks etmiş tümör gibi davranır	Glial ve vasküler hasar
Lökoensefalopati	Asemptomatik- demans	Atrofi, beyaz cevherin süngerleşmesi, normal basınçlı hidrosefali
Spinal		
Erken gecikmiş (haftalar)	Lhermitte bulgusu	Demyelinizasyon
Gecikmiş (aylar-yıllar)		
Spinal kord nekrozu	Transvers myelit	Glial ve vasküler hasar
Motor nöron hastalığı	Flask paraparezi, amyotrofi	bilinmemekte
Araknoidit	Genellikle asemptomatik	Leptomeninks hasarı
Hemoraji	Akut miyelopati	Vasküler lezyonlar

Radyasyon Ensefalopatisi

Akut ensefalopati: Özellikle kortikosteroid almayan, genellikle primer veya metastatik beyin tümöründen dolayı intrakraniyal basıncı artan hastalara verilen büyük radyoterapi dozlarını sonrası oluşmaktadır. Tedavinin hemen ardından, hastalarda baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve nörolojik semptomların kötüleşmesi gelişir. Nadiren de olsa serebral herniasyon ve ölümle sonuçlanacak kadar şiddetli olabilmektedir. Genellikle ilk doz uygulaması sonrası gelişir, tekrarlayan dozlarda gelişme riski daha azdır. Bu durumun önlenmesi için radyoterapiden 24-48 saat önce 16 mg/gün deksametazon başlanması önerilir.

Erken Gecikmiş Ensefalopati: Genellikle tedavi sonrası 2. veya 3. ayda başlamaktadır. Klinik olarak tümörün büyümesi şeklinde karşımıza gelmektedir ve bu duruma psödoprogresyon denilmektedir. Hastada tekrarlayan baş ağrısı, uyuşukluk ve lateralizasyon belirtilerinin kötüleşmesi gelişebilir. Nörogörüntülemedeki değişiklikler lezyonun boyutunda artış ve bazen yeni gelişen kontrast tutulumu şeklinde olabilmektedir. Bu değişiklikler, eğer bozukluk, tümör nüksü yerine radyasyon ensefalopatisinden kaynaklanıyorsa kendiliğinden veya kortikosteroid kullanımı sonrası düzelir. MRG'de kontrastlanmanın kaybolduğu gözlemlenir.

Nadir ve ciddi bir erken gecikmiş nörolojik sendrom, posterior fossa tümörlerinin ışınlanmasını takiben veya beyin sapı baş ve boyun kanseri için ışınlanmış alana dahil edildiğinde gelişen beyin sapı ensefalopatisidir. En sık görülen semptomlar ataksi, diplopi, dizartri ve nistagmustur. Çoğu hasta 6 ila 8 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Nadiren, semptomlar stupor, koma ve ölüme ilerler.

Radyasyon Nekrozu: Genellikle radyoterapinin tamamlanmasından 1 ila 2 yıl sonra başlar. Primer veya metastatik beyin tümörleri için tedavi edilen hastalarda, semptomlar genellikle beyin tümörünün semptomlarını tekrarlar ve doktorun tümörün nüksetmesinden şüphelenmesine yol açar.

Klinik özellikler, fokal belirtilerle birlikte bir beyin tümörününkine benzerdir. Beyin hasarının yerine bağlı olarak fokal semptomlar görülür ve lezyon büyükse KİBAS ile karşımıza gelebilir.

MRG'de kontrast tutan bir kitle görünümü saptanır. FDG-PET, MR spektroskopi ve ileri MRG teknikleri, nekroz ve tümör arasında ayrım yapılmasına yardımcı olabilir. MR perfüzyon sekanslarında yüksek serebral kan hacmi, MRG'nin ADC görüntülerinde hipointensite ile sınırlı difüzyon ve FDG-PET'te hipermetabolizma, radyasyon nekrozundan ziyade nükseden tümörü destekler, ancak kesin tanı sadece patolojik olarak konulabilir.

Radyasyon nekrozu genellikle başlangıçta kortikosteroidlerle tedavi edilir; bununla birlikte, hastalar yalnızca geçici olarak yanıt verebilir. Bevacizumab ayrıca radyasyon nekrozu tedavisinde klinik ve radyolojik fayda göstermiştir ve birlikte kullanımında steroid dozunu azaltabilir. Hastalar medikal tedaviye rağmen semptomatik olduğunda veya tedaviden dolayı morbidite geliştirdiğinde, radyasyon nekrozu cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir.

SMART Sendromu (stroke-like migraine attacks after radiation therapy, radyoterapi sonrası felç benzeri migren atakları): Tekrarlayan komplike migren benzeri ataklar ile karakterize radyoterapinin gecikmiş bir komplikasyonudur. Radyoterapi sonrası ortanca başlangıç süresi 14 yıldır. Sık semptomlar baş ağrısı, nöbet, hemianopsi, hemiparezi ve afaziyi içerir. Semptomlar genellikle saatler ile haftalar arasında tekrar eder, ancak tam olmayan nörolojik iyileşme bildirilmiş olmasına rağmen, genellikle geri dönüşümlü olarak kabul edilir.

Kontrast sonrası T1 ağırlıklı MRG, genellikle temporal, parietal veya oksipital loblarda, radyasyon alanı içinde serebral girusta tek taraflı kortikal gadolinyum artışı gösterebilir. Radyasyona bağlı kavernöz hemanjiyomlara atfedilen periventriküler beyaz cevher içinde çok sayıda T2 ve T2-Flair sekanslarda hiperintens, SWI sekansta hipointens lezyonlar görülmektedir. Bu karakteristik MRG bulguları semptom başlangıcından 2-7 gün sonra ortaya çıkar.

Tedavisinde epileptik nöbetlerin ve migren benzeri atakların engellenmesi planlanmaktadır. Kısıtlı vaka serilerinde bir kalsiyum kanal blokörü olan verapamilin semptom şiddetini azalttığı düşünülmektedir.

Paraneoplastik Sendromlar

Çeşitli kanserlerde paraneoplastik nörolojik semdromlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar tümörlerin salgıladıkları spesifik antikorlar ile gelişmektedir. Bunlar Tablo 10 'da özetlenmiştir. Bu durumlarla ilgili antikorlar ve klinik özellikleri de tablo 11'de belirtilmiştir. Tanıda spesifik antikorların gösterilmesi ve inflamatuvar süreçlerin saptanması (BOS örneklerinde) yol göstericidir. Bu sendromlarda genel tedavi aynıdır. Altta yatan tümörün çıkarılması/tedavisi ve immun yanıtın baskılanmasıdır.

Tablo 10. Nörolojik Paraneoplastik Sendromlar. Tablo Dalmau ve ark. "Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system" 'dan adapte edilmiştir (23). (57).

SSS'nin Paraneoplastik Sendromları
Ensefalomiyelit
Miyelit
Limbik Ensefalit
Beyin Sapı Ensefaliti
Serebellar Dejenerasyon
Opsoklonus Myoklonus Ataksi
Vizüel Sendromlar (Kanser ilişlili retinopati, melanom ilişkili retinopati, optik nörit)
Nekrotizan Myelopati
Motor Nöron Sendromu
Stiff-person Sendromu
Subakut Sensoriyel Nöropati
Periferik Sinir Sisteminin Paraneoplastik Sendromları
Kronik Sensorimotor Nöropati
Akut Sensorimotor Nöropati
Otonomik Nöropati
Vaskülit
Nöromuskuler Kavşak ve Kasın Paraneoplastik Sendromları
Myastenia Gravis
Lambert-Eaton Sendromu
Dermatomiyozit
Nöromyotoni
Akut Nekrotizan Myopati

Tablo 11. Paraneoplastik sendromlarda saptanan antikorlar ve klinik özellikleri. Tablo Graus ve ark. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014'ten adapte edilmişti (24)

Antikor	Nörolojik Fenotip	İlişkili Kanserler
Hu (ANNA-1)	Sensoriyel Nöropati, Limbik Ensefalit, Ensefalomiyelit	Küçük hücreli akciğer kanseri >>> Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, nöroendokrin tümörler, nöroblastom
CV2/CRPM5	Sensoriyel Nöropati, Ensefalomiyelit	Küçük hücreli akciğer kanseri, timoma
SOX1	Lambert Eaton Sendromu ± serebellar sendrom	Küçük hücreli akciğer kanseri
PCA-2 (MAP1B)	Sensoriyel Nöropati, Ensefalomiyelit, Hızlı progresif serebellar sendrom	Meme, akciğer
Amfifizin	Poliradikülopati, Stiff-person sendromu, Sensoriyel Nöropati, Ensefalomiyelit	Küçük hücreli akciğer kanseri, meme
Ri (ANNA-2)	Beyin sapı-serebellar sendrom, Opsoklonus Myoklonus Ataksi	Kadınlarda meme, erkeklerde akciğer

Tablo 11. Paraneoplastik sendromlarda saptanan antikorlar ve klinik özellikleri. Tablo Graus ve ark. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(4):e1014'ten adapte edilmişti (24)

Antikor	Nörolojik Fenotip	İlişkili Kanserler
Yo (PCA-1)	Hızlı progresif serebellar sendrom	Over, meme (neredeyse tamamı kadın hasta.)
Ma2/Ma	Limbik ensefalit, Diensefalit, Beyin sapı ensefaliti	Testiküler kanser, küçük hücreli dışı akciğer kanseri
AMPAR	Limbik ensefalit	Küçük hücreli akciğer kanseri, malign timoma
GABA-B	Limbik ensefalit	Küçük hücreli akciğer kanseri
NMDAR	Anti-NMDA ensefaliti	Over/over dışı teratom
CASPR2	Morvan sendromu	Malign timoma

Limbik Ensefalit

Limbik ensefalit, akut veya subakut duygudurum ve davranış değişiklikleri, kısa süreli hafıza sorunları, fokal nöbetler (kompleks parsiyel nöbetler) ve bilişsel işlev bozukluğu ile karakterizedir. Hipotalamik disfonksiyon, hipertermi, somnolans ve endokrin anormallikler gibi belirtilerle de ortaya çıkabilir. Yoğun bakımlara açıklanamayan ve ilerleyici bilinç bozukluğu ile yatırılan tablolarda akla gelmelidir. Limbik ensefalit semptomları olan kişilerin yaklaşık %80'inde MRG'de medial temporal loblarda tek veya iki taraflı artmış hiperintensite görülür. Elektroensefalografik (EEG) bulgular, temporal bölgelerde belirgin fokal veya genel yavaşlama ve/veya epileptiform aktiviteyi içerir. Delta-brush bulgusu anti-NMDA ensefalitlerinde gözlenebilen nispeten özgül bir EEG bulgusudur.

Paraneoplastik limbik ensefalit ile ilişkili en sık görülen neoplazmlar akciğer kanseri (genellikle küçük hücreli akciğer kanseri [SCLC]), seminom ve diğer testis tümörleri, timoma, meme kanseri ve Hodgkin lenfomadır. Nörolojik semptomlar tipik olarak tümörün tanısından önce gelişmektedir.

Beyin Sapı Ensefaliti

Bu hastalarda pons ve/veya medullaya lokalize geniş bir semptom yelpazesi gelişebilir; opsoklonus, nistagmus, disfaji, dizartri, sensörinöral sağırlık, trigeminal duyu kaybı, santral hipoventilasyon ve baş dönmesi görülebilmektedir. Anti-Hu antikorları daha çok alt beyin sapı tutulumu ile ilişkilendirilirken, anti-Ma2 antikorları genellikle üst beyin sapı bulguları ile ilişkilidir. Genellikle progresyon hızlı ve prognoz kötüdür.

Ensefalomiyelit

Paraneoplastik ensefalomiyelit, temporal-limbik bölgeler, beyin sapı, serebellum, omurilik, dorsal kök ganglionları ve otonom sinir sistemi dahil olmak üzere sinir sisteminin çeşitli alanlarının tutulumu ile karakterizedir. Tutulan bölgelere göre semptomlar çeşitlenmektedir. Hastaların yaklaşık %75'inde altta yatan tümör, küçük hücreli akciğer kanseridir. Paraneoplastik ensefalomiyelitli hastaların çoğunda anti-Hu antikorları bulunur. Aynı şekilde seyir hızlı ve prognoz kötüdür.

Paraneoplastik Sendromlarda Tedavi

İmmünomodülasyon veya baskılama, Lambert-Eaton miyastenik sendromu (LEMS) ve miyastenia gravis (MG) gibi bazı durumlar için faydalıdır. Bu koşullarda, plazmaferez veya intravenöz immün globulin en azından kısa vadede nörolojik durumu iyileştirmede genellikle etkilidir.

NMDA, AMPA, GABA-B reseptörleri ve LGI1 reseptör antikorlarına bağlı sendromlar da immünosupresif tedavilere oldukça duyarlıdır. Bu durumlar genellikle intravenöz metilprednizolon, IVIG veya plazma değişimi ile tedavi edilir. Bunlar başarısız olursa, rituksimab ve/veya siklofosfamid sıklıkla etkilidir. Bu durumlar dışındaki sendromlar genellikle tedavilere yanıtsız olup erken dönemde siklofosfomid ve rituximab gibi tedaviler düşünülebilir.

Check- Point İnhibitör Aracılıklı Nörotoksisite

Bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılan check-point inhibitörleri, ilerlemiş malignitesi olan hastalarda prognozu önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu tedavilerin 3 ana hedefi bulunmaktadır: Programmed cell death receptor 1 (PD-1) (Nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab), programmed cell death ligand 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, and durvalumab)ve Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) (İpilimumab). Bu tedaviler melonoma, kutanöz skuamöz hücreli kanser, endometrial kanser ve ürotelyal kanserler için onay almıştır.

Vaka serileri, nörotoksisitenin hastaların yaklaşık yüzde 1 ila 14'ünde meydana geldiğini ve en yüksek oranların nivolumab ve ipilimumab kombine immünoterapi kullanımıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Ciddi nörolojik komplikasyonlar arasında myastenia gravis, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) , aseptik menenjit, transvers miyelit, panserebellit, otoimmün ensefalit yer almaktadır.

Bu hastalarda tedavi olarak öncelikle glukokortikoidler önerilmekte olup, IVIG ve plazmaferez seçenekleri de akılda tutulmalıdır. ASCO rehberleri oluşabilecek her türlü durum için yol göstermektedir (25).

KAYNAKLAR

1. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. Lancet 2012; 379(9830): 1984-96.
2. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. Neuro Oncol 2018; 20(suppl_4): iv1-iv86.
3. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71(5): 381-406.
4. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. Lancet 2018; 392(10145): 432-46.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol 2021; 23(8): 1231-51.
6. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. Neuro Oncol 2019; 21(4): 424-7.
7. Ricci PE. Imaging of adult brain tumors. Neuroimaging Clin N Am 1999; 9(4): 651-69.
8. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2005; 25(6): 1669-88.

43(6): 442-8.
13. Mauritz W, Steltzer H, Bauer P, Dolanski-Aghamanoukjan L, Metnitz P. Monitoring of intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: an Austrian prospective multicenter study. Intensive Care Med 2008; 34(7): 1208-15.
14. Robinson N, Clancy M. In patients with head injury undergoing rapid sequence intubation, does pretreatment with intravenous lignocaine/lidocaine lead to an improved neurological outcome? A review of the literature. Emerg Med J 2001; 18(6): 453-7.
15. Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. Crit Care Med 2008; 36(3): 795-800.
16. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, et al. Isovolume hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2 mL/kg 7.5% saline is more effective than 2 mL/kg 20% mannitol. Crit Care Med 2003; 31(6): 1683-7.
17. Chesnut RM, Marshall LF. Management of head injury. Treatment of abnormal intracranial pressure. Neurosurg Clin N Am 1991; 2(2): 267-84.
18. Stiefel MF, Udoetuk JD, Spiotta AM, et al. Conventional neurocritical care and cerebral oxygenation after traumatic brain injury. J Neurosurg 2006; 105(4): 568-75.
19. Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. Lancet Neurol 2010; 9(12): 1214-27.
20. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. Stroke 2002; 33(5): 1267-73.
21. A P. Approach to the patient with a delayed posttreatment CNS neurotoxicity. 2021: 341-55.
22. Kaley TJ DL. Neurologic Complications of Chemotherapy and Radiation Therapy. Aminoff's Neurology and General Medicine; 2021: 521-37.
23. Dalmau J MR. Overview of paraneoplastic syndromes of the nervous system. . UpToDate 2022.
24. Graus F, Vogrig A, Muniz-Castrillo S, et al. Updated Diagnostic Criteria for Paraneoplastic Neurologic Syndromes. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021; 8(4).
25. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2021; 39(36): 4073-126.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0167

Gebelik ve Lohusalıkta Nörokritik Hastalıklar

Uz. Dr. Ülgen Yalaz Tekan, Prof. Dr. Bijen Nazlıel

ORCID; ÜYT: 0000-0002-3448-7828, BN: 0000-0002-6148-3814

GİRİŞ

Gebelik, vücuttaki tüm sistemlerin işleyişinde değişikliklere neden olan özel bir süreçtir. Plazma volümünde ortalama %45 oranında artış ve periferik vasküler dirençte azalma, gebeliğin erken evrelerinden itibaren başlayarak ikinci trimester ortalarına dek, artarak devam eder. Ortalama arter basıncındaki (OAB) düşüş ve fizyolojik anemiye yanıt olarak, fetal dolaşım ihtiyacının karşılanması için gerekli olan kardiyak debiyi sağlamak amacıyla kalp tepe hızı artar. Hipervolemik durum, gebeliğe bağlı hormonal faktörlerce de desteklenir. Beyin kapalı bir devre içerisinde bulunduğundan, sistemik perfüzyon artışına vereceği yanıt, diğer organlardan farklıdır. Serebral kan akımının sabit tutulabilmesi adına, serebral dolaşımda, otoregülasyon limitlerinin de dahil olduğu bir dizi yapısal ve fonksiyonel adaptasyon gerçekleşir (1).

Gebelikte yoğun bakım gereksinimi nadir olmakla birlikte, kritik hastalığı olan gebelerde nörolojik komplikasyon oranı azımsanmayacak ölçüdedir. Gebelik, var olan nörolojik hastalıkların kötüleşmesine yol açabileceği gibi, yeni gelişecek nörolojik semptomlara zemin hazırlayabilmektedir. Gebeliğin yarattığı hemodinamik ve hormonal değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkan hipertansiyon, hiperkoagulopati ve vasküler frajilite; nörokritik hastalıklara yatkınlık oluşturan faktörler arasındadır.

Gebelikte nörokritik hastalıklar nadir görülmekle birlikte, morbidite ve mortalite riskini anlamlı olarak arttırmaktadır. Hasta yönetiminde temel prensip, anne sağlığına öncelik vermek, mümkünse fetüse olan zararı minimize etmektir. Normal şartlarda çoğunlukla genç ve sağlıklı olan bu grup hastanın yönetimi, çok özellikli ve zorlayıcı olup, nöro-yoğun bakım, obstetrik, neonatoloji, endovasküler nöroloji ve nörocerrahi işbirliğini içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir (2).

Bu bölümde gebelikte iskemik- hemorojik inme, venöz sinüs trombozu, eklampsi , posterior reversibl ensefalopati sendromu ve pituiter apopleksi konuları ele alınacaktır. Bölüm 8' de iskemik-hemorojik inme ve sinüs ven trombozunun klinik ve tedavi prensiplerinden detaylı şekilde bahsedildiği için bu bölümde sadece gebelikte dikkat edilmesi gereken durumlar üzerinde durulacaktır.

EKLAMPSİ

Preeklampsi bulguları olan gebelerde yeni ortaya çıkan ve başka bir etiyolojiye (Epilepsi, inme, madde kullanımı vb.) bağlı olmayan nöbetlerin görülmesi, eklampsi olarak adlandırılır (3). Preeklampsi tanısı, > 20. gebelik haftasında ortaya çıkan hipertansiyona eşlik eden proteinüri ya da uç organ hasarı bulguları varlığında konur (4) (Tablo 1). Eklampsi; antepartum, intrapartum ve postpartum (< 48 saat) dönemde ortaya çıkabilir. Postpartum 48. saat ile 4. hafta arasında görülmesi, geç eklampsi olarak tanımlanır. Preeklampsili gebelerin %1.9' unda eklamptik nöbetlerin geliştiği bildirilmiştir. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde eklampsi sıklığı azalmış (< %0.1) olmakla birlikte, insidans bölgesel farklılıklar gösterir (5). Özellikle kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde, eklampsi maternal mortalitenin önemli sebeplerindendir. Preeklampsi ve eklampsinin nörolojik ve medikal komplikasyonları arasında posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), intraserebral kanama (İSK), HELLP sendromu (Hemoliz, artmış karaciğer enzimleri ve düşük platelet), pulmoner ödem, akut böbrek yetmezliği, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon ve aspirasyon pnömonisi sayılabilir (6).

Tablo 1. Preeklampsi tanı kriterleri

Kan Basıncı:
En az 4 saat arayla yapılan iki ölçümde SKB ≥ 140 mmHg veya DKB ≥ 90 mmHg veya
Tek bir ölçümde SKB ≥ 160 mmHg veya DKB ≥ 110 mmHg (Birkaç dakika içinde konfirme edilebilir)
VE
Proteinüri:
24 saatlik idrardaprotein miktarı ≥ 300 mg veya
Spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥ 0.3 mg/dl veya
Dipstik testinde 2+ protein varlığı (Yalnızca kantitatif yöntemlere ulaşılamıyorsa uygulanır)
VEYA proteinüri yoksa, aşağıdaki yeni başlangıçlı bulgulardan herhangi biri
Trombosit < 100000/ml
Serum kreatinin > 1.1 mg/dl veya bazal değere göre iki kat artış
Karaciğer enzimlerinde iki kat ya da daha fazla artış
Pulmoner ödem
Görsel semptomlar ya da başka bir tanıyla açıklanamayan ve tedaviye yanıtsız persistan baş ağrısı
SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin number 222. Obstet Gynecol 135, e237-e260

Preeklampsi patofizyolojisinde plasental hipoperfüzyonu takiben sistemik maternal dolaşıma salınan anjiogenik faktörlerin neden olduğu endotelyal disfonksiyon ve artmış koagülasyon rol oynamaktadır. Eklamptik nöbetlerin altında yatan patolojik sürece yönelik hipertansiyon temelli iki hipotezden ilki, serebral otoregülasyonun bozulması sonucunda kapiller hidrostatik basınç ve vasküler geçirgenlikte artışın neden olduğu vazojenik ödem, hemoraji ve nöroinflamasyona bağlı gelişen nöronal hasardır. İkinci modelde hipertansiyona yanıt olarak gelişen serebral vazokonstrüksiyon sonucunda fokal serebral iskemi, endotel disfonksiyonu ve vazojenik /sitotoksik ödeme bağlı parenkimal hasar oluştuğu öne sürülmektedir (7).

Eklampsi, klinik bir tanı olup, tipik preeklampsi bulguları olan gebede gözlenen tonik klonik nöbetlerin varlığında ilk olarak akla gelmelidir. Çoğu hastada ilk nöbetin ortaya çıkmasından önce görülebilen bulgular arasında baş ağrısı, görme bozuklukları (Bulanık görme, diplopi, skotom, geçici kortikal körlük vb) ve sağ üst kadran ya da epigastrik bölge ağrısı sayılabilir. Hipertansiyon, hastalığın temel özelliği olmasına rağmen, olguların bir kısmında saptanamayabilir. Nöbet genel olarak jeneralize tonik klonik tiptedir ancak nadiren fokal başlangıçlı olabilir. Bazı olgularda nöbet, preeklampsinin ilk semptomu olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Nöbeti takip eden süreçte nörolojik muayenesi normal olan hastalar preeklampsinin ötesinde tanısal araştırma gerektirmez.

Preeklampsi kriterlerini karşılamayan hastalarda (HELLP sendromu, gestasyonel hipertansiyon gibi gebeliğin diğer hipertansif bozuklukları) veya uzamış bilinç bozukluğu, persistan nörolojik defisit ve uygun tedaviye rağmen devam eden nöbetlerin varlığında; nöro-görüntüleme yapılmalıdır. Gestasyonel < 20 hafta ve postpartum > 48 saatte gözlenen nöbetler, nadir de olsa eklampsiye bağlı olabileceği gibi, farklı etiyolojilerin de akla getirilmesi gerekir (Tablo 2). Elektroensefalogram (EEG), tanıya çoğunlukla ek katkı sağlamayacağı ve tedavi protokolünü değiştirmeyeceği için zorunlu değildir. Ancak uzamış bilinç değişikliği gözlenen hastalarda non-konvülzif status epileptikus ekartasyonu açısından EEG monitörizasyonu önerilir.

Tablo 2. Gebelik ve postpartum dönemde nöbet ayırıcı tanısı

Epilepsi hastalığı
Gebelikle ilişkili nedenler Eklampsi Trombotik trombositopenik purpura Amniyon sıvı embolisi
Serebrovasküler hastalıklar İntraserebral kanama Subaraknoid kanama İskemik inme Venöz sinüs trombozu Kavernöz anjiom Posterior reversibl ensefalopati sendromu
Metabolik nedenler Karaciğer / böbrek yetmezliği Hipoglisemi Hiponatremi Hiperosmolar nonketotik hiperglisemi Hipokalsemi
Otoimmün nedenler Sistemik lupus eritematozus Antifosfolipid sendromu
Yer kaplayıcı lezyonlar (primer / metastatik)
Enfeksiyöz ensefalit / menenjit
İlaç / madde kullanımı Antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar, salisilat doz aşımı Alkol / barbitürat / benzodiazepin yoksunluk sendromu Yasa dışı madde kullanımı (kokain, metamfetamin vb)
Travma
Psikojenik nöbet
Bartal MF, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. AJOG 2020;226:1237-1253

Tedavide temel hedefler, nöbete bağlı maternal hipoksi ve travmanın önlenmesi, kan basıncı kontrolü, tekrarlayan nöbetlerin önüne geçilmesi ve doğumun vaktinde gerçekleştirilmesidir (Şekil 15.1). Sistolik kan basıncı (SKB) ≥ 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) ≥110 mmHg ise medikal müdahale önerilmekte olup, kan basıncının 140/90 mmHg altına düşürülmesi hedeflenmelidir. Hipertansiyon tedavisinde tercih edilecek ajanlar IV hidralazin, IV labetalol veya oral nifedipindir (4). Magnezyum sülfat ($MgSO_4$), eklampsi profilaksi ve tedavisinde birinci tercih edilecek ajan olup antiepileptik etkisini santral N-metil-D-aspartat reseptör blokajı yaparak göstermektedir (8). Gebeliği devam eden ya da yeni doğum yapmış toplam 10141 hipertansif hastanın dahil edildiği uluslararası plasebo kontrollü MAGPIE çalışmasında, $MgSO_4$ tedavisi alan grupta eklampsi riskinin %58 oranında azaldığı ve maternal mortalite riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (9). $MgSO_4$' ün fenitoin ve diazepam ile karşılaştırıldığı randomize çalışmaya (Colloborative Eclampsia Trial), 1687 eklamptik gebe dahil olmuş, $MgSO_4$, rekürren nöbetlerin önlenmesinde her iki antiepileptik ilaca üstün bulunmuştur (10).

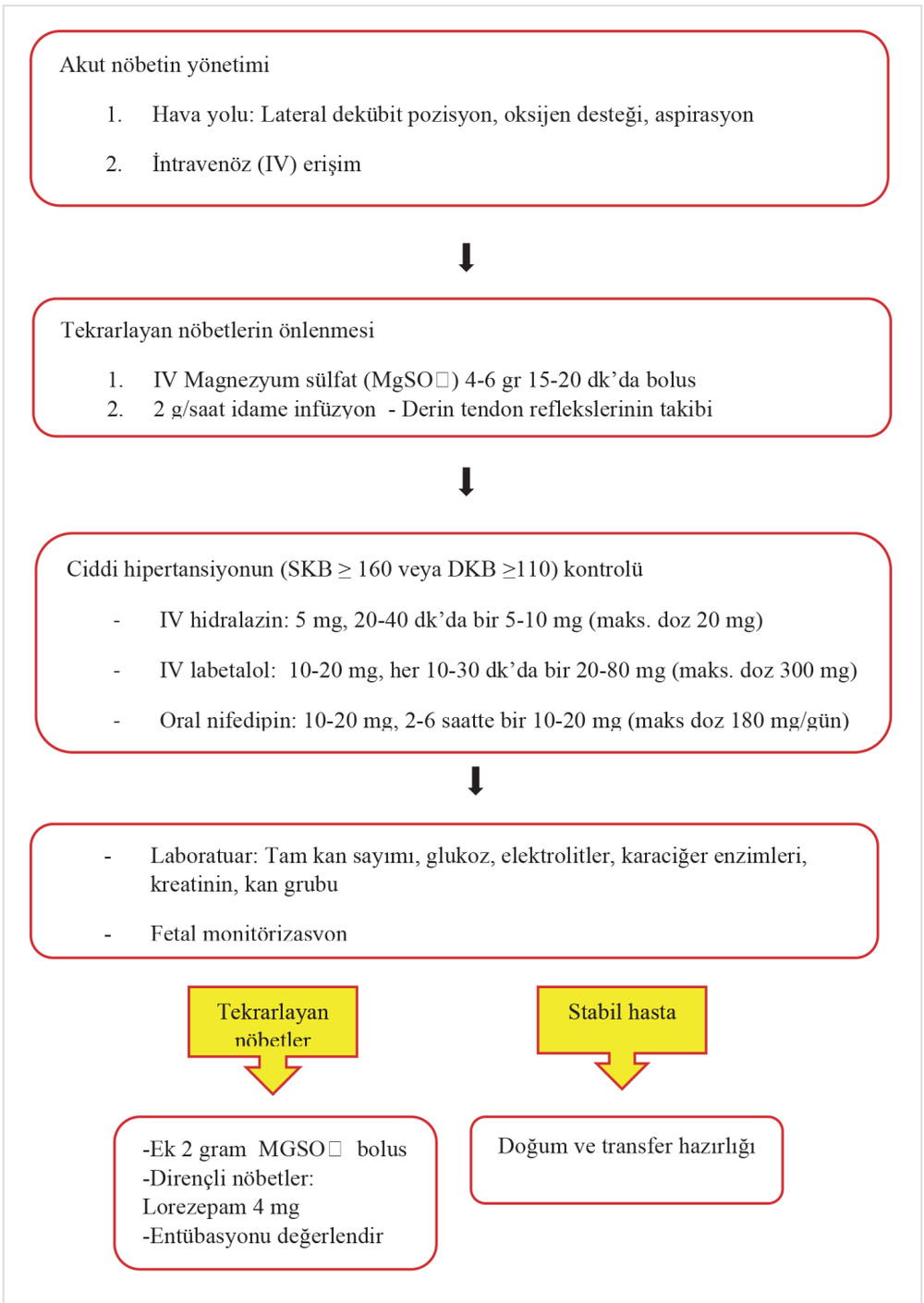
Çeşitli uygulama protokolleri olmakla beraber, en çok kabul edilen yaklaşım 15 dakika içerisinde 4 - 6 gram $MgSO_4$ yükleme dozunun intravenöz (IV) yoldan uygulanması, 2 g/saat idame infüzyonun doğum sonrası 24 saat boyunca sürdürülmesi şeklindedir. İlacın deneyimli sağlık personeli tarafından IV infüzyon pompası yoluyla verilmesi ve magnezyum (Mg^{+2}) toksisite riski açısından hastanın yakın takibi gerekmektedir. Mg^{+2}' nin kas gevşetici etkileri nedeniyle solunum depresyonu, kardiyak arrest gibi komplikasyonları gelişebilir. Serum Mg^{+2} düzeyi için terapötik aralık 4.8 - 8.4 mg/dl (4-7 mEq/L)' dir. Mg^{+2} düzeyinin rutin monitörizasyonu gerekli olmayıp toksisite bulgularının klinik takibi önemlidir. Yalnızca renal hastalığı olan (kreatinin > 1.2 mg/dl ya da 4 saatten uzun süre idrar çıkışı < 30 ml/saat) gebelerde 4-6 saatte bir serum Mg^{+2} düzeyinin takibi önerilir. Derin tendon reflekslerinin azalması ya da kaybı durumunda Mg^{+2} toksisitesinden şüphe etmek gerekir. Böyle bir durumda infüzyon durdurulmalı, kan düzeyi bakılmalı, solunum depresyonu riski varsa %10 kalsiyum glukonat infüzyonu uygulanarak gereğinde endotrakeal entübasyon yapılmalıdır. Serum Mg^{+2} düzeyi < 8.4 olduğunda, daha düşük hızla infüzyona yeniden başlanabilir (11).

Eklampsinin kesin tedavisi doğumdur. Doğumun zamanlaması obstetrik uzmanlarınca planlanır. Eklampsi, vajinal doğum için bir kontrendikasyon değildir. Maternal ve fetal stabilizasyon sağlanıp, hasta nöbetsiz olduğunda indüksiyonun başlatılması ya da hastanın sezaryen doğum için hazırlanması önerilmektedir. Sezaryen doğumda rejyonel anestezi tercih edilmelidir (5).

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

Gebelikle ilişkili inme tanımı, çoğunlukla, gebelik süresince ve post-partum ilk 6 hafta içerisinde meydana gelen inmeleri ifade etmek için kullanılır. Gebelik ve lohusalık dönemi, hem iskemik hem de hemorajik inmeler için artmış risk ihtiva eder. Gebelikle ilişkili inme risk faktörleri ve epidemiyolojik karakteristiklerin incelendiği bir metaanalizde, kaba insidans 30/100000 olarak bildirilmiş olup bu oran, doğurganlık dönemindeki gebelikle ilişkili olmayan inmelerin yaklaşık üç katıdır(12). Tüm inme tiplerine bağlı maternal mortalite, 1.4/100000 oranında bildirilmiştir. Risk faktörleri ileri yaş (> 35 yaş), siyahi ırk, sigara kullanımı, ateroskleroz, kalp hastalığı, trombofili, anti-fosfolipid sendromu, orak hücreli anemi, madde kullanımı, enfeksiyonlar ve auralı migren olarak sıralanabilir (13). Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik hemodinamik değişiklikler, hiperkoagülabilite ve vasküler endotelyal hasar, serebrovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturan faktörlerdendir (14) (Tablo 3).

Tanısal araştırmalar gebe olmayan inme hastalarıyla benzer olup, gebelerde nöro-görüntülemede dikkat edilecek hususlardan bölüm içerisinde ayrıca bahsedilmiştir. İnme etiyolojisine göre farklılık göstermekle birlikte, tedavide ortak ana hedefler; kurtarılabilir beyin dokusunun korunması, gelişebilecek inme ile ilişkili komplikasyonların (kardiyak, pulmoner vb.) önüne geçilmesi, risk faktörlerinin kontrolü ve fiziksel rehabilitasyon sürecinin başlatılmasıdır.



Şekil 1. Eklampsi acil tedavi algoritması

İSKEMİK İNME

Gebelik ve lohusalık dönemi, artmış tromboembolik olay riski ile ilişkilidir ve bu risk, post-partum 12. haftaya kadar devam eder. Ciddi hipertansiyon (SKB ≥ 160 veya DKB ≥ 110) gebelikle ilişkili iskemik inmede önemli bir predispozan faktördür. Literatürde iskemik inmelerin %24 - 47' sinin preeklampsi / eklampsi varlığında görüldüğü bildirilmiştir (15). Bu spektrum içerisinde yer alan reversibl serebral vazokonstrüksiyon sendromu (RCVS), yine iskemik inme riskini arttıran durumlardandır. Gebelikle ilişkili nadir nedenler arasında peripartum dilate kardiyomiyopati, koryokarsinom metastazı, amniyotik sıvı embolisi sayılabilir. Patent foramen ovale varlığı, gebelikteki artmış derin ven trombozu riski düşünüldüğünde, paradoksal serebral embolizme yol açabilir ancak net insidans bilinmemektedir. Servikal diseksiyonlar, gebelikle ilişkili iskemik inmelerin %6 - 7' sinde bildirilmiştir (11).

Tablo 3. Gebelikle ilişkili vasküler risk faktörleri

Hiperkoagülabilite	Dolaşım stazı	Endotel hasarı
Koagülasyon ve von Willebrand faktörlerinde artış	Venöz dilatasyon	Hipertansiyon
Antitrombin III, protein S ve protein C aktivitelerinde azalma	Plazma volümünde artış, venöz dönüşte yavaşlama	İlaca bağlı endotel hücre disfonksiyonu
Artmış plazminojen aktivatör inhibitörleri (PAI-I, PAI-II) düzeyi	Uzun süreli yatak istirahati ve cerrahi immobilizasyon	Enfeksiyon
Trombosit aktivasyonu	Hormonal değişiklikler	Staza bağlı türbülan akım

Wang N, Shen X, Zhang G, Gao B, Lerner A. Cerebrovascular disease in pregnancy and puerperium: perspectives from neuroradiologists. Quant Imaging Med Surg. 2021 Feb;11(2):838-851.

Tanı:

Akut inme kliniğiyle başvuran gebe hastada semptomların başlangıç zamanını öğrenmek son derece önemlidir. Akut kanamayı dışlamak ve hızlı bir değerlendirmeye olanak sağlamak açısından, özellikle trombolitik tedaviye aday hastalarda beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) tercih edilmelidir. İskemik inmenin radyolojik tanısı ağırlıklı olarak difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans incelemeye (MRI) dayandığından, tanı ve tedavide gecikmeye yol açmadığı durumlarda beyin MRI tercih edilebilir. Nörolojik bulgular, büyük damar oklüzyonunu düşündürüyorsa, anjiografik inceleme tamamlanmalıdır. Perfüzyon BT ve kontrastlı MRI' dan kaçınılmalıdır.

Tedavi:

Gebelikle ilişkili iskemik inmenin tedavisi, gebe olmayan hastaların tedavisiyle benzerdir. Trombolitik tedavi ve trombektomiyle ilgili randomize kontrollü çalışmalar gebeleri dışarıda bırakmakla birlikte, konuyla ilgili güncel ve geçerli uzman görüşü; orta - ileri şiddette nörolojik defisiti olan gebelerde, tedavinin potansiyel faydası, potansiyel risklerine ağır basıyorsa, endikasyon varlığında IV doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve/veya trombektomi yapılması yönündedir (16). Trombolitik tedavide kullanılan ajanlar büyük moleküller olup plasentayı geçmemekte, direkt fetal kanama ya da teratojenite açısından riskli bulunmamaktadır. Literatürde IV tPA' ya bağlı postpartum uterin hemoraji riskinden bahsedilmekle birlikte bu durum tedavi için kesin kontrendikasyon olarak tanımlanmamıştır.

Gebelerde IV tPA deneyimi sınırlıdır. Amerika Birleşik Devletleri inme veri tabanının gözden geçirildiği bir derlemede, beş yıl boyunca IV tPA uygulanan kadınların sadece %1.5' unun (n= 40) gebe olduğu ve bu kadınların, gebe olmayan hemcinsleriyle karşılaştırıldığında, daha az oranda trombolitik tedavi aldıkları ortaya konmuştur. Bununla birlikte, tüm reperfüzyon tedavileri, kısa dönem sonlanım ve hastane taburculuk oranları, iki grup arasında benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada, IV tPA uygulanan gebe ve postpartum hastalarda daha yüksek oranda semptomatik intrakranial kanama varlığı tespit edilmiş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte hiçbir olguda major sistemik kanama saptanmamıştır (17).

Gebelikle ilişkili akut iskemik inmede mekanik trombektomiye dair deneyimler sınırlı olmakla birlikte raporlanan olguların tümünün iyi sonlanımlı olması üzerine, gebeliğin anjiografi için kontrendikasyon oluşturmadığı görüş birliğine varılmıştır(18). Çok merkezli yedi hastalık bir olgu serisinde, akut endovasküler tedavi uygulanan gebelerin tümünde başarılı revaskülarizasyon ve üçüncü ayda iyi sonlanım bildirilmiştir (19).

Akut revaskülarizasyon tedavileri uygulanan gebelerin monitörizasyonu, nöro-yoğun bakım ünitelerinde yapılmalıdır. Geniş enfarkt alanı ve beyin ödemi riski varlığında, erken dekompresif cerrahi düşünülmelidir. Kafa içi basınç artışına yönelik başın 30 derece elevasyonu ve nötral pozisyonu gibi birinci düzey önlemler, gebe olmayan hastalarla benzerdir. Mannitol, amniyotik sıvı volümünü düşürdüğü ve fetal dehidrasyona yol açtığından gebelerde kullanımı önerilmez. Diğer bir hiperosmolar tedavi seçeneği olan hipertonik salin, daha fizyolojik ve mannitole kıyasla tercih edilebilir olmakla birlikte, gebelerde kullanımının güvenliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Asetilsalisilik asit (ASA) kullanımı ilk trimesterde tartışmalı olmakla birlikte, ikinci trimesterden itibaren düşük dozda (60-100 mg/gün) güvenle uygulanabilmektedir. Trombolitik tedavi ya da IV heparin almayan akut iskemik inmeli gebelerde, ilk 48 saat içerisinde ASA başlanmalıdır. Antikoagülan tedavi endikasyonu varlığında, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) olan Enoksaparin, gebelikte seçilmesi gereken ajan olup Warfarin ve yeni kuşak oral antikoagülanların kullanımından kaçınılmalıdır. Hem DMAH hem de Warfarin, emziren kadınlarda kullanılabilir.

İNTRASEREBRAL KANAMA

Gebelik, hemorajik inme riskini, iskemik inmeye oranla daha çok arttırmaktadır. Gebelikle ilişkili İSK insidansı 12.2/100000 doğum olarak bildirilmiştir. Maternal mortalite riski iskemik inmeye göre daha yüksek olup, İSK' ler tüm maternal ölümlerin %7.1' inden sorumlu bulunmuştur (20). İSK' lerın % 50' si post-partum dönemde, % 40' ı doğuma yakın evrede görülmektedir. Gebelikle ilişkili HT, İSK için bağımsız risk faktörüdür. Preeklampsi ve eklampsi, gebelikle ilişkili İSK' nin önde gelen nedenidir ve literatürde %25 - 45 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (21). Bunu aterovenöz malformasyon (AVM), anevrizma rüptürü ya da özellikle endemik bölgelerde sık olarak rastlanan moya-moya hastalığı gibi vasküler nedenlere bağlı İSK' ler takip eder. Olguların %24' ünü, altta yatan nedenin tespit edilemediği spontan İSK' ler oluşturur (22).

AVM' ler kadınlarda erkeklere göre daha az sıklıkta görülmekle birlikte, gebelikle ilişkili İSK' lerin önemli bir nedenidir. Gebeliğin kendi başına AVM' ye bağlı İSK sıklığını arttırıp arttırmadığına ilişkin literatürde çelişkili sonuçlar mevcut olmakla birlikte, güncel çalışmalar gebelik ve lohusalık döneminde kanama sıklığının arttığını bildirmektedir. AVM' si bulunan 264 kadının dahil edildiği bir retrospektif çalışmada, gebelerdeki yıllık rüptür oranı %5.59 iken, gebe olmayan kadınlarda %2.52 olarak saptanmıştır (p= 0.002) (23). Benzer sonuçların bildirildiği bir başka araştırma, tedavi edilmemiş AVM' lerin aynı gebelikte yeniden kanama riskini gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında yüksek olduğunu ortaya koymuştur (24).

Anevrizmatik subaraknoid kanama (SAK), obstetrik nedenlerin dışında kalan maternal mortalitenin ilk sıradaki nedenidir. Anevrizma rüptürü riski gestasyonel yaşla birlikte artarak 30 - 34. haftalarda pik yapar. Gebelikle ilişkili anevrizmatik SAK olgularının %56' sı üçüncü trimesterde görülmektedir. Artan kardiyak debi, plazma volümü ve kan basıncı düzeylerinin, gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan bu artışa sebep olabileceği düşünülmektedir. Gebelerde serebral anevrizmaların %80-90'ı anterior sirkülasyonda bulunur (25).

Tanı:

Akut nörolojik bulgularla başvuran gebe hastada hava yolu açıklığı, solunumsal ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasının

ardından acilen nöro-görüntüleme yapılmalıdır. Beyin BT, akut kanamanın görüntülenmesindeki yüksek duyarlılığı nedeniyle İSK tanısında ilk seçenektir. BT negatif SAK şüphesi varlığında, lomber ponksiyon uygulanabilir. Gebelikte altta yatan vasküler bir nedene bağlı kanamalar sık görüldüğünden anjiografik incelemelerin tamamlanması önerilir.

Tedavi:

Gebelikle ilişkili İSK' nin tedavisi; kan basıncının kontrolü, varsa altta yatan koagülopatinin düzeltilmesi ve hematomun kitle etkisinin ortadan kaldırılmasıdır. Yapısal vasküler lezyonlara bağlı gelişen kanamalarda, en kısa sürede endovasküler ya da cerrahi müdahale yapılmalıdır. Tedavi, hastanın genel durumu, gebelik haftası ve gebeliğe özgü medikasyon yaklaşımları göz önünde tutularak bireyselleştirilmelidir. Gebelikle ilişkili İSK' lerde medikal ve cerrahi yaklaşımlara yönelik güncel kanıtlara dayalı öneriler Tablo 4' te özetlenmiştir.

SEREBRAL VENÖZ TROMBOZ

Serebral venöz tromboz (SVT) hem iskemik, hem de hemorajik inme nedenidir. Tüm SVT olgularının %6.3' ü gebelikte, %13.8' i postpartum dönemde görülmektedir (34). SVT sıklığı yaklaşık 12/100000 doğum olarak bildirilmiştir. Gebeliğin yarattığı tromboza eğilim dışında hipertansiyon, enfeksiyonlar, genetik yatkınlık, hiperhomosisteinemi, hiperemezis gravidarum ve sezaryen ile doğum, SVT riskini arttıran faktörlerdendir. Gebeliğin de dahil olduğu, cinsiyete özgü risk faktörlerine bağlı gelişen SVT' de prognozun daha iyi olduğu öne sürülmektedir (35).

Tablo 4. Gebelikle ilişkili intraserebral kanamalarda tedavi önerileri

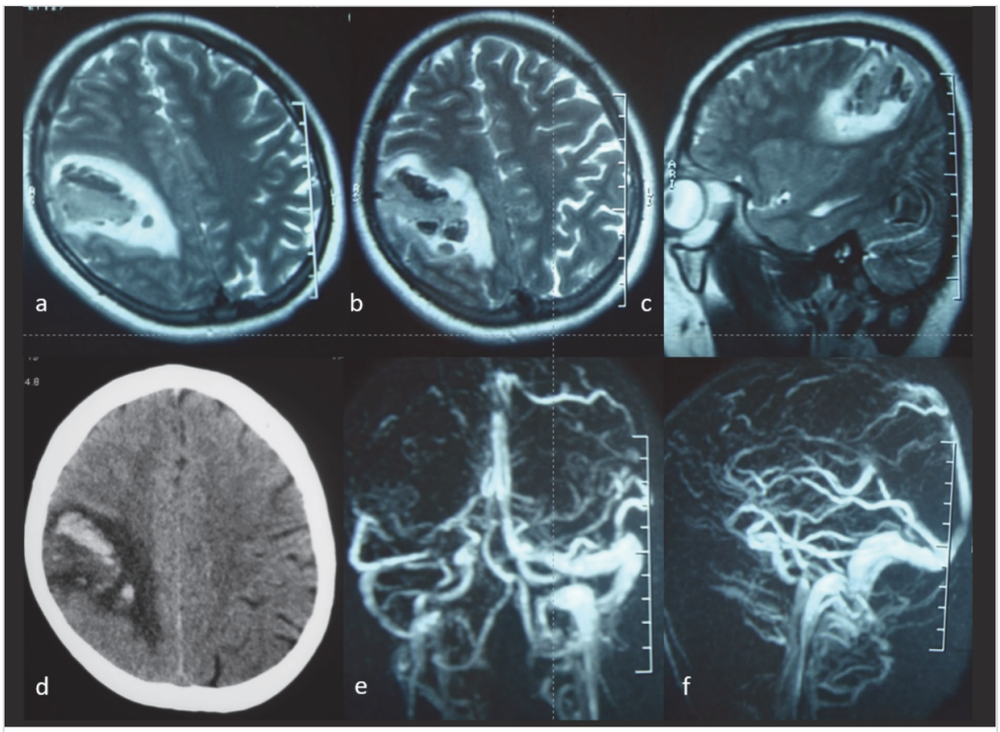
Kan basıncı kontrolü	• Hematom hacminde genişlemenin ve rekürren kanamaların önlenmesi açısından kan basıncının düşürülmesi gerekir • İSK tedavisinde hedeflenecek kan basıncı aralığına dair gebelerde yapılmış çalışma bulunmamaktadır. • Antihipertansif tedavi, plasental hipoperfüzyona neden olmayacak biçimde, fetal monitörizasyon eşliğinde uygulanmalıdır (20).
Koagülasyon bozukluğu (Faktör eksikliği, trombositopeni, antikoagülan kullanımı vb)	• Protrombin kompleks konsantresi (PCC), taze donmuş plazma (TDP), K vitamini ve protamin sülfat; gebelik kategorisi C ajanlar olup endikasyon varlığında uygulanması düşünülebilir (26). • Andeksanat alfa ile ilgili herhangi bir klinik data bulunmamaktadır.
Cerrahi tedavi	• AVM varlığında rekürren kanama riski yüksek olduğundan, cerrahi eksizyon ya da embolizasyon yoluyla tedavisi önerilmektedir (27). • Anevrizmatik SAK varlığında, en kısa sürede rüptüre serebral anevrizmanın kliplenmesi ya da endovasküler koil uygulanması gereklidir (Hunt-Hess skoru I-III arasında ilk 4 gün içinde) (28). • Belirgin supratentorial / serebellar kitle etkisi varlığı, hematomun acilen boşaltılmasını gerektirebilir. • Operasyon sırasında gebeye parsiyel sol lateral pozisyon verilmelidir (29). • Global hipotansiyon ve hipotermiden kaçınılmalıdır (29).
Hidrosefali	• Mevcut data doğrultusunda geçici ekstraventriküler drenaj (EVD) güvenli bir seçenek gibi görünmektedir (30).
Vazospazm	• Postoperatif vazospazm, volüm ekspansiyonu ve permisif hipertansiyonla tedavi edilebilir (31). • Permisif hipertansiyonun fetüs ve plasenta üzerine etkisi tartışmalıdır. Hem serebral hem de plasental dolaşım açısından güvenli SKB aralığı bilinmemektedir. • Transkranial doppler ultrason akım hızlarının takibinde kullanılabilir (32). • Teratojenite riski nedeniyle gebelerde nimodipin kullanımından kaçınılmalıdır (33).

Tanı:

Gebe ya da postpartum bir kadında, preeklampsiyle ilişkili olmayan yeni gelişen baş ağrısı ve nöbetlerin varlığı acil nöro-görüntüleme endikasyonudur. Klinik şüphe halinde, MR venografi, SVT tanısında ilk seçilecek yöntem olarak önerilir. Beyin MRI ya da BT, venöz enfarktı veya hemorajiyi gösterir (Şekil 2).

Tedavi:

SVT' nin tedavisinde, gebelik süresince DMAH tam doz uygulanmasının ardından, postpartum dönemde DMAH ya da Warfarin ile tedavinin 6 aya kadar devamı önerilmektedir(36). Sabit doz uygulamasıyla öngörülebilir antikoagülasyon sağlaması, trombositopeni riskinin daha düşük olması, monitörizasyon gerektirmemesi; DMAH' ın fraksiyone edilmemiş heparin karşısında avantajlarıdır. Ancak uzun yarılanma ömrü nedeniyle, rejyonel anestezi planlanan hastalarda epidural hematom gelişme riski bulunduğundan, doğumdan 24 saat önce kesilmesi önerilmektedir. Nöbet geçiren gebelerde antiepileptik tedavi eklenmelidir. Venöz tromboza bağlı serebral ödem ve nörolojik kötüleşme görülmesi halinde, dekompresif kraniektomi hayat kurtarıcı olabilir (37).



Şekil 2. Postpartum 10. günde baş ağrısı, JTK ve sol hemiparezi klinğiyle prezente olan bir serebral venöz tromboz olgusu. Beyin MRI (a, b, c) ve BT (d)' de sağ frontoparietal hemorajik enfarkt izlenmekte olup MR-venografide (e, f) süperior sagital sinüs, sağ süperior anastomoz (Trolard) veni, sağ transvers ve sigmoid sinüs trombozu görülmekte.

POSTERİOR REVERSİBL ENSEFALOPATİ SENDROMU

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), akut başlangıçlı nörolojik semptomlar ve geçici subkortikal vazojenik ödem birlikteliğiyle prezente olan bir tablodur. Gebelikle ilişkili PRES, sıklıkla orta / geç evrede, ve eklampsi varlığında ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında; preeklampsi, HELLP sendromu gibi gebeliğin diğer hipertansif bozuklukları, post-partum anjiopati, trombotik trombositopenik purpura / hemolitik üremik sendrom ve RSVS, altta yatabilecek nedenlerdendir. PRES etiyolojisinde yer alan diğer önemli faktörler arasında böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalıkları, sepsis, immünsüpresif ve kemoterapötik ilaç kullanımı sayılabilir (38).

Eklampsi ve PRES ilişkisi, ilk olarak Hinchey ve arkadaşları tarafından 1996' da tanımlanmıştır (39). Yapılan retrospektif bir çalışma, 47 eklamptik gebenin %98'inde, radyolojik bulguların PRES ile uyumlu olduğunu göstermiştir (40). Takip eden süreçte Mayama ve arkadaşları, eklampsi tanılı hastaların %92' sinde beyin MRI' da PRES bulguları gözlerken, bu oranın preeklampsi ya da diğer nörolojik bulgularla başvuran hastalarda yalnızca %19 olduğunu bildirmişlerdir (41). Bu birliktelik, iki durum arasındaki ortak patofizyolojik süreçlerle (Otoregülasyon disfonksiyonu ve endotel hasarı) ilişkili görünmektedir.

PRES' te sık görülen nörolojik semptomlar arasında baş ağrısı, nöbetler, ensefalopati ve görme bozuklukları bulunur. Daha az oranda fokal nörolojik defisitler görülebilir. Nadiren ataksi, istemsiz hareketler ve miyelopati bulguları bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada preeklampsi /eklampsi ile ilişkili PRES olgularında, obstetrik durumların dışındaki olgularla karşılaştırıldığında, baş ağrısı prevalansının daha yüksek, mental durum değişikliği insidansının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (42). Aynı çalışmada; kortikal körlük, bulanık görme, hemianopi gibi görsel bulgular, eklampsi ilişkili PRES' te daha sık gözlenmiştir. Eklampside görülen baş ağrıları daha çok zonklayıcı veya sıkıştırıcı nitelikte olup, gök gürültüsü baş ağrısı varlığı, PRES' e eşlik edebilecek RSVS olasılığını düşündürmeli ve ek tanı yöntemlerine başvurulmalıdır (43).

Epileptik nöbetler, PRES' in erken bulgularındandır ve hastaların %74- 87' sinde gözlenmektedir. Daha nadir ancak endişe verici bir komplikasyon olan status epileptikus (SE), PRES olgularında %17' ye varan oranlarda bildirilmiştir. Açıklanamayan bilinç değişikliği varlığında EEG monitörizasyonu düşünülmelidir. Periyodik lateralizan epileptiform deşarjlar (PLED) veya bilateral oksipital keskin dalgaların varlığı, PRES' e bağlı SE tanısını destekler. PRES' te görülebilecek diğer EEG bulguları arasında fokal yavaşlamanın eşlik ettiği ya da etmediği jeneralize yavaş dalgalar, jeneralize yavaşlamaya eşlik eden epileptiform deşarjlar, fokal keskin dalgalar ve PLED' ler sayılabilir. Normal EEG bulguları nöbetleri dışlamaz (44).

PRES' te görülen klinik bulgular hastalığa özgü olmadığından, beyin MRI tanı için gereklidir. MRI tipik olarak parietooksipital bölgelerde kortikosubkortikal vazojenik ödemi gösterir. Lezyonlar hemen her zaman bilateral olmakla birlikte asimetri gösterebilirler. T2 ağırlıklı görüntülemede, özellikle FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) sekansında belirgin hiperintens izlenen lezyonlar, difüzyon ağırlıklı görüntülemede hipo/izointens, ADC (apparent diffusion coefficient) haritalamada ise hiperintens görülmesiyle, akut iskemiden ayrılır. Vazojenik ödemin oksipital bölgeler dışında görülmesi nadir olmayan bir durumdur. Frontal ve temporal bölgelerin tutulumu %75' e varan oranlarda bildirilmiştir. Radyoloji literatüründe karakteristik MRI paternleri tanımlanmış olup en sık görülen parietooksipital paternin yanı sıra, holohemisferik "watershed" patern ve superior frontal sulkus paterni, olguların %70' inden sorumludur. Atipik tutulum bölgeleri arasında serebellum, beyin sapı, bazal ganglionlar, korpus kallozum ve nadir olarak medulla spinalis yer alır (45).

PRES tedavisi, altta yatan nedenin ortadan kaldırılması, nöbetlerin önlenmesi ve kan basıncı kontrolünü içerir. Eklampsi ve

PRES birlikteliğinde, seçilecek antiepileptik ajan $MgSO_4$ olmalıdır. Tüm PRES olguların %50-70 kadarında kan basıncı yüksekliği bildirilmiş olup, bunların çok azı malign hipertansiyondur. Eğer kan basıncı hastanın bazal değerinden yüksek ise, OAB' nin ilk saatler içerisinde kademeli olarak %10-25 oranında düşürülmesi hedeflenir. Antihipertansif tedavi; böbrek, beyin gibi diğer organlar ve fetal hipoperfüzyon bulgularının monitörizasyonu eşliğinde dikkatli biçimde uygulanmalıdır (46).

Uygun tedavi yaklaşımıyla, çoğu durumda klinik ve radyolojik bulgular günler / haftalar içinde geriler. Ancak PRES tamamen iyi huylu bir hastalık olarak düşünülmemelidir. PRES tanısı alan olguların ortalama %40' ında yoğun bakım izlemi gerekmektedir. Tüm olguların %10-25' inde değişen derecelerde intrakranial hemoraji (intraparenkimal hematom, sulkal SAK, fokal hemoraji, mikrohemoraji) bildirilmiş olup, komplike olan hastalarda nörolojik sekel oranı daha yüksektir. Yaygın serebral ödeme bağlı beyin sapı basısı, akut hidrosefali ve intrakranial hipertansiyon kötü nörolojik sonlanımla ilişkili faktörlerdir (47).

PRES, akut nörotoksik bir sendromdur ve prognoz, altta yatan etiyolojiyle yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili PRES olgularında; atipik lokalizasyon, ciddi serebral ödem, hemoraji ve kontrast tutulumuna daha az oranda rastlandığı rapor edilmiş; güncel bir metaanaliz çalışmasında, bu hasta grubunda radyolojik rezolüsyonun tam ve fonksiyonel sonlanımın iyi olduğu bildirilmiştir (48).

Pituiter Apopleksi

Gebelik ve lohusalıkta baş ağrıları ile sıklıkla karşılaşılır, çoğunlukla iyi huylu olsalar da ciddi intrakranial patolojilere bağlı olarak da gelişebilirler. Bunlardan biri pituiter apopleksidir (49).

Pituiter apopleksi fizyolojik olarak büyümüş pituiter doku yada pituiter adenomların ani iskemik enfark yada hemorojisi ile presente olan hayatı tehdit eden acil bir tablodur (50, 51).

İlk olarak 1898 yılında Baily tarafından tanımlanmıştır. Çoğunlukla altta yatan bir pituiter tümöre bağlıdır (52). Tüm intrakranial tümörlerin %10-15' ini pituiter adenomlar oluşturur. Mikroadenomların boyutları 10 mm' nin altındayken, makreadenomların boyutları 10 mm' nin ve dev adenomların da 40 mm' nin üzerindedir. %14- 54 ü non fonksiyonel iken, %8-12 si büyüme, %2-6 si adrenokortikotropik hormon ve %1 den azı kortikotropin sekrete eder (49). Pituiter apopleksi pituiter adenomların %0.6sı ile %10 unda gelişir (53).

Normal gebelerde pituiter bezin hacmi prolaktin hücrelerinin hiperplazisi nedeniyle %120 oranında artar. Bunun nedeni plasental hormonların salınımı ile pituiter dokunun metabolizmasını değiştirmesidir (51). Daha öncesine ait pituiter bir patolojisi olmayan ama gebelik nedeniyle pituiter dokunun fizyolojik büyümesi nedeniyle ortaya çıkan tablolar da bildirilmiştir (52). Gebelik pituiter apopleksi riskini artırır hem anne hem de bebeğin mortalite riski nedeniyle önemli ve erken tedavi edilmesi gereken bir tablodur (54).

Klinik bulgular genelde 2-3' üncü trimesterde, çoğunlukla 24-26' ncı gebelik haftasında ortaya çıkar (51, 52). Prezentasyon bulguları ani başlayan şiddetli baş ağrısı, görsel belirtiler ve adrenal yetmezliğe bağlı gelişen bilinç bulanıklığıdır (54). Baş ağrısına bulanık görme, diplopi, fotofobi, bitemporal hemianopi eşlik edebilir (49). Semptomların pituiter bezdeki kanamaya bağlı olarak sella tursikadaki basınç artışı, kavernöz sinüse yayılımı, optik sinir ve diğer kranial sinirlerin yanı sıra optik kiazma ve beyin sapı basısı sonucu geliştiği düşünülür (51). Görme bozuklukları vakaların %57' sinde görülürken, adrenal yetmezlik vakaların %50-80' inde gelişir. Endokrin bozukluğu olmayan vakalar da bildirilmiştir (50, 53). Artmış intrasellar ve intrakranial basınç kusma ve bulantıya yol açar (49).

Risk faktörleri tümörün histolojik tipi (prolaktinoma ya da nonfonksiyonel tümör oluşu), gebelikte dopamin agonisti kullanımı, hipertansiyon, hipotansiyon, kafa-travması, cerrahi girişimler, antikoagulan tedavi ve postpartum kanamalar (Sheehan sendromu) olarak karşımıza çıkar(49, 54, 55). Sheehan sendromu postpartum adrenal yetmezliğin en sık nedenidir. En önemli nedeni de doğum ya da post partum dönemdeki aşırı kan kaybıdır.

Gebe olmayan kadınlara oranla gebelerde pituiter bez büyür. Gebelikte östrojen reseptörleri laktotrop hücrelerce eksprese edilir ve laktotop hücrelerde masif bir hiperplazi gelişir. Hem pituiter bez hem de pituiter adenomlardaki laktotrop hücreler çok büyüse de bu bölgenin kan akımı sınırlıdır (54). Büyümüş pituiter dokunun sella tursikada oluşturduğu basıncın iskemi ve tromboza zemin hazırladığı bilinir. Enfark geliştikten sonra pituiter doku ya da tümör hızlıca hemorojik olur ve ödem gelişir (52).

Tanı

Post partum apopleksi tanısının konulması birçok hastanın öz geçmişinde pituiter bezle ilgili bir belirti olmaması nedeniyle zordur (49). Erken tanı hayatidir çünkü hipoadrenalizm hiponatremi ve hipotansiyona yol açar (51). Gebelik hormonal dengesizliğe yol açan bir tablo olduğundan endokrin ve dinamik testleri yorumlamak çok zordur. Gebelikte prolaktin düzeyleri artarken, düşük prolaktin düzeyleri pituiter apopleksiyi akla getirmelidir. En sık adrenokortikotrop hormon (ACTH) yetmezliği ile karşılaşılsa da bazı vakalarda tiroid stimulan hormon (TSH) ve büyüme hormonu yetmezlikleri ile de karşılaşılır. Adrenal yetmezlik en ciddi komplikasyon olup hayatı tehdit eder. Hiponatremi adrenal yetmezlik ya da uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) salınımına bağlı gelişebilir. Bu nedenle şüphelenilen tüm vakalarda rutin biokimyasal ve hemotolojik incelemelerin yanı sıra başta kortizol olmak üzere, ACTH, prolaktin, follikul stimulan hormon, lutheizan hormon, insulin- benzeri büyüme faktörü 1, serbest T4 ve TSH düzeylerine bakılmalıdır.

Tanının konulmasında altın standart olan MRI, pituiter hemoroji ve /veya nekrozu göstermesi nedeniyle en hassas tanı yöntemidir ve vakaların %90' ında tanı koydurur(49).

Ayırıcı tanıda preeklemsi, kavernöz sinüs trombozu, anevrizma rüptürü, SAK, menenjit ve beyin sapı iskemisi yer almalıdır (51).

Tedavi

Gebelikte gelişen pituiter apoplekside konservatif ve cerrahi tedavi uygulansa da en etkin tedavi yönteminin hangisi olduğu net olarak bilinmemektedir. Hamilelikte gelişen pituiter apopleksilerde ilk basamak tedavi sıvı-elektrolit dengesizliğinin tedavisi ve hormon replasmanıdır. Adrenal yetmezlik hayatı tehdit eden bir tablo olduğu için pituiter apopleksi saptanır saptanmaz glukokortikoid tedavisine başlanmalıdır. Birleşik Krallık Kılavuzları bu hastalara 100-200 mg hidrokortizonun IV bolus olarak başlanıp, saate 2-4 mg olacak şekilde IV kontinu infüzyona geçilmesini ya da her 6 saate bir 50-100 mg intramuskuler (IM) olarak uygulanmasını önermektedir. Akut dönem geçtikten sonra steroid dozu standart doz olan 20-30 mg' a inilmelidir (56).

Hasta stabilize olduktan sonra hastanın tedavisine medikal mi yoksa cerrahi olarak mı devam edileceğine karar verilmelidir. Nadir bir tablo olması nedeniyle bu konuda yürütülmüş olan randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Medikal tedaviyle başlanması, hasta düzelmiyor ya da kötüleşiyor ise cerrahi tedaviye geçilmesi uygundur (49).

Özellikle görme alan defekti olmayan hastalarda konservatif tedavinin etkili bir yaklaşım olduğu düşünülür(49). Transsfenoidal yolla rezeksiyon bilinç düzeyi progresif olarak kötüleşen ya da progresif nörooftalmolojik defisiti olan hastalarda uygulanır. Tek başına okuler paralizi cerrahi endikasyonu değildir çünkü tipik olarak günler ve haftalar içinde düzelir (55).

Bazı vakalarda hamilelik süresince dopamin agonisti tedavisine başlanması yada dopamin agonisti dozunun arttırılması yoluna gidilse de dopamin agonistlerinin kendisin pituiter apopleksi için risk faktörü olmaları nedeniyle çok dikkatli kullanılmalıdır (57, 58).

Ağır vakalarda literatur bilgileri ve uzman görüşleri cerrahi dekompresyon önermektedir. Yirmi iki vakanın analiz edildiği bir çalışma hamilelikte cerrahi tedavinin güvenli olduğunu ortaya koymuştur (58-62).

Birçok hastaya postpartum dönemde transsfenoidal tümör rezeksiyonu uygulanır (54).

Doğum tekniği olarak hem vajinal hemde sezaryan yöntemiyle doğum uygulanmıştır. Bazı hastalarda sezaryan yöntemiyle acil doğum uygulanmış olsa da sezaryan zorunlu doğum yöntemi değildir (51). Birçok hastada tedaviyi takiben yüz güldürücü sonuçlar alınsa da kaybedilen hastalar da vardır (63).

Vakaların bir bölümünde endokrinolojik fonksiyonlar tam olarak geri dönerken bazı vakalarda diabetes insipitus, hipopituarizm, panhipopituarizm ve kranial sinir paralizileri sekel olarak kalır. Birçok hasta çoklu ilaç kullanmalarına rağmen yaşam kalitelerinin iyi olduğunu ifade etmektedir (49).

Etkilenmiş olan gebelerin bundan sonraki hamileliklerinde de risk altında oldukları kabul edilir (51). Pituiter apopleksi ön görülemez olduğundan adenomu olan hastalar apopleksi semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve uyarılmalıdır (49). Pituiter bölge ilişkili semptomu olan tüm kadınların gebelik planlamadan önce obstetrik ve nöroşürijik tavsiye almaları önerilir. Pituiter apopleksili hastaların endokrin ve MRI ile takipleri 5 yıl süreyle her yıl büyüme ya da apopleksinin gelişip gelişmediğinin belirlenmesi amacıyla düzenli olarak tekrarlanmalıdır (56).

GEBELİKLE İLİŞKİLİ İNMELERDE DOĞUM

Gebelikle ilişkili inmelerde tedavi yaklaşımı, hastanın durumu ve gebelik haftası baz alınarak bireyselleştirilmelidir. Özellikle üçüncü trimester sonlarında, cerrahi müdahale öncesi doğumun gerçekleştirilmesi tercih edilebilirken, tedavinin ertelenebildiği ya da medikal yaklaşımla takip edilen stabil durumdaki preterm gebelerde, fetal gelişimin devamı açısından bir süre beklenilmesi düşünülebilir. Doğumun gerçekleşmesinin, tedavi seçeneklerini genişleteceği durumlarda, preterm doğumun fayda ve risklerine dair sorular öne çıkmaktadır. Güncel bir metaanalizde, preterm bebeklerde gelişim bozukluğu olmaksızın sağ kalım oranları, 22, 25 ve 27. gebelik haftasında doğanlarda sırasıyla %1.2, %40.6 ve %64.2 olarak bildirilmiştir (64).

Gebelikle ilişkili inmelerde gestasyonel yaşa göre doğum zamanlamasıyla ilgili öneriler, Tablo 5' te özetlenmiştir.

Tablo 5. Gebelikle ilişkili inmelerde doğum zamanlaması ve doğum şekli

Gestasyonel yaş	
<24 hafta	• Anne sağlığına odaklı tedavi yaklaşımı önerilir. (Kurtarılabilir beyin dokusunun korunması, kan basıncı kontrolü ve beyin ödeminin tedavisi, komplikasyonların önlenmesi) (65). • Acil cerrahi müdahale (Anevrizma kliplenmesi vb) • Tedavi başarılı ve genel durum iyiyse term doğum beklenebilir
24 - 34 hafta	• Doğum zamanlamasına hasta bazında karar verilir. • Erken doğum ihtimaline karşı fetal akciğer maturasyonunu sağlamak açısından kortikosteroid uygulanması önerilir (65). • Hasta stabilse doğum> 34 haftada gerçekleşebilir • Cerrahi gerektiren İSK' lerde tedavi kararı bireyselleştirilmelidir (66).
> 34 hafta	• Tedavi, maternal ve fetal ihtiyaçlar doğrultusunda yönlendirilmelidir. • Maternal /fetal instabilite ya da obstetrik endikasyonların varlığında doğum fazla beklenmeden gerçekleştirilir (65). • Cerrahi gerektiren İSK' lerde çoğunlukla acil doğum önerilir(67).
Doğum şekli	• Gebelikle ilişkili iskemik inmede, forsepsle asiste vajinal doğum önerilmektedir (65). • Hemodinamik instabilite ve/veya intrakranial hipertansiyon varlığında, acil sezaryen doğum endikasyonu bulunur. • AVM ya da anevrizmanın başarıyla kapatıldığı hastalarda, vajinal doğum kontrendike değildir (32). • Özellikle medikal tedavinin uygulandığı İSK hastalarında, rejyonel anestezi eşliğinde asiste vajinal doğum, sezaryen doğuma alternatif olarak düşünülebilir (22). • Cerrahi müdahale gerektiren vasküler nedenlere bağlı İSK' lerde çoğunlukla sezaryen doğum tercih edilmektedir (67).

Yukarıda belirtildiği üzere gebelik ve post partum dönem vaskuler hastalıklara zemin hazırlayan bir süreçtir. Bu hastaların bir bölümünün yoğun bakım şartlarında takip ve tedavisinin zorunlu olduğu görülmektedir. Yoğun Bakımda takip edilen gebelerin izleminde dikkat edilmesi gereken genel prensipler aşağıda özetlenmiştir.

GENEL PRENSİPLER:

Gebelerde Görüntüleme

Görüntüleme yöntemleri akut ve kronik süreçlerin ortaya konulmasında kıymetli değerlendirme metotlarıdır. X-Işını, ultrasonografi (USG), BT, nükleer tıp incelemeleri, MRG gebe ve emzirme

dönemindeki kadınların bir bölümünde uygulanması gereken inceleme yöntemleridir. Gebe ve emziren kadınlarda bu yöntemlerin güvenilirliği ile ilgili tartışmalar olduğundan birçok gebede gerekli olduğu halde yapılmadığı ve emziren kadınlarda bu tetkikleri takiben emzirmeye ara verildiği bilinmektedir. Gebelerde bu tetkikler yapılacağı zaman kadın doğum uzmanları, radyologlar ve hastanın primer takibini yapan hekimler fetusta radyasyon ve kontrast madde maruziyetinin oluşturabileceği risklerle, hastanın görüntülemesinin yapılmaması nedeniyle tanısının konulamayıp kötüleşebileceği ihtimalini göz önüne alarak multidisipliner karar vermelidir. Tüm süreçlerde hasta yakınları riskler konusunda bilgilendirilmeli yazılı onamları alınarak tetkikler yaptırılmalıdır. Radyologların önceden haberdar edilerek planlama ve koordinasyon yapılması ionize radyasyon kullanılan incelemelerde radyasyon dozunun azaltılmasına imkan sağlayacaktır.

X -Işınları Dahil İonize Radyasyon

Hamilelik süresince fetusun çevresel etmenlere bağlı olarak 1 mGy dozunda radyasyona maruz kaldığı bilinir. Gebelikte fetusun x-ışını incelemelerinin fetüsü iyonize radyasyona maruz bırakacağı için riskli olduğu kabul edilir. İonize radyasyonun fetusta oluşturduğu risk gestasyonel yaşa ve radyasyon dozuna bağlıdır. Yüksek dozun en sık yan etkilerinin büyüme geriliği, mikrosefali ve entelektüel gerilik olduğu bilinir. Fetusta santral sinir sistemi etkileniminin en sık 8-15. haftalar arasında geliştiği kabul edilir. Fetal anomaliler, büyüme geriliği ya da düşükler, 50 mGy altındaki radyasyon maruziyetlerinde bildirilmemiştir. Bu doz tanısal yöntemlerde kullanılan dozların çok üzerindedir.

Gebeliğin sadece tanısal metotlarda kullanılmış radyasyon göz önüne alınarak sonlandırılmaması gerektiği ifade edilmektedir. Eğer gebe bir kadına birden fazla ionize radyasyon içeren tanısal inceleme yapılırsa fetusun maruz kaldığı total dozun hesaplanması için bir radyasyon fizikçisine danışılması uygundur.

İonize radyasyon maruziyetinin laktasyon üzerine etkisi yoktur.

Ultrasonografi (USG)

USG incelemeleri fetal maruziyeti minimalize edecek şekilde sadece gerekli klinik durumlarda uygulanmalıdır. USG tanı aşamasında ionize radyasyon değil ses dalgaları kullanır. Doppler USG de dahil olmak üzere tanısal ultrasonografik incelemelerin fetal olumsuz yan etkileri bildirilmemiştir. Önerilen ortalama yoğunluklarda, fetustaki teorik ısı artışının 2 C° civarında olabileceği düşünülür. Bu ısı artışının tek bir fetal anotomik bölgede uzun süreli devam etmesi mümkün değildir. Isı artışı B-mode görüntülemede en düşük, renkli Doppler ve spektral doppler uygulamalarında en yüksektir. Gerekli durumlarda uygun şekilde yapılan ultrasonografik incelemelerin fetusta risk oluşturmadığı kabul edilir.

Magnetik Resonans İnceleme (MRI)

MRI 'ın USG ve BT ile karşılaştırıldığındaki temel avantajı uygulamayı yapan kişiden bağımsız olarak yumuşak dokuları detaylı şekilde incelemeye olanak vermesi ve ionize radyasyon kullanmamasıdır. Teorik olarak teratogenez, doku ısınması, akustik hasar gibi fetusa zarar verebilecek özellikler taşısa da fetusa zarar verdiğine dair hiç kanıt mevcut değildir. Gebe kadınlarda kullanımına yönelik spesifik uyarı ve kontrendikasyonlar bulunmamaktadır.

BT' den farklı olarak MRG, birçok yumuşak dokuyu kontrast maddeye ihtiyaç hissetmeden görüntüleme özelliğine sahiptir. Çoğunlukla gadolinyum bazlı kontrast ajanların kullanıldığı bilinmektedir. Gadolinyum bazlı ajanlar tümör, abse, demyelinizasyon gibi kan- beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda kan-beyin bariyerini geçebildikleri için tercih edilirler. Her ne kadar MRI' ın hassasiyetini arttırsalar da gadolinyum bazlı kontrast ajanların kullanımı tartışmalıdır. Gadolinyum suda erir, plasentayı üzerinden fetal dolaşım ve amniotik sıvıya geçer. Hayvan çalışmaları bu ajanların yüksek ve tekrarlayan dozlarda kullanımının teratojen olduğunu ortaya koymuştur. İnsanlarda temel kaygı fetusun gadolinyum bazlı ajanlara maruziyet süresinin bilinmemesidir. Amniyotik sıvıdaki kontrast ajan fetüs tarafından yutulup tekrar dolaşımına geçer. Bu teorik kaygılar göz önüne alındığında bu ajanlardan olabildiğince kaçınılmalı, zorunlu durumlarda kar-zarar hesabı göz önüne alınarak multidisipliner bir yaklaşımla karar alınmalıdır.

Gadolinyum bazlı ajanların suda eriyebilir olması anne sütünden atılımlarını engeller. Bu nedenle gadolinyum bazlı incelemelerden sonra emzirmeye ara verilmemesi önerilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT ve BT ile uygulanan kontrast ajanların kullanımında mutlaka kar- zarar oranı göz önüne alınmalıdır. Apandisit ya da barsak tıkanıklığı gibi tabloların tanısının konulmasında erken tanının anne açısından sağlayacağı avantajlar teorik fetal risklerin çok üzerindedir. Tanı açısından aynı hassasiyeti sağlayabilecek tablolarda MRG BT ye oranla çok güvenli bir alternatiftir.

BT de en sık kullanılan iyodinli kontrast ajanlar plasentadan geçip fetal dolaşım üzerinden amniyotik sıvıya geçse de hayvan çalışmaları kullanımlarının tertojenik ya da mutojenik olmadığını ortaya koymuştur. Kesin zararlı olduğu bilinmese de hamilelikte kontrast ajanların sadece tanısal değerinin çok yüksel olduğu düşünülen durumlarda, kar zarar oranı göz önüne alınarak ihtiyatlı olarak kullanılabileceği ama olabildiğince kaçınılmasının gerekli olduğu ifade edilir.

Genelde IV iodinli kontrast ajan uygulanan emziren annelerin 24 saat emzirmeye ara vermeleri önerilir.

Kılavuz Önerileri

Tablo 6 de Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği- Obstetrik Çalışma Grubu gebelik ve emzirme dönemlerinde tanısal görüntüleme yöntemleri ile ilgili olarak aşağıdaki kılavuz önerileri paylaşmaktadır.

Tablo 6. Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği- Obstetrik Çalışma Grubu Gebelik ve Emzirme Dönemleri Tanısal Görüntüleme Kılavuz Önerileri

*USG ve MRG fetal risk oluşturmayan bu nedenle gebelerde tercih edilmesi gereken görüntüleme teknikleri olsa da gebelerin tanı ve klinik süreçlerine katkı sağlayabileceği düşünülen süreçlerde tedbirli ve ihtiyatlı olarak kullanılmalıdır.
* Görüntüleme yöntemlerinin oluşturduğu radyasyon maruziyetinin fetal hasar oluşturacak dozun çok altında olduğu bilinir. Bu tetkiklerin eğer USG ya da MRG rağmen/yanı sıra mutlaka yapılması gerekiyorsa hamile hastalar uygulamadan alıkonulmamalıdır.
*MRG de gadolinyum bazlı ajanların kullanımı sınırlandırılmalı, sadece tanısal hassasiyeti arttıracak ya da fetüs veya annenin klinik tablosunun aydınlatılıp tedavisine imkan sağlayacağı düşünülüyorsa kullanılmalıdır.
*Gadolinyum bazlı incelemelerden sonra emzirmeye ara verilmemelidir. IV iodinli kontrast ajan uygulanan emziren annelerin 24 saat emzirmeye ara vermeleri önerilir(68).
ACOG Committee Opinion. Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. Obstetrics & Gynecology. 2017;130(4): e210-215.

Hava Yolu ve Mekanik Ventilasyon:

Gebelerde kilo artışı ve sıvı retansiyonu gibi nedenlerle ortaya çıkan ödem, orofarinks çapını daraltarak entübasyon güçlüğü-

ne neden olabilmektedir. Üst hava yolunda vaskülarizasyon artışı, kanama riskini arttırır. Progesteronun neden olduğu alt sfinkter tonus azalması ve gastrik boşalmanın gecikmesi; reflü ve aspirasyona yol açabilir. Bununla birlikte, gebelerde artmış metabolik ihtiyaç nedeniyle hipoksemi daha hızlı gelişebilir. Uzamış ve derin hipoksemi, fetüs açısından teratojeniktir. Nörokritik hastalıkların seyrinde çeşitli sebeplere mekanik solunum desteği gerekebilmekte olup, gebelerde dikkatli ve hızlı bir entübasyon girişimi, doğabilecek risklerin en aza indirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Mekanik ventilasyona kontrollü modlarla başlanarak tidal volüm 6-8 ml/kg olarak belirlenir. İnspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO_2) ve pozitif ekspiryum sonu basınç (PEEP), SaO_2> %92 ve PaO_2> 70 mmHg olacak şekilde düzenlenmelidir. Gebelikteki hipokapni ve ılımlı respiratuar alkaloz eğiliminden dolayı, $PaCO_2$ düzeyi 30-32 mmHg hedeflenerek, uygun dakika ventilasyonunu sağlayacak minimum solunum sayısı ayarlanır (Hedef pH: 7.40-7.47). Bu düzeyin altındaki (<30 mmHg) $PaCO_2$ oranları utero-plasental vazokonstrüksiyon ve fetal iskemiye neden olabileceğinden kaçınılması gereklidir. Maternal hiperkapni ise fetal solunumsal asidoza neden olarak miyokardiyal depresyon riski taşır. Volütravmadan kaçınmak için, plato basıncının <24 cm H_2O olmasına özen gösterilmelidir(69, 70).

Hemodinamik Stabilizasyon

Normal gebelik sürecinde, OAB' de ilk 7 haftada ortalama 4-5 mmHg, 20. haftaya kadar ek olarak 2 mmHg düşüş gözlenir. Bu haftadan itibaren gebeliğin sonuna kadar kan basıncı giderek yükselir. Serebral perfüzyon basıncının (SPB) korunması açısından, gebelerde hipovolemiden kaçınılmalı, izo/hipertonik sıvı desteğiyle normovolemi sağlanmalıdır(69). Hedef OAB gebelik evresine göre değişkenlik göstermekle birlikte SPB sabit tutulur. Semptomatik hipotansiyonun tedavisinde öncelikle intravenöz (IV) sıvı resüsitasyonu uygulanmalı, kalbe venöz dönüşü arttırmak amacıyla hastaya sol lateral dekübit pozisyonu verilmelidir (70). İlk basamak tedavilere yanıt alınamayan durumlarda vazopressör destek, potansiyel plasental vazokonstrüksiyon riski nedeniyle dikkatlice uygulanmalıdır. Fenilefrin (alfa-1 agonist), gebelik süresince tercih edilebilecek bir ajandır (71). Antihipertansif tedavi; arter kan basıncı> 140/90 mmHg üzerindeyse önerilmekte, monoterapi tercih edilmektedir. ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinden, gebeliğin ikinci yarısındaki fetal renal hasar riskinde artış nedeniyle kaçınılmalıdır.

Sedasyon ve Analjezi

Sedasyon ve analjezi hedefleri; ağrı ve ajitasyon kontrolü, ventilatör senkronizasyonunun sağlanması, intrakranial basınç artışının önlenmesidir. Gebelikte sedasyon ve analjezi protokollerine yönelik spesifik bir kılavuz bulunmamaktadır. Uygulama esnasında fetal toksisite riski göz önünde bulundurulmalıdır. Fentanil ve remifentanil gibi opioid ajanlar güvenle kullanılabilmekte, deksmedetomidin solunum depresyonuna neden olmaması ile iyi bir seçenek olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Malaiyandi D, James E, Peglar L, Karim N, Henkel N, Guilliams K. Neurocritical care of the pregnant patient. Current treatment options in neurology. 2021;23(7):1-24.
2. Wright W. Neurologic complications in critically ill pregnant patients. Handbook of Clinical Neurology. 141: Elsevier; 2017. p. 657-74.
3. Salzer EA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. Physician Assistant Clinics. 2022;7(3):533-44.
4. Hypertension G. Preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-e60.
5. Bartal MF, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. American journal of obstetrics and gynecology. 2020.
6. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(5):1545-88.
7. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. Medical hypotheses. 2014;82(5):619-22.
8. Padda J, Khalid K, Colaco LB, Padda S, Boddeti NL, Khan AS, et al. Efficacy of Magnesium Sulfate on Maternal Mortality in Eclampsia. Cureus. 2021;13(8).
9. Group TMTC. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. The Lancet. 2002;359(9321):1877-90.
10. Group TETC. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. The Lancet. 1995;345(8963):1455-63.
11. Cuero MR, Varelas PN. Neurologic complications in pregnancy. Critical care clinics. 2016;32(1):43-59.
12. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, Ladhani NNN, Leffert L, Bushnell C, et al. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke. 2017;12(7):687-97.
13. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstetrics & Gynecology. 2005;106(3):509-16.
14. Wang N, Shen X, Zhang G, Gao B, Lerner A. Cerebrovascular disease in pregnancy and puerperium: perspectives from neuroradiologists. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2021;11(2):838.
15. Sharshar T, Lamy C, Mas J. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium: a study in public hospitals of Ile de France. Stroke. 1995;26(6):930-6.
16. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, 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.
17. Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, Cox M, Schulte PJ, Smith EE, et al. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period. American journal of obstetrics and gynecology. 2016;214(6):723. e1-. e11.
18. Ladhani NNN, Swartz RH, Foley N, Nerenberg K, Smith EE, Gubitz G, et al. Canadian stroke best practice consensus statement: acute stroke management during pregnancy. International Journal of Stroke. 2018;13(7):743-58.
19. Limaye K, Van de Walle Jones A, Shaban A, Desai S, Al Kasab S, Almallouhi E, et al. Endovascular management of acute large vessel occlusion stroke in pregnancy is safe and feasible. Journal of NeuroInterventional Surgery. 2020;12(6):552-6.
20. Toossi S, Moheet AM. Intracerebral hemorrhage in women: a review with special attention to pregnancy and the post-partum period. Neurocritical Care. 2019;31(2):390-8.
21. Moatti Z, Gupta M, Yadava R, Thamban S. A review of stroke and pregnancy: incidence, management and prevention. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2014;181:20-7.
22. Ascanio LC, Maragkos GA, Young BC, Boone MD, Kasper EM. Spontaneous intracranial hemorrhage in pregnancy: a systematic review of the literature. Neurocritical care. 2019;30(1):5-15.
23. Zhu D, Zhao P, Lv N, Li Q, Fang Y, Li Z, et al. Rupture risk of cerebral arteriovenous malformations during pregnancy and puerperium: a single-center experience and pooled data analysis. World Neurosurgery. 2018;111:e308-e15.
24. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. Stroke. 2000;31(5):1054-61.
25. Beighley A, Glynn R, Scullen T, Mathkour M, Werner C, Berry JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy: a comprehensive and systematic review of the literature. Neurosurgical Review. 2021;44(5):2511-22.

26. Hemphill III JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, 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):2032-60.
27. Trivedi R, Kirkpatrick P. Arteriovenous malformations of the cerebral circulation that rupture in pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2003;23(5):484-9.
28. Roman H, Descargues G, Lopes M, Emery E, Clavier E, Diguet A, et al. Subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysmal rupture during pregnancy. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2004;83(4):330-4.
29. Fairhall JM, Stoodley MA. Intracranial haemorrhage in pregnancy. Obstetric medicine. 2009;2(4):142-8.
30. Dinc N, Lescher S, Quick-Weller J, Berkefeld J, Platz J, Senft C, et al. Outcome, prognostic factors, and follow-up results after subarachnoid hemorrhage from pericallosal artery aneurysms. World neurosurgery. 2017;99:566-71.
31. Adams Jr HP, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke. 2007;38(5):1655-711.
32. Raps EC, Galetta SL, Flamm ES. Neuro-intensive care of the pregnant woman. Neurologic clinics. 1994;12(3):601-11.
33. Tranquilli AL, Giannubilo SR. Use and safety of calcium channel blockers in obstetrics. Current medicinal chemistry. 2009;16(26):3330-40.
34. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-70.
35. Coutinho JM, Ferro JM, Canhao P, Barinagarrementeria F, Cantú C, Bousser M-G, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. Stroke. 2009;40(7):2356-61.
36. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011;42(4):1158-92.
37. Ebke M, Jürgens K-U, Tomandl B, Merten U, Kastrup A. Surgical treatment of space occupying edema and hemorrhage due to cerebral venous thrombosis during pregnancy. Neurocritical care. 2011;15(1):166-9.
38. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Journal of Neurology. 2017;264(8):1608-16.
39. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. New England Journal of Medicine. 1996;334(8):494-500.
40. Brewer J, Owens MY, Wallace K, Reeves AA, Morris R, Khan M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. American journal of obstetrics and gynecology. 2013;208(6):468. e1-. e6.
41. Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. American journal of obstetrics and gynecology. 2016;215(2):239. e1-. e5.
42. Liman T, Bohner G, Heuschmann P, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia–eclampsia and other predisposing diseases. European journal of neurology. 2012;19(7):935-43.
43. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser M-G. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. Brain. 2007;130(12):3091-101.
44. Hinduja A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical features and outcome. Frontiers in neurology. 2020;11:71.
45. Tetsuka S, Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review with emphasis on neuroimaging characteristics. Journal of the neurological sciences. 2019;404:72-9.
46. Macri E, Greene-Chandos D. Neurological Emergencies During Pregnancy. Neurologic Clinics. 2021;39(2):649-70.
47. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. The Lancet Neurology. 2015;14(9):914-25.
48. Chen Z, Zhang G, Lerner A, Wang A-H, Gao B, Liu J. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: systematic review and meta-analysis. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2018;8(4):421.
49. Pop LG, Ilian A, Georgescu T, Bacalbasa N, Balescu I, Toader OD. Pituitary adenoma apoplexy in pregnancy: Case report and literature review. Experimental and Therapeutic Medicine. 2022;23(3):1-7.
50. Jemel M, Kandara H, Riahi M, Gharbi R, Nagi S, Kamoun I. Gestational pituitary apoplexy: Case series and review of the literature. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2019;48(10):873-81.
51. Geissler F, Hoesli I, Bernasconi MT. Recurrent pituitary apoplexy in pregnancy. BMJ Case Reports CP. 2021;14(8):e242353.
52. Grand'Maison S, Weber F, Bédard M-J, Mahone M, Godbout A. Pituitary apoplexy in pregnancy: a case series and literature review. Obstetric Medicine. 2015;8(4):177-83.
53. Cokmez H, Bayram C. Pituitary apoplexy developing during pregnancy: escape from the verge of death. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. 2020;47(3):429-31.
54. Kato Y, Ogawa Y, Tominaga T. Treatment and therapeutic strategies for pituitary apoplexy in pregnancy: a case series. Journal of Medical Case Reports. 2021;15(1):1-5.
55. Hayes AR, O'Sullivan AJ, Davies MA. A case of pituitary apoplexy in pregnancy. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports. 2014;2014(1).
56. Rajasekaran S, Vanderpump M, Baldeweg S, Drake W, Reddy N, Lanyon M, et al. UK guidelines for the management of pituitary apoplexy. Clinical endocrinology. 2011;74(1):9-20.
57. GrandMaison S, Weber F, Bédard M, Mahone M, Godbout A. Pituitary apoplexy in pregnancy: A case series and literature review. Obstet Med 2015; 8 (4): 177-83.
58. Piantanida E, Gallo D, Lombardi V, Tanda M, Lai A, Ghezzi F, et al. Pituitary apoplexy during pregnancy: a rare, but dangerous headache. Journal of Endocrinological Investigation. 2014;37(9):789-97.
59. Oguz SH, Soylemezoglu F, Dagdelen S, Erbas T. A case of atypical macroprolactinoma presenting with pituitary apoplexy during pregnancy and review of the literature. Gynecological Endocrinology. 2020;36(2):109-16.
60. Abraham RR, Pollitzer RE, Gokden M, Goulden PA. Spontaneous pituitary apoplexy during the second trimester of pregnancy, with sensory loss. Case Reports. 2016;2016:bcr2015212405.
61. Witek P, Zieliński G, Maksymowicz M, Zgliczyński W. Transsphenoidal surgery for a life-threatening prolactinoma apoplexy during pregnancy. Neuroendocrinol Lett. 2012;33(5):483-8.
62. Mathur D, Lim L, Mathur M, Sng B. Pituitary apoplexy with reversible cerebral vasoconstrictive syndrome after spinal anaesthesia for emergency caesarean section: an uncommon cause for postpartum headache. Anaesthesia and intensive care. 2014;42(1):99-105.
63. Vandeva S, Jaffrain-Rea M-L, Daly AF, Tichomirowa M, Zacharieva S, Beckers A. The genetics of pituitary adenomas. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;24(3):461-76.
64. Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and impairment of extremely premature infants: a meta-analysis. Pediatrics. 2019;143(2).
65. Sibai BM, Coppage KH. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. Clinics in perinatology. 2004;31(4):853-68.
66. Ng J, Kitchen N. Neurosurgery and pregnancy. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2008;79(7):745-52.

67. Robba C, Bacigaluppi S, Bragazzi NL, Bilotta F, Sekhon MS, Bertuetti R, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in pregnancy-case series, review, and pooled data analysis. World neurosurgery. 2016;88:383-98.
68. Copel J, El-Sayed Y, Heine RP, Wharton KR. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstetrics and gynecology. 2017;130(4):E210-E6.
69. Godoy DA, Robba C, Paiva WS, Rabinstein AA. Acute intracranial hypertension during pregnancy: special considerations and management adjustments. Neurocritical care. 2021:1-15.
70. Frontera JA, Ahmed W. Neurocritical care complications of pregnancy and puerperum. Journal of Critical Care. 2014;29(6):1069-81.
71. Lee A, Kee WDN, Gin T. A quantitative, systematic review of randomized controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesia & Analgesia. 2002;94(4):920-6.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0179

Postoperatif ve Girişimsel Nöroloji Sonrası Bakım

Dr. Öğr. Üy. Özlem Aykaç, Prof. Dr. Atilla Özcan Özdemir

ORCID; ÖA: 0000-0003-4987-0050, AÖÖ: 0000-0002-9864-6904

İnme, travmatik beyin hasarı, epilepsi, nöromüsküler hastalıklar, santral sinir sistemi enfeksiyonları gibi akut nörolojik hastalıklar sakatlık ve ölümün önde gelen nedenleri arasındadır (Tablo 1) (1). Yaşamı tehdit eden nörolojik hastalıklar ve sistemik hastalıkların nörolojik komplikasyonlarının eşlik ettiği hastaların yönetimi nörolojik yoğun bakım ünitelerinde yapılmalıdır.

Akut nörolojik bozuklukları olan hastaların yoğun bakım yönetiminde temel hedef, sonucu kötüleştirdiği bilinen ikincil beyin hasarlarının tanımlanması, önlenmesi ve tedavisidir. Beyin ve diğer organ sistemlerinin muayenesi, görüntülemesi, laboratuvar ve fizyolojik parametrelerinin takibi erken terapötik müdahalelere rehberlik etmektedir (Tablo 2). Nörolojik bozukluğu olan hastaların nörolojik yoğun bakım takibinde dikkat edilecek noktalar Tablo 3'te listelendi (1, 2).

Tablo 1. Nörolojik yoğun bakım takibi gerektiren en sık tanılar (1).
İskemik inme
İntraserebral kanama
Subaraknoid kanama
Akut travmatik olmayan güçsüzlük
Diffüz aksonal hasar, epidural ve subdural hematoma neden olan travmatik beyin ve spinal kord hasarı
Anoksik beyin hasarı
Koma
İntrakranial hipertansiyon
Menenjit ve ensefalit
Spinal kord kompresyonu
Status epileptikus

Akut İskemik İnmenin Endovasküler Tedavisi Sonrası Yoğun Bakım İzlemi

Akut iskemik inme tedavisindeki birincil hedef perfüzyonun tekrar sağlanması; böylece nörolojik bozulmanın ve inmeye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Akut inme tedavisinde ilk 4.5 saatte intravenöz tromboliz, ilk 6 saatte intraarteriyel tromboliz ve ilk 6-8 saatte endovasküler tedavi (seçilmiş hastalarda 24 saate kadar) uygulanabilir.

Endovasküler inme tedavisini destekleyen çok sayıda çalışma bu tedavi yönteminin etkin ve güvenilir olarak gösterdi. 'Zaman beyindir" felsefesi çerçevesinde reperfüzyon ne kadar erken sağlanırsa, nöronal hasar daha az olur ve daha iyi fonksiyonel sonlanım gerçekleşir. Ancak bazen rekanalizasyon ve reperfüzyon sağlanmasına rağmen bazı komplikasyonlar ciddi beyin hasarını kaçınılmaz hale getirir. Klinik sonlanım, hastane öncesi triyaj, acil serviste inme yönetimi, pre-prosedurel planlama, reperfüzyon başarısı, post-prosedurel bakım ve rehabilitasyonla ilgilidir (3).

Tablo 2. Nörolojik yoğun bakımda multimodal izleme (2)
Klinik değerlendirme
Sistemik hemodinamik parametreler
Kafa içi basınç ve serebral perfüzyon basıncı
Serebrovasküler otoregülasyon
Sistemik ve beyin oksijenasyonu
Beyin kan akımı ve iskemi
Elektrofizyoloji
Beyin metabolizması
Glikoz ve beslenme
Hemostaz ve hemoglobin
Sıcaklık ve inflamasyon
Hücresel hasar ve dejenerasyonun biyolojik belirteçleri
Yoğun bakım süreçleri
Multimodal monitörizasyonun gösterimi ve analizi
Gelişmekte olan ekonomilerde izleme
Gelecekteki yönler ve gelişen teknolojiler

Tablo 3. Nörolojik yoğun bakım yönetiminde dikkat edilecek noktalar(2)
Geri dönüşü olmayan beyin hasarı oluşmadan önce nörolojik kötüleşmeyi erken tespit etmek
Hasta bakım kararlarını kişiselleştirmek
Hasta yönetimine rehberlik etmek
Tedaviye verilen fizyolojik yanıtı izlemek ve herhangi bir olumsuz etkiden kaçınmak
Klinisyenlerin karmaşık bozuklukların patofizyolojisini daha iyi anlamalarını sağlamak
Yönetim protokollerini tasarlamak ve uygulamak
Şiddetli beyin yaralanmalarından kurtulanlarda nörolojik sonucu ve yaşam kalitesini iyileştirmek
Hastalık patofizyolojisini anlayarak, yeni mekanik yönelimli tedaviler geliştirmeye başlamak

Yapılan randomize klinik çalışmalarda ön planda etkinlik ve güvenlik değerlendirildi. Bu nedenle işlem komplikasyonları ve yönetimi ile ilgili daha az veriye sahibiz (Tablo 4). Bu anlamda komplikasyonları öngörmek ve tedavi etmek en az rekanalizasyonu sağlamak kadar önemlidir. Bu komplikasyonların yönetimi yakın nörolojik izlem, kan basıncı, kan şekeri izlemi, uygun medikal ve cerrahi tedavi uygulanması ile yapılabilir. Advers olayların geniş

spektrumu ve karmaşık doğası göz önüne alındığında, postoperatif bakım, inme konusunda uzmanlaşmış hemşireler ve doktorlar tarafından nörolojik yoğun bakım ünitelerinde yapılmalıdır (4).

Tablo 4. Endovasküler tedavi komplikasyonları

Pre-prosedürel komplikasyonlar	İntra-prosedürel komplikasyonlar	Post-prosedürel komplikasyonlar
Kontrast alerjisi		
Havayolu kontrolü, oksijenizasyon ve sedasyon		
Hipertansiyon ve kan basıncı değişkenlikleri		
Hiperglisemi		
	Arteriyel giriş yeri komplikasyonları	
	Damar hasarı, vazospazm, cihaz retansiyonu	Reoklüzyon
		Hemoraji ve ödem
Vücut sıcaklığı disregülasyonu, aritmiler		
		Enfeksiyon, stres ülseri, basınç ülseri, perifer ven trombozu, düşme riski
		Ekstübasyon zamanı, trakeostomi, PEG, prognoz ve rehabilitasyon
PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi		

Bu bölümde post-prosedurel komplikasyonlardan bahsedilecektir:

Kontrast ilişkili komplikasyonlar

Kollateral dolaşımı veya iskemik kor volümünü değerlendirmek için beyin tomografi (BT) anjiografi, BT perfüzyon ve anjiografi gerekebilir. Bazen hastaların kapsamlı inme merkezine transferi gerektiğinde bu tetkiklerin tekrarı daha fazla kontrast madde maruziyetine neden olur. Yapılan bu tetkikler sırasında kullanılan kontrast maddeye bağlı bazı komplikasyonlar görülür:

Kontrast allerjisi: Prevalansı %1-12'dir. Bronkospazm, laringeal ödem, hemodinamik instabilite gibi şiddetli alerjik reaksiyon ise olguların sadece %0.01-%0.2'sinde görülmektedir (3, 5). Profilaktik rejimler advers reaksiyonların sıklığını azaltabilir:

- Prednizon 50mg po 3x1
- Difenidramin 50mg
- Ranitidin 150mg

Kontrast nefropatisi: Serum kreatinin ilk 24saatte yükselir, 3-5 günde en yüksek seviyeye çıkar. Bu sürede yakın takip edilmelidir. Sıklıkla 7-10 günde düzelir. Hidrasyon ve elektrolit replasmanı gerektiğinde diyaliz uygulanır. Riski azaltmak için intravenöz bikarbonat infüzyonu, oral N-asetilsistein 600-1200mg 2x1 kullanılabilir (3).

Arter giriş yeri komplikasyonları

En sık görülen komplikasyondur. Arter giriş yeri ile ilgili komplikasyon riskini artıran faktörler; ileri yaş, kadın cinsiyet, obezite, hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği, periferik damar hastalığı, büyük arteriyel kılıfı (sheath), trombositopeni, antikoagülan kullanımı ve tekrarlayan girişimlerdir (6, 7).

Giriş yerinde hematom: %2-10,7 oranında görülür. Sıklıkla intravenöz tromboliz veya heparin kullanımı ve sıklıkla 6F'ten büyük erişim kateteri kullanımı nedeniyle hemostaz zor sağlanabilir. Femoral giriş yerine yapılacak 30-60 dakika manuel kompresyon veya 6-8 F vasküler kapama cihazı kullanımı, 2-6 saat immobilizasyon hematom riskini azaltır.

Retroperitoneal hematom: %0.12-0.44 oranında görülür. Femoral arter posterior duvarının yanlışlıkla delinmesi sonucu gelişir. Yüksek ponksiyonlarda görülür. Klinik olarak hipotansiyon, taşikardi, sırt ağrısı, Grey Turner işareti ve Cullen işareti görülebilir. Pelvik tomografi ve ultrasonla tanı konabilir. Vital bulguların yakın takibi, hemogram ve aPTT takibi önerilir. Antikoagülan tedavinin kesilmesi ve gerektiğinde kan ürünü transfüzyonu ile kanama kontrol altına alınır. Hemodinamik açıdan stabil seyretmeyen bir hasta anjiografiye alınarak balon anjioplasti veya stent uygulanması gerekebilir, cerrahiye alınabilir.

Diseksiyon: İğne veya kılavuz telin maniplasyonuna bağlı retrograd diseksiyon gelişebilir. Bu tür diseksiyonlar asemptomatiktir ve spontan düzelir. Anterograd diseksiyonlar ise kan akımını etkileyerek damar tıkanıklığına ve ekstremite iskemisine neden olabilir. Nörolojik yoğun bakım takipleri sırasında seri nörovasküler değerlendirme erken tanı ve tedavi için önemlidir.

Psödoanevrizma ve arteriovenöz fistül: Risk yaklaşık %1'dir. Tipik olarak pulsatil bir darbe ve kasık bölgesinde ağrı ve şişlik ile kendini gösterir. Çoğu vaka gözlem ve seri sonografi ile yönetilebilir; daha semptomatik vakalar trombin enjeksiyonu veya doğrudan cerrahi onarım gerektirebilir.

Geç dönemde femoral nöropati: Büyük bir hematom femoral sinir basısına neden olarak nöropatiye neden olabilir. Kompresyonu rtadan kaldırmak ve ağrıyı tedavi etmek önemlidir.

Mekanik trombektomi için yapılan radial arter ponksiyonunda kompartman sendromu, karotid arter ponksiyonunda ise hematoma ikincil akut hava yolu obstrüksiyonu ve/veya aritmiler ortaya çıkabilir.

Endovasküler Cihaz İlişkili Komplikasyonlar

Arteriyel Perforasyon: Mekanik trombektomi sırasında ortaya çıkabilecek en ciddi ve korkulan komplikasyonlardan biridir. Bu durum kontrast maddenin ekstravazasyonu ile anlaşılır (Şekil 1). Kötü fonksiyonel sonuç ve yüksek mortalite ile yakından ilişkilidir.

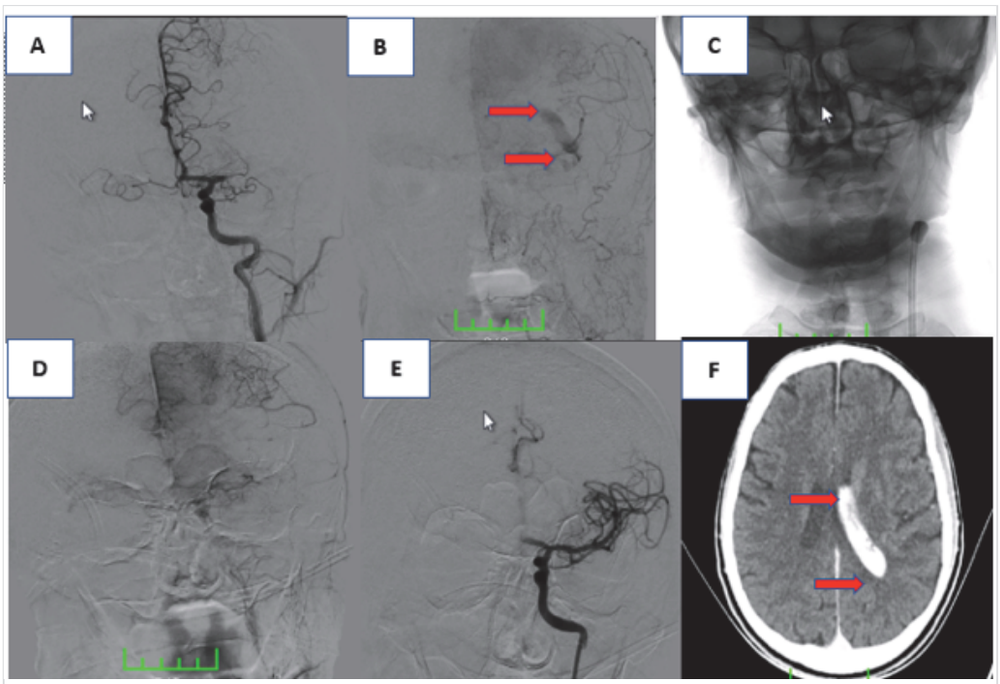
Trombolitik tedavi alan hastalarda, özellikle, en tehlikeli komplikasyondur. Arteriyel perforasyon oranı farklı randomize klinik çalışmalarda %0,9-4,9 (ortalama %1,3) arasında saptanmıştır.

Mortalite oranı yüksek (%63), olmasına rağmen hastaların %25'inde olumlu fonksiyonel sonlanım görülür.

Arteriyel perforasyon riski mikrotel veya mikrokateter ile oklüde intrakranial damar distaline yerleşmeye çalışınca yapılan "kör manevralar" ve "stentriever"in geri çekilmesi sırasında artar.

Tedavi:

- Kan basıncı kontrolü
- Heparinin reverse edilmesi (Protamin subkutan)
- Balon anjioplasti
- Perforasyon bölgesinin embolizasyonu
- Parent arter oklüzyonu
- Hiperozmolar tedavi
- Ekstraventriküler drenaj
- Kraniektomi



Şekil 1. 52 yaşında erkek hasta. 5 saat önce sağ hemipleji ve afazi gelişen hastanın sol orta serebral arter (MCA) M1 segmenti oklüzyonuna endovasküler müdahale yapıldı (A). İlk pass sonrası sol MCA perforasyonu (B) izlendi. Balon anjioplasti yapıldı (C). Kan basıncı düşürülerek hiperozmolar tedavi verildi. İntravenöz protamin yapıldı. BT'de ventriküle açılan hematom izlendi. Kontrastlı incelemede kanamanın durduğu görüldü (D) ve trombektomi işlemine devam edildi. Tam rekanalizasyon sağlandı (E). Beyin tomografisinde ventriküle açılan kanama izlendi. Üçüncü ay modifiye rankin skalası 1'di.

Arteriyel diseksiyon: Randomize klinik çalışmalarda %0,6-3,9, randomize olmayan klinik çalışmalarda %1-6,7 görülür. Kılavuz tel ve kateter manipülasyonu, balon guidingin şişirilmesi, geri çekilebilir stentin tortüyoz anatomide geri çekilmesi sonucu görülür ve genellikle asemptomatiktir. Akıma izin vermeyen diseksiyon tedavi edilmezse tromboemboli riski artar.

Asemptomatik arteriyel diseksiyon gelişen hastalarda ikili antiagregan veya antikoagülan tedavisi yeterli olmasına karşın, akımı engelleyen arteriyel diseksiyonlarda balon anjioplasti veya stentleme işlemi gerekebilir.

Vazospazm: Kateter manipülasyonu ve geri çekilebilir stentin damar duvarı irritasyonuna bağlı gelişir. Randomize klinik çalışmalarda %3,9-23, randomize olmayan klinik çalışmalarda ise %3-30 oranında bildirilmiştir. Genellikle asemptomatiktir.

Şiddetli veya persistan ise intraarteriyel vazodilatatör kullanılabilir. Gliseril trinitrat, nimodipin, nikardipin,verapamil uygulanabilir.

Reoklüzyon

Başarılı revaskülarizasyondan sonra, bir grup hastada altta yatan hiperkoagülasyon bozuklukları veya intrinsik lezyon nedeniyle reoklüzyon görülebilir. Reoklüzyon riski nedeniyle özellikle ilk 24-48 saat içinde yakın nörolojik izlem yapılmalıdır. İlk 2 saatte 15 dakikada bir daha sonra saatlik bilinç, pupil, motor muayene takibi önemlidir. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) skorunda 4 puan artış klinik olarak anlamlıdır ve vasküler görüntüleme yapılmalıdır.

İntraserebral Hemoraji

Mekanik trombektomi sırasında veya işlem sonrası 72 saat içinde gelişebilir. Asemptomatik intraserebral kanamanın prognoz üzerine etkisi olmasa da semptomatik kanama morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkiler. Mekanik trombektomi sonrası semptomatik intraserebral kanama riskini artıran faktörler Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Mekanik trombektomi sonrası semptomatik intraserebral kanama riskini artıran faktörler

Düşük ASPECTS skoru
Trombüs uzunluğunun >14mm olması
Başlangıçta NIHSS skorunun yüksek olması
Diyabet
Trombektomi işleminin uzun sürmesi
Reperfüzyon hasarı
Cihaz ilişkili damar duvarı zedelenmesi veya perforasyon
ASPECT: The Alberta Stroke Program Early CT Score

Trombektomi sonrası görüntüleme ihtiyacı ve zamanlaması hakkında bir kılavuz olmasa da klinik pratikte stabil hastalarda 24. saatte BT yapıyoruz (4). Bazı klinik durumlarda kontrol görüntülemede hiperintens lezyonlar görülür. Kontrast maruziyetine bağlı gelişebilen bu lezyonları intraserebral kanamadan ayırmak için gradient EKO MRG veya seri BT çekimi yapılabilir (4).Kanama yoksa antitrombotik monoterapi ve derin ven trombozu (DVT) kemoprofilaksisini başlatırız. Antikoagülasyon gerektiren hastalarda, zamanlama inme yüküne bağlıdır. Merkezimizde, genellikle küçük infarkt (<30 cc) varsa antikoagülasyon başlatırız. 30-70 cc, antikoagülasyon tipik olarak 2 ila 4 hafta süreyle ve büyük enfarktüsü

olan hastalarda (>70 cc), antikoagülasyon tipik olarak 4 ila 6 hafta süreyle tutulur.

Hemorajik transformasyon iskemik doku içine hafif peteşiyal kanamadan, iskemik doku sınırlarını aşan hematoma kadar geniş bir spektrumu içermektedir. Öncelikle kanamanın şiddetinin sınıflandırılması önemlidir (Tablo 6) (4).

Tablo 6. Post-prosedurel kanama şiddetinin sınıflaması(4)

Hemorajik enfarktüs (HE) tip 1- enfarktüs alanında kenarlara yakın küçük hiperdens peteşiler
Hemorajik enfarktüs (HE) tip 2- tüm enfarktüs alanında birleşme eğilimi gösteren, fakat kitle etkisi olmayan peteşiler
Parankimal hematom (PH) tip 1- enfarktüs alanının <%30 kapsayan,bazen enfarktüs alanının dışına da çıkabilen belirgin kitle etkisi yapan homojen hiperdansite
Parankimal hematom (PH) tip2- enfarktüs alanının >30 kapsayan, bazen enfarktüs alanının dışına da çıka bilen, belirgin kitle etkisi yapan homojen hiperdansite

Subaraknoid Kanama (SAK)

Randomize klinik çalışmalarda %0,6-4,9, randomize olmayan klinik çalışmalarda ise %1-5,5 oranında bildirilmiştir. Genellikle iyi huylu komplikasyonlardan biridir. Fakat SAK yaygın ve şiddetli olursa nörolojik kötüleşme, dolayısıyla kötü prognozla sonuçlanabilir. Geri çekilebilir stentler nedeniyle subaraknoid boşluktaki arteriol ve venüllerin gerildiği, diseksiyon veya rüptüre bağlı SAK geliştiği düşünülmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı asemptomatik olsa da hidrosefali ve vazospazm açısından yakın takip edilmelidir. Özellikle ilk 24-48 saatte hastada baş ağrısı, bulantı-kusma, ani gelişen bilinç değişikliği, nörolojik kötüleşme, ani kan basıncı yükselmesi kanama açısından şüphelenilmesi gereken klinik durumlardır. Klinik şüphe varsa kontrastsız beyin BT veya MRG planlanır.

Kan grubu belirlenmeli ve "cross match" için kan gönderilmeli, aynı zamanda protrombin zamanı (prothrombin time - PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (activated partial thromboplastin time - aPTT), platelet sayımı, fibrinojen düzeyi bakılmalıdır. Daha fazla kanama genişlemesini önlemek için KB kontrolü başlatılmalıdır. Trombolitik tedavi aldıysa;

a. Kriopresipitat:

10-30 dakika boyunca 10 ünite kriopresipitat infüzyonuna başlanır. İdame tedavi, serum fibrinojen düzeyi 100-200 mg/dL olana kadar devam edilir

b. Antifibrinolitik ajanlar

Traneksamik asit - 10-20 dakika içinde 10-15 mg/kg intravenöz infüzyon

Aminokaproik asit - İlk 1 saatte 4-5 gr, ardından 8 saat boyunca kanama kontrolü sağlanana kadar 1gr/saat İV infüzyon

Hastanın İV tPA öncesi varfarin kullanımı mevcutsa; protrombin kompleks konsantresi, taze donmuş plazma, vitamin K uygulanabilir.

Unfraksiyone heparin yapıldıysa, son 4 saatte yapılan her 100 ünite heparin için 1mg protamin verilir. Protamin, oldukça yavaş uygulanmalıdır. Hızlı enjeksiyonu pulmoner vasküler direnci arttırır, pulmoner hipertansiyon ve sistemik hipotansiyona neden olur. Buna bağlı sistemik vasküler direnç artar ve kardiyojenik şok gelişebilir. Gereğinden fazla yapılması halinde hemorajik yan etkileri de bildirilmiştir.

Trombositopeni (<100.000 mikroL) saptanırsa 6-8 ünite trombosit infüzyonu verilebilir.

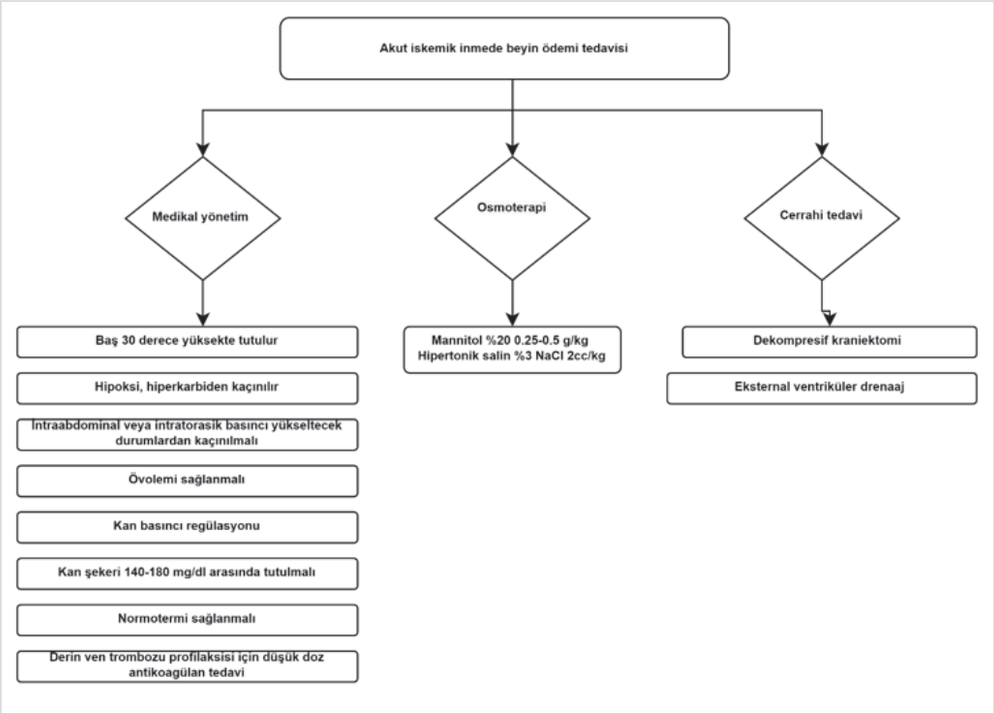
Malign beyin ödemi

Başarılı reperfüzyon sağlanamadıysa postoperatif dönemde kitle etkisine neden olan masif serebral veya serebellar ödem görülebilir. Beyin ödemi, iskemik inme sonrası ilk 1 hafta içindeki ölümlerin en önemli nedenidir. Artmış kitle etkisinden dolayı yaklaşık %80 morbidite ve mortalite riski taşımaktadır (8).

İskemik inme hastalarının %5-10'unda malign beyin ödemi izlenebilir. Küçük damar hastalığı dışındaki tüm inme hastalarında beyin ödemi görülebilir. Orta serebral arter sulama alanındaki iskemilerde bu oran %30'lara ulaşmaktadır. Hem gri hem beyaz cevherde görülen beyin ödemi ilk 24 saat içinde başlayarak 3-5 gün içinde artar. Asemptomatik olabileceği gibi beynin herniasyonu nedeniyle ölüme de neden olabilir. Hastanın nörolojik izlemi sırasında görülen bulantı, kusma, bilinç değişiklikleri, nörolojik defisitin artması beyin ödeminin belirtileri olabilir (9).

Nörokritik yoğun bakımda hasta takibinde klasik hemodinamik monitörizasyonun yanısıra önemli olan iki parametre daha vardır: İntrakranial basınç monitörizasyonu (ICP) ve serebral perfüzyon basıncı (CPP). ICP, intraparankimal veya intraventriküler ölçülebilir (2). Yoğun bakımda bilinci kapalı, postoperatif hastaların takibinde ICP takibi prognozu belirleyen önemli bir parametredir. ICP değerinin 20 mmHg'nin üzerinde 15 dakikadan uzun süreli izlemi kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (10).

Beyin ödemi tedavisi şekil 2'de özetlenmiştir. Medikal yönetim ve ozmoterapi tedavilerinden yanıt alınamayan hastalar için dekompresif cerrahi gerekebilir. Yapılan çalışmalar erken dönemde yapılan dekomresif cerrahilerin klinik olarak daha iyi sonuçlandığını göstermektedir. Hasta cerrahi tedaviye alınana kadar mannitol ve hipertonik salin gibi ozmotik tedaviler kullanılabilir, hiperventilasyon yapılabilir. Dekompresif cerrahi, diğer tedavi seçeneklerine göre intrakranial basıncı azaltmada daha etkilidir.



Şekil 2. Akut inmede beyin ödemi tedavisi

Hava yolu kontrolü, sedasyon ve analjezi

Akut iskemik inmede satürasyon değerinin %94'ün üzerinde tutulması önerilmektedir (11). İnme hastaları hastalığın doğası gereği ajitasyona, kooperasyon kaybına, disfaji, aspirasyon, solunum yetmezliğine yatkındır. Yoğun bakım izleminde anestezi ve analjezi yönetimi hastanın bireysel zorluklarına ve endovasküler ekibin deneyimine göre değişir. Uzamış entübasyon, pnömoni riskinde artışa ve daha kötü klinik sonlanıma neden olur. Özellikle işlem sırasında genel anestezi alan hastalarda anestezi indüksiyonuna bağlı hipotansiyon kötü prognozla ilişkilidir.

İşlem sonrası ekstübasyona öncelik verilmelidir. Bir grup hastada erken trakeostomi düşünülebilir (12).

Vücut Sıcaklığı Kontrolü

Vücut sıcaklığındaki artış, glutamat salınımını attırır, serbest radikal oluşumuna bağlı kan-beyin bariyerinin bozulmasına sebep olur. Yüksek vücut sıcaklığı kötü prognoz ile ilişkilidir. Daha büyük enfarkt alanı, dizabilite artışı ve daha sık ölüme neden olur. Hedef normotermi olmalıdır (13). Hipoterminin faydası bilinmemektedir.

Enfeksiyon kaynağı bulunmalı, antipiretik başlanmalı, soğuk salin ve gerektiğinde soğutma cihazları ugulanmalıdır.

Glisemik kontrol

Hiperglisemi ve hipoglisemi akut inme sonrası prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdir. Hiperglisemi diabet varlığından bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir.

Kan şekeri yüksekliği matrix metalloproteinase-9 ekspresyonunu artırarak kan beyin bariyerinin bozulmasına sebep olur ve bu nedenle kanama riskini artırdığı düşünülmektedir (14).

Hedefimiz normoglisemi (<180 mg/dL) olmalıdır. Kan şekerini ilk 48 saatte 140-180 mg/dL aralığında tutmak önerilir.

İnfarkt volümünün büyümesine neden olacağından hipoglisemiden de kaçınılmalıdır (15).

Kan basıncı yönetimi

Akut inme hastalarındaki hemodinamik parametreler dinamiktir. Bu nedenle endovasküler tedavi sonrası; ilk iki saatte 15 dakikada bir, 6 saat her 30 dakikada bir, 24 saat boyunca saat başı kan basıncı monitorizasyonu yapılmalıdır.

Reperfüzyona kadar kan basıncının iskemik dokuya kollateraller aracılığıyla kan akışını arttırmak için daha yüksek olması istenir. Ancak yüksek sistolik kan basıncı final infarkt volümünün yüksekliği ve iyi klinik sonlanım oranının düşük olmasının bağımsız bir prediktördür (16).

Mekanik trombektomi uygulanan ve başarılı reperfüzyon sağlanan hastalarda kan basıncını <180/105mmHg tutmak makul olabilir (11). Mortalite ve morbidite ile U-şeklinde bir ilişki vardır. Sistolik kan basıncının 140-170 mmHg aralığında olması en düşük risk taşır. Sistolik kan basıncı ≤ 150mmHg hastalarda her 10 mmHg düşüşte 14 gün içinde ölüm %16 artış, ≥ 150mmHg hastalarda her 10mmHg yükselişle 14 gün içinde ölüm %5 artış gösterir (11).

Oral antihipertansif tedavinin tekrar başlanması için ideal zaman belirlenememiştir. Tedavi hasta bazlı ve inme özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir. Vakaların çoğunda semptomdan 24-48 saat sonra antihipertansif tedaviyi başlamak mantıklı olacaktır, çünkü penumbra tipik olarak 24 saat içinde kaybolur.

Stent yerleştirilen hastalar için daha yoğun hedef kan basıncı yönetimi reperfüzyon hasarını azaltır.

Akut inme hastalarının kan basıncı yönetiminde kullanılan antihipertansif ajanlar tablo 16.7'de özetlenmiştir (17).

Tablo 7. Akut iskemik inmede kan basıncı yönetimi için kullanılan farmakolojik ajanla (17).

İlaç	Farmakoloji	Doz	Klinik önem
Labetolol	α ve β adrenerjik bloker	10-20 mg IV	Bradikardi, birinci dereceden daha fazla kalp bloğu, kardiyojenik şok
Hidralazin	Direk etkili vazodilatör	10-20 mg IV	Taşikardi, ilaca bağlı lupus eritematozis, artmış intrakranial basınç
Enalapril	ACE inhibitörü	0.625-1.25 mg IV 6 saatte bir	ACE inhibitörüne bağlı anjioödem öyküsü olan hastalarda kontrendike, bilateral renal arter darlığında, kontrendike, hipovolemide dikkatli kullanılmalı
Nikardipin	Dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri	5 mg/saat IV, her 5-15 dakikada bir 2.5 mg/saat, maksimum 15 mg/saat	İleri aort darlığında kontrendike
Klevidipin	Dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri	1-2 mg/saat IV, iki katına çıkarak istenen kan basıncına ulaşana dek her 2-5 dakikada bir arttırılır, maksimum 21 mg/h	Hipertrigliseridemi Soya içerir Lipid metabolizması bozukluğunda kullanımından kaçınılmalı 72 saatten fazla kullanımı kısıtlı
Sodyum nitroprusit	Venöz ve arteriel vazodilatör	0.3-0.5 mcg/kg/dk IV	Siyanid toksisitesi Artmış intrakranial basınç
Gliseril trinitrat	Nitrik oksit donörü	5 mg/gün	Fosfodiesteraz-5 inhibitörü ile birlikte kontrendike Taşiflaksi Artmış intrakranial basınç
Urapidil	Alfa-1-adrenoreseptör antagonisti	10-50 mg IV, ardından 4-8 mg/saat	Bulantı, sersemlik, başağrısı Aortik istmus darlığında veya arteriovenöz şantta kontrendike

ACE Angiotensin-converting enzyme; IV: intravenöz

Akut iskemik inme de indüklenmiş hipertansiyonun serebral kan volümünü iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (18).Fenilefrin, serebral vasküler sistemi önemli ölçüde etkilemeden periferik vazokonstrüksiyona neden olan ve perfüzyon basıncını değiştiren saf α-1 reseptör agonistidir. Kardiyoembolik olmayan progresif inme hastalarında fenilefrin ile indüklenmiş hipertansiyonun nörolojik iyileşmeyi arttırdığı ve fonksiyonel bağımsızlığı iyileştirdiği gsterilmiştir. ektedir (19).

Beslenme yönetimi

Aspirasyon pnömonisini en aza indirmek için, özellikle yutma güçlüğü ve bilinç değişikliği olan hastalarda aspirasyon önlemleri alınmalıdır (20).

Rehabilitasyon

Akut inme başvuran tüm hastalar multidisipliner bir rehabilitasyon ekibi tarafından ilk 24-36 saat içinde değerlendirilmelidir. İyileşmeyi hızlandırabilmek için çoğunlukla kombinasyon tedavilerine ihtiyaç vardır (fiziksel, mesleki, yutma ve konuşma terapisi) (4). Endovasküler tedavi sonrası hastanın erken mobilizasyonu ve rehabilitasyonu en az rekanalizasyon sağlanması kadar önemlidir Erken rehabilitasyon, üçüncü ay iyi klinik sonlanım üzerinde olumlu etkiye sahiptir.. Bireysel hasta hedefleri olumlu klinik sonlanım açısından iyi belirlenmelidir (21).

Postoperatif nörolojik yoğun bakım takibi gerektiren özel durumlar

Santral sinir sisteminin kompleks anatomisi ve patolojilerinin yüksek komplikasyonları nedeniyle bazı nöroşirürjikal girişimler ameliyat sonrası yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Yoğun bakımda postoperatif hasta takibinde primer hastalık, cerrahi işleme bağlı komplikasyonlar, anesteziyle ilişkili komplikasyonlar ve eşlik eden diğer hastalıklar değerlendirilir. Bu bölümde postoperatif yoğun bakım takibi gerektiren hastalıklar ele alınmaktadır.

Subaraknoid kanama sonrası yoğun bakım takibi

Subaraknoid kanama (SAK), subaraknoid boşluk içerisinde meydana gelen genellikle arteriyel nadiren de venöz kaynaklı kanamalardır. Tüm inme olgularının %6-8'ini oluştururlar. En sık nedeni travmadır. Spontan SAK'ın ise en sık nedeni anevrizmadır.

Tipik prezentasyonu şiddetli başağrısıdır. Ense sertliği, diplopi, nöbet, menengismus bulguları ve fokal nörolojik defisitler görülebilir. Vakaların %40'ında bilinç değişikliği mevcuttur.

Ölümlerin çoğu ilk hafta içinde olmakta, olguların %10'u kanama anında, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir. Ani ölümler geniş intrakranial hematom, beyin dokusunun destrüksiyonu akut hidrosefali, artmış kranium içi basınç, myokard iskemisi, kalp aritmileri yada akut solunum yetmezliği sonucudur (22).

Morbidite ve mortalitesi yüksek olan SAK hastalarının yoğun bakımda takip edilmesi önerilir. Yoğun bakımda subaraknoid kanaması olan hastaların yönetiminde dikkat edilecek önemli noktalar tablo 8'de verilmiştir.

Subaraknoid kanama komplikasyonlarının yönetim (23).:

1. Yeniden kanama: Erken dönemde en sık mortalite nedenidir. Yeniden kanama riskinin en yüksek olduğu dönem ilk 24 saattir. Bu nedenle yeniden kanama riskini azaltmak için mutlak yatak istirahati önerilir. Agresif kan basıncı kontrolü yapılır. Analjezik ve antiemetik verilir. Hasta sedatize edilir. Valsalva manevrasından korunmak için laksatif tedavi uygulanır. Anevrizmanın endovasküler veya

cerrahi olarak erken tedavisi yeniden kanama riskini azaltır.
2. Vazospazm: SAK sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Anevrizma hastalarının %30-40'ında görülür. Başağrısında artış, meningismus, ateş, taşikardi, yeni gelişen fokal nörolojik bulguların varlığında akla gelmelidir. En sık kanamayı takiben 5-14 gün arasında görülür. İkinci haftadan sonra azalır ve dördüncü haftada kaybolur. Klinik şüphe varsa transkranial doppler ultrason, BT anjiografi, MR anjiografi, difüzyon MR veya anjiografi tanı koymada yardımcıdır. Ultrasonda orta serebral arterde pik sistolik hız değeri 200 cm/sn'nin üzerinde olması vazospazmı düşündürmelidir.

Tablo 8. Subaraknoid kanama hastalarının yoğun bakım yönetimi

Analjezik ve sedatif tedavi
Vazospazma yönelik tedavi
Hemodilüsyon ve övolemi
Kalsiyum kanal blokörü, MgSO4
Antiödem tedavi
Antitusif tedavi
Laksatif tedavi
Antiepileptik tedavi
Antihipertansif tedavi

Hipertansiyon indüksiyonu, övolemi ve hemodilüsyon sağlanması gereğinde balon anjioplasti yapılabilir. İntraarteriyel medikal tedavide papaverin, perlinganit, nikardipin, verapamil, nimodipin, milrinon sayılabilir. Erken cerrahi ile SAK ve hematomun tedavisi vazospazmı önlemede yardımcıdır.

1. Parankimal ve intraventriküler hematom: Nörolojik muayenein yakın takibiyle klinik olarak progresyon gösteren hastalarda kranial görüntüleme ile erken tanı konması önemlidir. Hematom boyutuna göre cerrahi tedavi veya eksternal ventriküler drenaj uygulanabilir.
2. Akut hidrosefali: Akut hidrosefali gelişiminde en önemli faktör subaraknoid ve intraventriküler mesafedeki kanın miktarıdır. Beyin omurilik sıvısının intraventriküler veya subaraknoid mesafede dolanımının engellenmesi sonucu oluşur. SAK hastalarının %20'sinde görülür. Ektsternal ventriküler drenaj ile tedavi edilir.
3. Medikal komplikasyonlar

Ateş: Olguların %70'inde görülür. SAK sonrası kötü prognoz ile ilişkilidir.

Glukoz kontrolü: Yüksek glukoz değerleri SAK şiddetinin bir göstergesidir. Kötü prognoz, vazospazm ve sistemik enfeksiyon ile ilişkilidir.

Kardiyak komplikasyonlar: Sık görülür, çoğu zaman geçicidir. Otonomik disfonksiyon sonucu artmış sempatik aktivite ve masif katekolamin salınımı ile açıklanabilir. EKG'de iskemik kalp hastalıkları benzeri bulgular gözlenebilir.

Pulmoner komplikasyonlar: Aspirasyon pnömonisi, nörojenik veya kardiyojenik pulmoner ödem görülebilir. Destek tedavisi uygulanır.

Epilepsi: SAK'ta epilepsi riski %6-18'dir. Klinik nöbet varlığında antiepileptik tedavi verilmelidir.

Hiponatremi: %4'lerden %34'lere varan oranlarda görülür. Ayırıcı tanısı tablo 9'da verilmiştir (24).

Arteriovenöz malformasyonlar sonrası yoğun bakım takibi

Arteriovenöz malformasyonlar (AVM), arter ve venlerin arasındaki anormal bağlantılardır. AVM'nin yerleşimine göre başağrısı, nöbet, fokal nörolojik bulgular, tinnitus ile prezente olabilir.

Tipik olarak intraventriküler veya subaraknoid kanamaya neden olur. Nöbet görülen hastalarda uygun antiepileptik tedavi verilmelidir. Tedavi için mikrocerrahi eksizyonu, stereotaktik radyocerrahi ve endovasküler embolizasyon yapılabilir. Tedavi planı hastanın özelliklerine ve deneyimli klinisyenlerden oluşan multidisipliner ekibin tercihine göre yapılmalıdır (25).

Travmatik beyin hasarı sonrası yoğun bakım takibi

Travmatik beyin hasarı (TBH), tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Beyin parankiminde meydana gelen fiziksel hasar sonucu primer beyin hasarı gelişir. Primer beyin hasarını takip eden saatler içinde intraparankimal, ekstraparankimal veya sistemik nedenlerle sekonder beyin hasarı gelişir (26). Sekonder beyin hasarı, yoğun bakımda multidisipliner yaklaşımla önlenebilir. Ventilasyon ve hava yolu yönetimi, kan basıncı regülasyonu, kan şekeri izlemi, vücut sıcaklığı yönetimi yapılmalıdır. Antiödem tedavi gecikmeden uygulanmalıdır. Enfeksiyon kontrolü için gereğinde antibiyotik tedavisi planlanır. Nöbet için uygun antiepileptik ilaçlar verilir. Uygun analjezi ve sedasyon protokolleri belirlenmelidir. Derin ven trombozu profilaksisi yapılmalıdır (26).

Supra-infratentoriyal cerrahi sonrası yoğun bakım takibi

Tümörler, vasküler lezyonlar, kranial sinir basıları, konjenital malformasyonlar, hemorajiler en sık yapılan nöroşirürjikal işlemlerdir. Hastaların operasyon sonrası yoğun bakımda izlemi uygundur (27). Saatlik nörolojik muayene takibi önemlidir. Yakın kan basıncı monitörizasyonu, kafa içi basınç izlemi, ağrı tedavisi, kafa içi basıncını arttıracak bulantı ve kusma tedavisi yapılmalıdır.

Spinal cerrahi sonrası yoğun bakım takibi

Omurga ve omurilik üzerindeki cerrahi prosedürler yaygındır ve çok çeşitli koşullar için gerçekleştirilir. Minimal invaziv, tek seviyeli dekompresyondan oldukça karmaşık, çok aşamalı kapsamlı rekonstrüksiyona kadar karmaşıklık açısından değişir.

Hem hasta hem de prosedürel faktörler perioperatif morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve hastaların postoperatif yönetiminde dikkate alınmalıdır.

Omurga cerrahisinden sonra yoğun bakım ünitesi takibi için en yaygın endikasyon ventilasyon desteğine ihtiyaçtır. Hava yolu ve yüz ödemi yaygın olarak, eğilimli pozisyondaki uzun ameliyatlar sırasında ve yüksek volümlü intravenöz sıvının uygulanmasıyla ortaya çıkar (28). Havayolu ödemi olan hasta ekstübasyondan sonra hava yolu obstrüksiyonu riski taşır. Ekstübasyon kararı için, ameliyat süresini, kan kaybı ve sıvı replasmanını, cerrahi prosedürü ve hava yolu tıkanıklığını daha olası hale getiren obezite veya uyku apnesi gibi hasta faktörleri dikkate alınmalıdır (29).

Baş seviyesi 30 derece yüksekte tutulmalıdır. Cerrahi işlemi uzun süren, kanama riski yüksek olan hastalarda periyodik hemogram takibi önemlidir. Övolemiyi sağlamak özellikle uzun süreli cerrahi geçiren, kaybeden hastaların takibinde önemlidir. Sıvı replasmanında kristaloidler ve kolloidler birlikte kullanılabilir. Kan basıncının takibi önemlidir. Hasta normotansif aralıkta takip edilmelidir.

Tablo 9. Hiponatremi ayırıcı tanısı (24).

	Serebral tuz kaybı	Uygunsuz ADH sendromu
Serum sodyumu	↓	↓
İdrar sodyumu	↑↑	↑
Serum ozmolalite	↓	↓
Serum ürik asit	↓	↓
Tuz kaybı	↑↑	↑
İdrar ozmolalitesi	↑	↑
Mekanizma	Azalmış sempatik nöral uyarıma ve BNP artışına bağlı aşırı sodyum ve su kaybı olması	ADH artışına bağlı su retansiyonu
İdrar miktarı	↑	↓
Postural hipotansiyon	+	-
Vazopressin düzeyi	←→	
Kan basıncı	↓	↑←→
BNP	↑	←→
İntravasküler volüm	↓	↑←→
Plazma BUN/Kre	↑	←→
Vücut ağırlığı	↓	↑
Hematokrit	↑	↓
CVP	↓	↑
Tedavi	1. %3 NaCl / %0.9 NaCl Semptomatik: 100cc %3 NaCl bolus (gereklilik halinde 2-3 kez tekrarlanabilir) Asemptomatik: 15-30cc/h %3 NaCl 2. Tuz tabletleri 1-2gr 3x1 3. Fludrokortizon 2x0.2mg	1. 800ml/gün'den az sıvı kısıtlaması 2. Na<120 ise %3 NaCl 3. ADH reseptör antagonisti (Tolvaptan 1x15 mg) 4. Demeklosiklin 300-600 mg 2x1 5. Lityum 1x600-900 mg

ADH: Antidiüretik hormon; BNP: B tip natriüretik peptid; CVP: Santral venöz basınç

Operasyon sonrası ağrı kontrolü yapılmalıdır. Opioidler, asetaminofenler, ketorolak, ketamin infüzyonu, gabapentin, pregabalin postoperatif ağrı yönetiminde kullanılan ajanlar arasındadır.

Spinal cerrahi sonrası karşılaşılabilecek en önemli komplikasyonlardan biri dural yırtıklardır. Dural yırtığa bağlı, araknoidit, menenjit, psödomeningosel, fistül görülebilir. BOS kaçağına bağlı intrakranial hipotansiyon gelişebilir. Postür ile ilişkili başağrısı, fotofobi, ense sertliği, başdönmesi eşlik edebilir.

Mutlak yatak istirahati, analjezik tedavi, uygun miktarda hidrasyon ve gereğinde defektin primer süture edilmesi tedavi seçenekleri arasındadır. Süture edilemeyen bölgeler için yağ, kas, fasya grefti veya otolog kan yaması uygulanabilir (30).

Dural yırtıklar uygun şekilde tedavi edilemezse BOS fistülü, yara yerinin iyileşmemesi, enfeksiyon gibi komplikasyonlar gelişebilir. Bu durum hastanede kalış süresini uzatır ve tedavi maliyetlerini arttırır (31).

Sonuç

Postoperatif ve girişimsel tedavi sonrası hastaların yoğun bakımda takibi dinamik ve komplekstir. Tanı ve tedavideki gelişmiş teknolojilere rağmen nörolojik muayenenin sık tekrarlanarak ilgiyle yapılması hala hasta yönetiminin en önemli basamağıdır.

KAYNAKLAR

1. Moheet AM, Livesay SL, Abdelhak T, et al. Standards for neurologic critical care units: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society. Neurocritical care 2018; 29: 145-160.
2. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the international multidisciplinary consensus conference on multimodality monitoring in neurocritical care. Neurocritical care 2014; 21: 1-26.
3. Jadhav AP, Molyneaux BJ, Hill MD, et al. Care of the post-thrombectomy patient. Stroke 2018; 49: 2801-2807.
4. Leslie-Mazwi T, Chen M, Yi J, et al. Post-thrombectomy management of the ELVO patient: guidelines from the Society of NeuroInterventional Surgery. Journal of neurointerventional surgery 2017; 9: 1258-1266.
5. Bottinor W, Polkampally P and Jovin I. Adverse reactions to iodinated contrast media. International Journal of Angiology 2013; 22: 149-154.
6. Dencker D, Pedersen F, Engstrøm T, et al. Major femoral vascular access complications after coronary diagnostic and interventional procedures: a Danish register study. International Journal of Cardiology 2016; 202: 604-608.
7. Shah VA, Martin CO, Hawkins AM, et al. Groin complications in endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a 10-year single center experience. Journal of neurointerventional surgery 2016; 8: 568-570.
8. Jaramillo A, Gongora-Rivera F, Labreuche J, et al. Predictors for malignant middle cerebral artery infarctions: a postmortem analysis.

Neurology 2006; 66: 815-820.
9. Cook AM, Morgan Jones G, Hawryluk GW, et al. Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. Neurocritical care 2020; 32: 647-666.
10. Siegemund M and Steiner LA. Postoperative care of the neurosurgical patient. Current Opinion in Anesthesiology 2015; 28: 487-493.
11. 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: e344-e418.
12. Schönenberger S, Niesen W-D, Fuhrer H, et al. Early tracheostomy in ventilated stroke patients: Study protocol of the international multicentre randomized trial SETPOINT2 (Stroke-related Early Tracheostomy vs. Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical care Trial 2). International Journal of Stroke 2016; 11: 368-379.
13. Hajat C, Hajat S and Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a meta-analysis of studies in patients. Stroke 2000; 31: 410-414.
14. Connor JT, Broglio KR, Durkalski V, et al. The Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial: an adaptive trial design case study. Trials 2015; 16: 1-12.
15. Desilles J-P, Meseguer E, Labreuche J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. Stroke 2013; 44: 1915-1923.
16. Goyal N, Tsivgoulis G, Iftikhar S, et al. Admission systolic blood pressure and outcomes in large vessel occlusion strokes treated with endovascular treatment. Journal of neurointerventional surgery 2017; 9: 451-454.
17. Vitt JR, Trillanes M and Hemphill III JC. Management of blood pressure during and after recanalization therapy for acute ischemic stroke. Frontiers in neurology 2019; 10: 138.
18. Hillis AE, Ulatowski J, Barker P, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. Cerebrovascular diseases 2003; 16: 236-246.
19. Bang OY, Chung J-W, Kim S-K, et al. Therapeutic-induced hypertension in patients with noncardioembolic acute stroke. Neurology 2019; 93: e1955-e1963.
20. Dennis M, Lewis S, Cranswick G, et al. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. Health Technology Assessment 2006; 10: 1.
21. Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 46-55.
22. Muehlschlegel S. Subarachnoid hemorrhage. Continuum: Lifelong Learning in Neurology 2018; 24: 1623-1657.
23. Wartenberg KE and Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery Clinics 2010; 21: 325-338.
24. Cerdà-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron J, et al. Cerebral salt wasting syndrome. European Journal of Internal Medicine 2008; 19: 249-254.
25. Dalton A, Dobson G, Prasad M, et al. De novo intracerebral arteriovenous malformations and a review of the theories of their formation. British journal of neurosurgery 2018; 32: 305-311.
26. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Neurosurgery2017; 80: 6-15.
27. Marquardt G, Setzer M, Schick U, et al. Cerebellar hemorrhage after supratentorial craniotomy. Surgical neurology2002; 57: 241-251.
28. Anastasian ZH, Gaudet JG, Levitt LC, et al. Factors that correlate with the decision to delay extubation following multi-level prone spine surgery. Journal of neurosurgical anesthesiology 2014; 26: 167.
29. Kim BD, Hsu WK, De Oliveira Jr GS, et al. Operative duration as an independent risk factor for postoperative complications in single-level lumbar fusion: an analysis of 4588 surgical cases. Spine 2014; 39: 510-520.
30. Papavero L, Engler N and Kothe R. Incidental durotomy in spine surgery: first aid in ten steps. European Spine Journal2015; 24: 2077-2084.
31. Guerin P, El Fegoun AB, Obeid I, et al. Incidental durotomy during spine surgery: incidence, management and complications. A retrospective review. Injury 2012; 43: 397-401.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0189

Beyin Ölümü ve Donör Bakımı

Uz. Dr. Tuğçe Mengi, Prof. Dr. Hadiye Şirin

ORCID; TM: 0000-0002-0639-0957, HŞ: 0000-0003-0262-3706

Beyin ölümü klinik bir tanı olup, geri dönüşü olmadığı için doğru yapılması gerekir. Bununla ilgili tıbbi ve yasal kavramlar genel olarak kabul edilmiş ve ayrıntılar, ulusal ve uluslararası kılavuzlarda belirtilmiştir. Ancak kılavuzlarda ve uygulamada farklılıklar mevcuttur. Klinisyenlerin beyin ölümü tespitini doğru ve kusursuz bir şekilde yapmaları zorunludur. Bu nedenle, uygulamada hem altının çizilmesi hem aydınlatılması gereken hususlar mevcuttur. Kitabın bu bölümünde; beyin ölümünün tanımı, kriterleri, kritik bileşenleri ve donör bakımı anlatılacaktır.

BEYİN ÖLÜMÜ ORANLARI

Ethicus çalışmasında yoğun bakım ünitelerinde beyin ölümü belirleme sıklığı; kuzey Avrupa ülkelerinde %3,2'den orta Avrupa ülkelerinde %7,6'ya ve Türkiye'nin de dahil olduğu güney Avrupa ülkelerinde %12,4'e kadar değişen güçlü bir coğrafi varyasyon göstermiştir (1). Düşük Glasgow koma skoru ve akut beyin hasarı nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastalarda beyin ölümü oranını değerlendiren çalışmalarda ise oranlar daha yüksektir, yoğun bakım ünitesinde ölen hastaların %15-27'si beyin ölümü nedeniyle kaybedilmiştir (2-4). Beyin ölümü saptanan olgularda organ donasyonu yapılma oranları da önemlidir. İspanya'daki tüm donasyonların %95'inden fazlası, yoğun bakım ünitesindeki beyin ölümü gerçekleşen donörlerden gelmektedir (5). Bu oran oldukça yüksektir. İspanya'da benimsenen politikalara atıfta bulunmak bu nedenle önemlidir (5,6). Yoğun bakım alanında fiziksel olarak bulunan organ donasyonu fikrini destekleyen bir klinisyen olan organ nakli koordinatörü, İspanyol donasyon ve transplantasyon modelinin önemli bir bileşenidir. Ayrıca İspanyol modelinin başarısı, pratikte hiçbir zaman katı bir şekilde uygulanmayan bir devre dışı bırakma sistemiyle birlikte, İspanya'nın varsayılan rızaya ilişkin yasal çerçeveyle bağlantılıdır (6). Ulusal ve uluslararası arenada donasyon oranlarının arttırılmasına yönelik çabalar, ağır beyin hasarı olan hastaların erken tanımlanması ve tanınmasını içermektedir. Son yıllarda akut beyin hasarı olan hastaları erken tespit etmeye yönelik geliştirilen kavramlardan bir tanesi "Yaklaşan Beyin Ölümü" tanımıdır.

YAKLAŞAN BEYİN ÖLÜMÜ

Komatöz hastalarda bilinç durumunun yakından izlenmesi ve beyin sapı reflekslerinin sık takip edilmesi hem uygulanan tedavinin yönetimi hem de progresyon durumunda beyin ölümü tanısı için önemlidir. Bazı yazarlar potansiyel donörleri tanımak için "Yaklaşan Beyin Ölümü" kavramını önermiştir (7-9). "Yaklaşan beyin ölümü", yoğun bakım ünitesine kabul edilen mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda, etiyolojisi bilinen geri dönüşümsüz katastrofik beyin hasarı ve üç veya daha fazla beyin sapı refleksinin yokluğu ile birlikte derin koma (Glasgow Koma Skoru 3 yada FOUR skoru 0) durumu olarak tanımlanır. Jansen ve ark.'nın yaptıkları retrospektif çok merkezli bir çalışmada (8) yoğun bakım ünitesinde ölen 4814 hasta değerlendirilmiş, bu hastaların 412'sinde yaklaşan beyin ölümü bulguları tespit edilmiştir. Yaklaşan beyin ölümü olgularının %45,6'sına resmi olarak beyin ölümü tanısı konulmuştur. Prospektif, çok merkezli bir çalışmada ise yaklaşan beyin ölümü ve beyin ölümü arasındaki süre 2 gün olarak bulunmuştur (10). Bu bilgiler ışığında, yoğun bakım ünitesine akut beyin hasarı nedeniyle kabul edilen ve yaklaşan beyin ölümü kriterlerine sahip hastaların yakın takip edilmesi ile beyin ölümü olgularının gözden kaçırılmasının engellenebileceğini söyleyebiliriz.

BEYİN ÖLÜMÜNDE TUZAKLAR VE BEYİN ÖLÜMÜ TAKLİTÇİLERİ

Beyin ölümü tespit sürecinde; yanlış yorumlanmaya ve hatalara açık olabilecek noktalar atlanmamalıdır. Özellikle ilaç ve madde kullanımı iyi sorgulanmalıdır. İlaçların kalıntı etkilerinin değerlendirilmesi ve ilaç intoksikasyonları kafa karıştırıcı olabilir. Geri dönüşümsüz koma ile ilgili olarak, özellikle santral sinir sistemi depresan ilaçları (örneğin; narkotikler, benzodiazepinler, trisiklik antidepresanlar, antikolinerjikler, barbitüratlar ve metabolitleri) olarak sınıflandırılanlar olmak üzere, beyin ölümünü simüle edebilen bir dizi madde (örneğin; organofosfatlar, lidokain, baklofen, vekuronyum) vardır (11). Bu ilaçların hiçbir kalıntı etkisi olmamalıdır. Beyin ölümünü taklit edebilen ilaçların kesilmesi ile beyin ölümü klinik değerlendirilmesi arasındaki süre; ilaç tipi, toplam doz, tedavi süresi ve karaciğer ve böbrek fonksiyonu gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Değişen farmakokinetik nedeniyle kritik hastalarda ilaç etkilerini tahmin çok zor olabilir. Nörogörüntülemenin klinik muayene ile tutarsız olduğu durumlarda ilaçların kalıntı etkileri ve intoksikasyonlar özellikle düşünülmelidir. Tam bir nörolojik muayene şarttır. Şiddetli ilaç intoksikasyonlarında beyin sapı reflekslerinin kısmi kaybı görülebilir ancak ışık refleksi korunur. Şüpheye düşüldüğünde ilaç düzeyleri ölçülmelidir. İdrar taramaları, ilaçların etkilerini kapsamlı olarak değerlendirmez. İlaçların serum düzeyleri ölçülmelidir. Nöromüsküler bloke edici ajanların etkisi değerlendirmenin başka bir yolu ise, sinir stimülatörleridir. İlaç etkilerinin azaldığına dair kanıtlar mevcut değilse ya beyin ölümü muayenesi geciktirilmeli ya da destekleyici testlere başvurulmalıdır. İntoksikasyonların beyin ölümünü taklit edebileceği gibi beyin ölümüne de neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 1'de beyin ölümünü takit eden durumları özetlenmiştir. Locked-in sendromu, genellikle baziler arterin embolik oklüzyonu ile pons tabanının fokal hasarlanmasının sonucudur. Hasta ekstremitelerini hareket ettiremez, yüzünü buruşturamaz veya yutamaz ancak istemli göz kırpma, vertikal göz hareketleri ve bilinç korunmuştur. Benzer bir klinik tablo, kraniyal ve periferik sinirlerin kaybolduğu Guillan-Barré sendromu ile ortaya çıkabilir. Guillain-Barré sendromunda otonomik disfonksiyon mevcutsa pupiller arefleksi de görülebilir. Hipotermi de beyin ölümünün iyi bilinen bir taklitçisidir. Beyin sapı refleksleri 32° C'nin altındaki sıcaklıklarda kaybolabilir ve ısıtma ile düzelebilir. Bu nedenle terapötik hipotermide yeniden ısıtma aşamasından sonra minimum 24 saat beklenmelidir.

Spinal korddan veya periferik sinirden kaynaklanan hareketlerin, daha yüksek nöraksta üretilen motor tepkiler olarak yanlış tanımlanması başka bir problemdir. Bu hareketler nadir değildir. Taktil uyaranlarla tetiklenebilir veya spontan ortaya çıkabilir. Tekrarlanan stimülasyonla azalır. Beyin ölümünde rastlanabilecek spontan veya refleks hareketler aşağıda yer almaktadır (12-14).

- Fasiyal miyokimi

- Baş fleksiyonu ve sternal stimülasyon ile tetiklenen, bilateral kol fleksiyonu, omuz adduksiyonu ve elin göğse/boyuna doğru kaldırılması olan Lazarus işareti
- Plantar stimülasyon tarafından tetiklenen (örn. Babinski işareti testi) uyluk, bacak ve ayağın fleksiyonu ile üçlü fleksiyon yanıtı.
- Kuadriseps kontraksiyonu
- Ayağın pasif yer değiştirmesi veya plantar taktil stimülasyon ile tetiklenen ayak parmaklarının dalgalı fleksiyon-ekstansiyonu (dalgalı ayak parmak işareti)
- Kas fasikülasyonları
- Baş çevirmeyle tetiklenen pronator ekstansiyon refleksi
- Derin tendon refleksleri
- Babinski işareti
- Yüzeyel refleksler

Tablo 1. Beyin ölümünü takit eden durumlar

İlaç intoksikasyonları
Guillain-Barré sendromu
Locked-in sendromu
Hipotermi
Yüksek servikal spinal kord hasarı

BEYİN ÖLÜMÜ TANIMI

Beyin ölümü santral sinir sisteminin kafatası içinde kalan kısmı olan beyin, beyin sapı ve serebellumun tüm aktivitelerinin kalıcı, yani geri dönüşümsüz olarak yitirilmesidir (14). Türkiye dahil birçok ülke beyin ölümüyle ilgili "tüm" beyin formülasyonunu kullanırken, Birleşik Krallık'ta ve Birleşik Krallık ile geçmişte sömürge bağlantıları olan bazı ülkelerde beyin sapı formülasyonu kullanılmaktadır. Klinik uygulamalar genellikle aynı sonuca götürür. Ancak, kortikal elektriksel aktivitesi veya intrakraniyal kan akımı olan hastalar, tüm beyin kavramını uygulayan bölgelerin aksine beyin sapı yaklaşımını kullanan bölgelerde ölü olarak kabul edilebilir**.** 2020 yılında JAMA'da yayınlanan Dünya Beyin Ölümü Projesi'nde (15). terminolojide ayrım yapılmaması önerilmiştir.

BEYİN ÖLÜMÜ NEDENLERİ

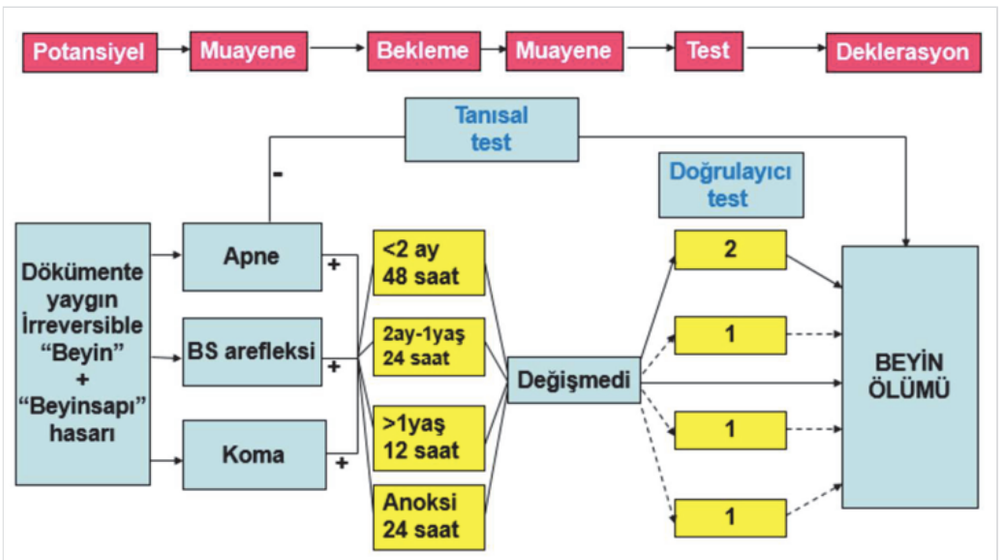
Beyin ölümüne neden olan en sık tanılar arasında intraserebral hemoraji, travmatik beyin hasarı, subaraknoid hemoraji, inme ve beyin tümörleri yer almaktadır. Erişkinlerde beyin ölümünün en yaygın nedenleri travmatik beyin hasarı ve subaraknoid kanamadır. Çocuklarda en sık neden kaza dışı travmalardır.

BEYİN ÖLÜMÜ TARİHÇESİ

Paris'teki Claude Bernard Hastanesi'ndeki nörolog Mollaret ve Goulon, geri dönüşü olmayan komayı ("le coma depasse") ilk olarak 1959'da tanımladı (6). 1968'de yayınlanan Harvard Beyin Ölümü Kriterleri ile "beyin ölümü" klinik olarak tanımlandı (16). O zamandan beri, tıbbi gruplar, büyük dinler ve hükümetler arasında beyin ölümü kavramının genel kabulü ile dünya çapında birçok başka kılavuz ve protokol yayınlandı, kabul edildi ve revize edildi. Ancak, beyin ölümü ile ilgili olarak kafa karışıklıkları ve ikilemler devam etmektedir. Uygulamadaki geniş çeşitlilik, bu karışıklığı ve çok sayıda başka zorluğu yansıtmaktadır. Kavram, kriterler, uygulama ve dokümantasyondaki tutarsızlıklar uluslararası düzeyde ve ülkeler içinde mevcuttur. Tüm bu nedenlerle en son olarak 2020'de beyin ölümünü belirlemek için gereken minimum klinik kriterleri belirleyen "Dünya Beyin Ölümü Projesi" yayınlanmıştır (15).

BEYİN ÖLÜMÜ TANISI

Beyin ölümünün belirlenmesi klinik bir tanıdır ve bu tanının çıkarımları ve sonuçları göz önüne alındığında, konservatif bir yaklaşım ve kriterler önerilir (Şekil 1).



Şekil 1. Beyin ölümü temel bulgularının mevcudiyeti tespit edildikten sonra geri dönüşümsüzlük kriterinin sağlanması için bu bulguların belirlenen süre (bekleme süresi) sonunda değişmediği gösterilmelidir. Doğrulayıcı testin (destekleyici test) beyin ölümü ile uyumlu olması durumunda beyin ölümü deklarasyonu yapılır (kaynak 44'ten alıntı yapılmıştır).

1. Ön Şartlar

Ağır beyin hasarı olan komatöz hastalarda öncellikle ön şartlar değerlendirilmektedir. Ülkemizde Türk Nöroloji Derneği'nin 2014 yılında yayınladığı Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu (14). halen güncelliğini korumaktadır ve beyin ölümünü belirlemek için gerekli olan adımların tanımını sağlamaktadır. İlk adım olan ön şartların nasıl olması gerektiği ayrıntılı olarak belirtilmiştir (14).

1. Hastada tüm beyin ölümüne yol açma potansiyeli olan hastalık veya sürecin tanısı kesin olmalıdır.
2. Hastada geri dönüşümü olmayan ağır yapısal beyin hasarı bir görüntüleme yöntemi (beyin bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme) ile mutlaka gösterilmelidir.
3. Beyin hasarına yol açan hastalık veya süreçlerin ulaşılabilecek bir tedavisi olmamalı veya tüm tedavi girişimlerine yanıtsızlık bulunmalıdır.
4. Sistolik kan basıncı yaş grubuna göre normal alt sınırın üstünde olmalıdır; 18 yaş ve üstü olgularda sistolik kan basıncının ≥ 100 mmHg olması gerekir. Kan basıncı önkoşulu vazopressör destek ile de sağlanabilir.
5. Santral vücut sıcaklığı ≥ 36 ℃ olmalıdır.
6. Beyin sapı reflekslerinin alınmasını engelleyecek düzeyde elektrolit dengesizliği ve/veya metabolik bozukluk olmamalıdır. Elektrolit dengesizliklerinin veya metabolik bozuklukların sürece katkısından emin olunamadığı durumlarda serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurularak beyin ölümü tanısı konulabilir.
7. Hasta sedatif, anestezik, bilinç düzeyini etkileyebilecek analjezik veya nöromusküler bloke edici veya benzeri ilaçların etkisinde olmamalıdır. Bu ilaçları almış olan hastalarda eğer ilaç düzeyi bakılabiliyorsa ilaç serum düzeyinin terapötik aralığın altına inmesi beklenmelidir. İlaç düzeyi bakılamıyor ve böbrek ile karaciğer fonksiyonları normal ise ilacın eliminasyon yarı ömrünün 5 katı kadar bir süre beklenmelidir. Böbrek veya karaciğer fonksiyonları normal olmadığında, ilaç eliminasyon yarı ömrünün 5 katı kadar bir sürenin beklenemeyeceği durumlarda veya bahsedilen ilaçların verilip verilmediğinden emin olunamayan olgularda serebral kan dolaşımını değerlendiren destekleyici testlere başvurularak beyin ölümü tanısı konulabilir.
8. Kardiyopulmoner resüsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarına neden olan olaylardan hemen sonra gerçekleştirilen nörolojik muayene bulguları beyin ölümü tanısı için güvenilir değildir; beyin ölümünün üç temel klinik muayene bulgusunun (koma, beyi sapı reflekslerinin kaybı, apne testi) değerlendirilmesine başlanması için en az 24 saat beklenmeli ve muayene bulguları serebral kan dolaşımını değerlendiren testler ile desteklenmelidir.

Bu kriterlere ek olarak Dünya Beyin Ölümü Projesi'nde aşağıdaki kriterler belirtilmiştir (15).

- Beyin ölümü tanısı öncesi intrakraniyal hipertansiyonun (şiddetli serebral ödem ve herniasyon) nörogörüntüleme kanıtlarının olması veya ortalama arter basıncına eşit veya aşan intrakraniyal basınç ölçümleri önerilmektedir.
- Alkol intoksikasyonunda ya da şüphesinde, alkol kan seviyesi 80 mg/dL veya daha düşük olmalıdır.

Yukarıda ayrıntıları belirtilen kılavuzlarda, beyin sapı reflekslerinin alınmasını engelleyecek düzeyde elektrolit dengesizliği ve/veya metabolik bozukluk olmaması gerektiği vurgulanırken bu makalelerde eşik değerler net olarak belirtilmemiştir. Birleşik Krallık yönergelerinde ise plazma sodyum konsantrasyonunun 115 mmol/Lt ile 160 mmol/Lt arasında, kan şekeri konsantrasyonu 3,0 mmol/Lt ile 20,0 mmol/Lt arasında, magnezyum ve fosfat 0,5 mmol/Lt ile 3,0 mmol/Lt arasında olması gerektiği belirtilmiştir (17).

Şiddetli elektrolit bozuklukları, özellikle diyabetes insipidus ilişkili hipernatremi, beyin ölümünün bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Beyin ölümü teşhisine dahil olan ekip, elektrolit bozuklukların beyin ölümünün doğal evrimine ikincil mi yoksa kafa karıştırıcı bir değişken mi olduğunu belirlemelidir.

2. Klinik Muayene

Beyin ölümünün ön şartlarını sağlayan hastalarda 2. aşama olan klinik değerlendirmeye geçilmektedir. Beyin ölümünün temel klinik bulguları koma, beyin sapı reflekslerinin kaybı ve apnedir. Beyin ölümünü değerlendirmek için yapılan nörolojik muayene, ayrıntılara çok dikkat edilerek, adım adım ve titiz bir şekilde yapılmalıdır.

(a) Koma: Maksimum uyarana rağmen uyanıklık ve farkındalık kanıtı yoktur. Yani ağrılı uyaranla hasta gözlerini açmaz, göz hareketleri veya herhangi bir motor yanıt (spinal reflekslerle açıklanamayan) yoktur. Yüz ve ekstremitelerdeki motor yanıt; temporomandibular eklem seviyesinde kondillere, bilateral supraorbital çentiğe, sternal çentiğe ve dört ekstremitenin tümüne derin basınç uygulanarak değerlendirilir. Motor yanıtı değerlendirmede aşağıdaki durumlar mevcutsa destekleyici testlerin kullanılması düşünülmelidir:

- Spinal aracılı motor yanıtları, beyin aracılı motor yanıtlardan ayırmada belirsizlik
- Amiyotrofik lateral skleroz veya şiddetli duyusal nöropati gibi önceden var olan ciddi bir nöromüsküler bozukluk
- Şiddetli fasiyal travma

(b) Tüm beyin sapı reflekslerinin kaybı: Nörolojik muayenenin bu aşamasında mezensefalondan dorsal medulla oblongataya beyin sapı işlevine odaklanılır. Beyin sapı refleksleri; ışık refleksinden siliospinal reflekse kadar oldukça çeşitli olmakla birlikte, Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde (Resmi Gazete: 01.02.2012 - 28191) yer alan değerlendirilmesi zorunlu olan beyin sapı refleksleri aşağıda yer almaktadır (18). Mezensefalonda ışık refleksi devresi test edilirken ponsta kornea refleksi, okülosefalik refleks ve okülovestibüler refleks, medulla oblongatada öğürme ve öksürük refleksleri test edilir.

Işık refleksi: Her iki gözde de parlak ışığa, pupiller yanıt olmamalıdır. Pupiller fiks, dilate veya orta büyüklüktedir (4-6 mm). Başlangıçta adrenal katekolaminlerde bir artış varsa, beyin ölümüyle birlikte pupiller dilate olabilir. İlerleyen dönemde sempatik ve parasempatik input kaybı nedeniyle de orta büyüklükte olur. Miyotik pupiller ise ilaç intoksikasyonu olasılığını düşündürür. Belirsizlik olduğunda büyüteç veya pupilometre kullanılabilir. Pupiller yuvarlak/oval/irregüler olabilir. Kornea travması veya önceki bir oftalmik cerrahi, pupiller reaktiviteyi etkileyebilir ve yeterli değerlendirmeyi engelleyebilir. Bu durum da destekleyici test kullanılmak gerekebilir. Destekleyici test gerekebilen diğer durumlar ise anoftalmi veya pupilleri görememe durumudur.

Kornea refleksi: Kornea refleksinin olmadığı, korneaya pamuklu çubukla dokunularak veya su/salin fışkırtılarak gösterilir. Kornea stimülasyonu, göz kırpma veya başka bir yanıta neden olmamalıdır. Anoftalmi, şiddetli orbita ödemi, önceden kornea transplantasyonu yapılmış olması, skleral ödem veya kemozis durumlarında destekleyici test önerilmektedir.

Okülosefalik refleks: Başın hızla döndürülmesiyle test edilir ancak servikal spinal travması olan hastalarda kontrendikedir. Baş parmaklarla göz kapakları açık tutulurken iki elle başı sıkıca tutulur. Test horizontal olarak yapılır, vertikal uygulama opsiyoneldir. Gözler baş ile dönmüyorsa refleks normaldir. Gözler baş ile çevrilirse, refleksin olmadığı düşünülür. Yani okülosefalik refleks kaybında gözler hareket etmez.

Okülovestibüler refleks: Eksternal işitsel kanalın açıklığı doğrulandıktan sonra her bir kulağı buzlu suyla irrige ederek test edilir (soğuk kalorik test). Baş 30° kaldırılır. Pupil seviyesini referans almak için göz kapağına kalem ile işaretlenebilir. Her bir eksternal kulak kanalı en az 60 saniye boyunca en az 30 mL buzlu su ile irrige edilir. Her iki kulak 5 dakikalık aralıklarla ayrı ayrı test edilir. Bir dakikalık gözlem sırasında gözlerin hareketi olmamalıdır. Test öncesi timpanik membran değerlendirilmelidir. Rüptüre timpanik membran varlığı, klinik testi geçersiz kılmaz ancak kulağa enfeksiyon bulaştırma riski taşıyabilir. Okülosefalik refleks ve okülovestibüler refleksi değerlendirmeyi zorlaştıran/imkansız kılan anoftalmi, şiddetli orbital veya skleral ödem, kafatası tabanı veya petroz temporal kemik kırığı, servikal spinal travmada destekleyici test önerilmektedir.

Faringeal ve trakeal refleksler: Faringeal refleks (gag refleksi), posterior farinksin bir dil bastırıcı veya aspirasyon sondası ile uyarılmasından sonra test edilir. Trakeal refleks (öksürük refleksi), en güvenilir şekilde trakeal aspirasyona öksürük yanıtı incelenerek test edilir. Aspirasyon sondası trakeaya yerleştirilmeli ve karina seviyesine kadar ilerletilmeli ve ardından 1 veya 2 aspirasyon geçişi yapılmalıdır. Öksürük refleksi sadece endotrakeal tüpün manipülasyonu ile test edilmemelidir. Beyin ölümü ile uyumlu yanıtta gag ve öksürük refleksi alınmaz. Yüksek servikal kord hasarında frenik sinir etkilenebilir, bu da öksürük refleksinin alınamaması neden olabilir. Bu nedenle yüksek servikal kord hasarında destekleyici test önerilmektedir.

Emme ve aranma refleksleri de değerlendirilebilir, tam kayıp olması beyin ölümü ile uyumludur. Ayrıca, supraorbital çentik veya temporomandibular ekleme baskı şeklinde uygulanan ve dört ekstremiteden verilen ağrılı uyaran ile yüzde (fasiyal ve orofaringeal kasları içeren bulbar kaslarda) herhangi bir yanıt olmamalıdır.

(c) Apne testi: Koma oluştuktan ve beyin sapı refleklerinin yokluğundan sonra, apnenin doğrulanması beyin ölümünü belirlemede bir sonraki adımdır. Apne testinin amacı, serum karbondioksitinin artmasına ve santral sinir sistemi pH'ının düşmesine izin vermektir. Böylece fonksiyonel bir medulla varlığında solunum merkezleri normalde maksimum düzeyde uyarılır. Ancak beyin ölümünde, hasta herhangi bir solunum çabası göstermeyecektir. Hipoksi nöronal metabolizmayı baskılasa da, erişkinlerde merkezi kemoreseptörleri solunumu tetiklemek için uyarmaz.

Normotermi, normotansiyon ve normovolemi önkoşullardır. Bu koşullarda hastaya uygun mekanik ventilasyon yaklaşımı ile $PaCO_2$ 35-45 mmHg ve PaO_2'nin 200 mmHg üzerinde olması sağlanmalıdır. Kan basıncı, kardiyak ritm monitorize edilerek sürekli olarak izlenmeli ve apne testi sırasında kan gazlarını hızlı bir şekilde almak için arteriyel hat kullanılmalıdır. Apne testi sırasında noninvazif kapnograf kullanımı gözlem süresine rehberlik edebilir. Ancak, yeterli CO_2 yükselmesini doğrulamak için arteriyel $PaCO_2$ kullanılmalıdır.

Apne testinden önce hastada preoksijenasyon sağlanır. Preoksijenasyon, solunum nitrojen depolarını ortadan kaldırır ve oksijen taşınmasını kolaylaştırır. Apne testi sırasındaki aritmilerin ve hipotansiyonun yaygın bir nedeni olan test sırasında hipoksemi riskini azaltır. Preoksijenasyonda hasta 5-10 dakika süre ile %100 oksijen ile ventile edilir. Ayrıca en az 10 dakika süreyle ≥ 5 cmH_2O pozitif ekspirasyon sonu basıncı ["positive end-expiratory pressure" (PEEP)] ayarlanabilir. Bazal PaO_2, $PaCO_2$ ve pH'ı belgelemek için preoksijenasyondan sonra ve apne testinden önce bir arteriyel kan gazı elde edilir.

Apne testi için tanımlanmış çeşitli yöntemler olmasına rağmen, en çok tercih edilen yöntem "geleneksel apneik oksijenasyon" tekniğidir. Diğer bir yöntem PEEP valfine bağlı bir T-parçası aracılığıyla sürekli pozitif hava yolu basıncı yani "continuous positive airway pressure" (CPAP) sağlamaktır. PEEP valfinin eklenmesi apne testi sırasında hipoksemiyi azaltabilir. Her iki yöntemde de, apne testi tamamlandıktan sonra hasta ventilatöre yeniden bağlanır. Üçüncü yöntemde hasta mekanik ventilatöre bağlı iken apne ventilasyonu sadece CPAP ile gerçekleştirilebilir. Yeni nesil ventilatörlerdeki hassas akım tetikleme ayarları, solunum çabası olarak yanlış yorumlanabilecek ventilatörün kendi kendine döngüsüne ("self-cycling") yol açabilir. Tetik ayarı optimize edilerek (örn. akım tetikleme 2 Lt/dk'ya arttırılarak) "self-cycling" ortadan kaldırılabilir.

Geleneksel apneik oksijenasyon tekniğinde hasta mekanik ventilatörden ayrılır. Endotrakeal tüpe bir oksijen kanülü yerleştirilir, 6-8 Lt/dk oksijen trakea içine karina seviyesinde verilir, 8 dakika sonra arteriyel kan gazında $PaCO_2$ ölçümü yapılır. Apne testinin pozitif (beyin ölümü ile uyumlu) olarak yorumlanması için test sonunda $PaCO_2$ ≥ 60 mmHg olmasına rağmen hastada herhangi bir soluma çabası olmamalıdır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve benzeri akciğer patolojilerine bağlı hiperkarbinin düzeltilemediği olgularda apne testinin pozitif olarak kabul edilmesi için başlangıç düzeyine göre en az 20 mmHg artış kuralı uygulanmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu stabil ise ve hedeflenen $PaCO_2$ değerlerine ulaşılamadıysa test süresi uzatılarak 2 dakikada bir kan gazı örneği alınmasına devam edilir. Solunum dürtüsünün kaybolması durumunda CO_2'nin ilk 2 dakikada her dakika 5 mmHg, sonrasında her dakika 2 mmHg artması beklenir. Hedef $PaCO_2$ düzeylerine ulaşılınca test sonlandırılır. Test sırasında, hasta hipoksemik veya hemodinamik olarak unstabil hale gelirse apne testi sonlandırılır. Örnek olarak pulse oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu > 30 saniye için < %85 olması, sıvı/inotrop/vazopresör titrasyonuna rağmen sistolik kan basıncının 100 mmHg'nin altına düşmesi, ortalama arter basıncının 60 mmHg'nin altına düşmesi veya unstabil artimi oluşmasıdır. Bu sonlandırma işlemi öncesi hedef $PaCO_2$ düzeylerine ulaşılmış olma ihtimaline yönelik bir kan gazı örneği alınır. Hemodinamik bozulma veya başka bir nedenle $PaCO_2$ kriterinin karşılanamaması durumunda apne testi sonuçsuz (tamamlanamamış veya yorumlanamaz) olarak kabul edilir. Bu durumda uygun koşullar sağlandıktan sonra apne testi tekrarlanmalıdır. Uygun koşulları sağlamak için test öncesi rekruitment manevraları uygulanabilir, geleneksel yöntem kullanılıyorsa alternatif seçeneklere geçilebilir (geleneksel apneik oksijenasyon tekniğinden CPAP'a geçiş gibi).

Pnömotoraks, pnömomediastinum gibi apne testinin yapılmasının mümkün olmadığı tıbbi durumlarda, apne testi önkoşullarının sağlanamaması durumunda veya testin çeşitli nedenler ile hedef $PaCO_2$ düzeylerine ulaşılamadan sonlandırılması halinde serebral kan dolaşımı değerlendiren destekleyici testlere başvurularak deklarasyon sürecine devam edilebilir.

Sonuç olarak, apne testi için altının çizilmesi gereken nokta; iyi hazırlık ile sorun olmadan yapılabilecek iken yetersiz preoksijenasyon, titre edilebilir vazopresörlere hemen erişimin olmaması ve hacim azalmasının düzeltilmemesi; organları hipoperfüzyon ve hipoksemiden kaynaklanan potansiyel hasara maruz bırakırken apne testinin tamamlanamamasına neden olabilir.

BEKLEME (GÖZLEM) SÜRESİ

Beyin ölümü temel bulgularının varlığı dökümante edildikten sonra geri dönüşümsüzlük kriterinin sağlanması için bu bulguların belirlenen süre (bekleme süresi) sonunda değişmediği gösterilmelidir. Ancak, 2010'da yayınlanan Amerikan Nöroloji Akademisi kılavuz güncellemesinde (19) minimum düzeyde kabul edilebilir bir bekleme süresi belirlemek için yetersiz kanıt olduğu

belirtilmiştir. 2011 yılında yayınlanan bir makalede (20). 1229 erişkin ve 82 pediatrik (1 yaşından büyük) beyin ölümü vakasının verilerini gözden geçirilmiş, birinci ve ikinci muayeneler arasındaki süre ortalama 19,2 saat (3 ila > 50 sa) olarak tespit edilmiştir. Beyin ölümü ile uyumlu ilk muayenesi olan hastaların hiçbiri tekrar muayenesinde beyin sapı fonksiyonlarını geri kazanmamıştır. Ancak, muayeneler arasındaki daha uzun aralıklarla organ donasyonu oranlarında azalma olduğu saptanmıştır.

Türk Nöroloji Derneği'nin yayınladığı kılavuzda (14) ve Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde (18) belirtilen bekleme süreleri aynıdır ve şu şekildedir:

- Bekleme süresi 2 aydan küçük bebeklerde 48 saat
- 2 ay-1 yaş arası çocuklarda 24 saat
- 1 yaş üzerindeki çocuklarda ve erişkinlerde 12 saat
- Kardiyopulmoner resüsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarı olgularında 24 saattir.

Kardiyak arrestten sonra resüsite edilen hastalarda, kardiyak arrestten saatler sonra beyin sapı reflekslerinde spontan düzelme oluşabileceğinden, hipoksik iskemik akut beyin hasarında bekleme süresi akut yapısal beyin hasarı olan hastalardan daha yüksektir. Hedeflenmiş sıcaklık yönetimi (eski adıyla terapötik hipotermi) uygulanmış hastalarda bu süre daha da uzayabilir.

Bekleme süresi sonunda tanı sürecine dahil olmuş uzmanlarca nörolojik muayene tekrarlanır. Gözlem süresi sonrası yapılan ikinci muayenede koma ve beyin sapı reflekslerinin yokluğunun devam ettiğinin ortaya konulması yeterlidir; apne testi tekrarlanmaz. İlk muayenede üç temel muayene bulgusunun beyin ölümü ile uyumlu olduğu vakalarda, serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik destekleyici test ile serebral kan akımının olmadığının gösterilmesi durumunda bekleme süresinin tamamlanmasına ihtiyaç yoktur.

DESTEKLEYİCİ TESTLER

Beyin ölümü teşhisi, uluslararası standartlara göre klinik kriterler ile konulmaktadır. Bununla birlikte, belirli klinik koşullar altında, destekleyici testler de gerekli olabilir. Bu testler, ülkelerdeki farklı mevzuatlara göre değişmektedir (6,17,21). Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği'nde (18) klinik beyin ölümü tanısı almış vakalarda, yeni doğan (2 aydan küçük) grubunda iki adet destekleyici test, 2 ay ve üzerindeki diğer vakalarda ise hekimler kurulunun uygun göreceği bir laboratuvar yöntemi ile beyin ölümü tanısı teyit edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Beyin ölümünü doğrulamak için çeşitli destekleyici testler kullanılabilir. Tüm testlerin kendi sınırlamaları olduğundan, farklı klinik durumlara göre destekleyici test seçimi değişir. Destekleyici testler, beyin kan akımı veya beyindeki elektriksel aktiviteyi değerlendirmeyi amaçlar. Bu bölümde her iki grupta yer alan testlerin kullanım alanları, avantajları, dezavantajları ve beyin ölümü bulguları anlatılacaktır.

1. Beyin Kan Akımı Değerlendiren Destekleyici Testler

Kan akımı çalışmalarında, ana beyin damarlarının opaklaşmasıyla saptanan kanın hareketi tanımlanırken, beyin perfüzyonunun değerlendirilmesi serebral kapiller yatağın incelenmesini gerektirir. Beyin kan akımı değerlendiren destekleyici testler grubunda katater serebral anjiyografi, radyonüklid görüntüleme, transkraniyal Doppler ultrasonografi (TKD), bilgisayarlı tomografik anjiyografi (BTA) ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) bulunur. Beyin kan akımını değerlendiren destekleyici testlerin dayanak aldığı hipotez; intrakraniyal basıncın ortalama arter basıncını aşması sonucu kan akımının olmamasıdır. Ancak beyin ölümünde doku perfüzyonu olmaksızın bazı intrakraniyal arterlerde dolum görülebilir ve beyin ölümü için "yanlış negatif" bir test sonucu ortaya çıkabilir. Bu durumda beyin perfüzyonunu inceleyen daha rafine tekniklerin daha doğru olması muhtemeldir. Bu tür testler arasında BT perfüzyon çalışmaları, radyonüklid çalışmaları ve manyetik rezonans perfüzyon çalışmaları bulunmaktadır.

Beyin kan akımı değerlendiren destekleyici testler; hipotermi, ilaçlar ve metabolik faktörler varlığında elektrofizyolojik testlerden daha az subjektiftir. Bu nedenle, klinik kriterlerin uygulanamadığı durumlarda serebral kan akımı testleri daha faydalıdır. Tablo 2'de serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik destekleyici test yapılmasını gerektiren durumlar özetlenmiştir.

Tablo 2. Serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik destekleyici test yapılmasını gerektiren durumlar

Beyin sapı reflekslerinin muayenesinin tam yapılmasına engel bir durum
Nörolojik muayene konusunda şüphe varlığı
Apne testi için önkoşullar sağlanamaması
Pnömotoraks, pnömomediastinum gibi apne testinin yapılmasının mümkün olmadığı durumlar
Apne testinin tamamlanamaması
Sedatif ve benzeri ilaçların koma tablosuna katkısının net belirlenememesi
Sedatif ve benzeri ilaçların eliminasyon yarı ömrünün 5 katı bir süre beklenememesi
Kardiyopulmoner resüsitasyon ve benzeri hipoksik iskemik hasar
1 yaş ve altındaki olgular

Kateter serebral anjiyografi: Beyin ölümü tanısında destekleyici testlerin referans standardıdır. Patent eksternal karotis sirkülasyonu ile internal karotid ve vertebral arterlerin kafa tabanına girdiği noktalarda dolumun olmaması beyin ölümü ile uyumludur.

Anjiyografinin ana sınırlamaları şunlardır:

(1) Kontrast madde infüzyonu uygulaması ve transport gerekliliği, stabil olmayan hastalarda sorun oluşturabilir. Ayrıca kontrast madde, donör böbreğini etkileyen nefrotoksisiteye neden olabilir.

(2) İnvazif bir yöntemdir.

(3) Nispeten pahalıdır, birçok merkezde kolayca bulunamaz ve yorumlanamaz yani sınırlı kullanılabilirliği vardır.

Hipotansif durumlarda beynin otoregülasyonu bozulmuşsa perfüzyon basıncındaki değişikliklerle kan akımı tespit edilemeyebilir ve yanlış pozitif tanıya neden olabilirken, "açık kraniyum" durumlarında (kafatası kırıkları, ventriküler drenaj veya kraniyotomi gibi) yanlış negatiflikler oluşabilir. Beyin kan akımını değerlendiren diğer destekleyici testlerde de benzer riskler mevcuttur.

Radyonüklid çalışmaları: Beyin perfüzyonunu değerlendirmek için radyoizotopları kullanan invazif olmayan yöntemlerdir. Beyin görüntüleme için en yaygın radyonüklid modalitesi, izleyici 99mTc etiketli heksametilpropilenamin oksim (HMPAO) ve ardından tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) beyin sintigrafisi ile görüntülemeyi kullanır. İzleyici, bölgesel kan akımıyla orantılı olarak beyin parankimine penetre olur ve birkaç saat boyunca önemli bir yeniden dağılım göstermez, bu da görüntülemeyi gerçekleştirmeyi ve yorumlamayı kolaylaştırır. Radyonüklid

çalışmasının değerlendirildiği bir olgu sunumunda (22) sadece anterior görüntüleme düzleminde beyin kan akımının değerlendirildiği bir bebekte beyin kan akımının olmadığı şeklinde yanlış pozitif bir görünüm tarif edilmiştir. Bu durum, hem anterior hem de lateral görüntülemenin önemini vurgulamaktadır.

Dünya Beyin Ölümü Projesi'nde (15). sintigrafik tekniklere ait öneriler aşağıda yer almaktadır.

I. Yayılabilir radyofarmasötiklerin tercih edilmelidir.

II. Planar görüntüleme üzerinden SPECT seçilebilir.

III. SPECT mevcut değilse, posterior fossanın statik dolumunu göstermek için uygun zaman aralıklarıyla anterior ve lateral planar görüntüleme ile perfüzyon sintigrafisi kullanılmalıdır.

IV. Beyin ölümünün belirlenmesi için intrakraniyal izotopun olmadığı gösterilmelidir.

İntrakraniyal izotopun olmaması ile ortaya çıkan görünüm "boş kafatası fenomeni" olarak adlandırılmaktadır (13).

Yöntemin ana sınırlamaları şunlardır:

(1) Kullanılabilirlik sınırlıdır.

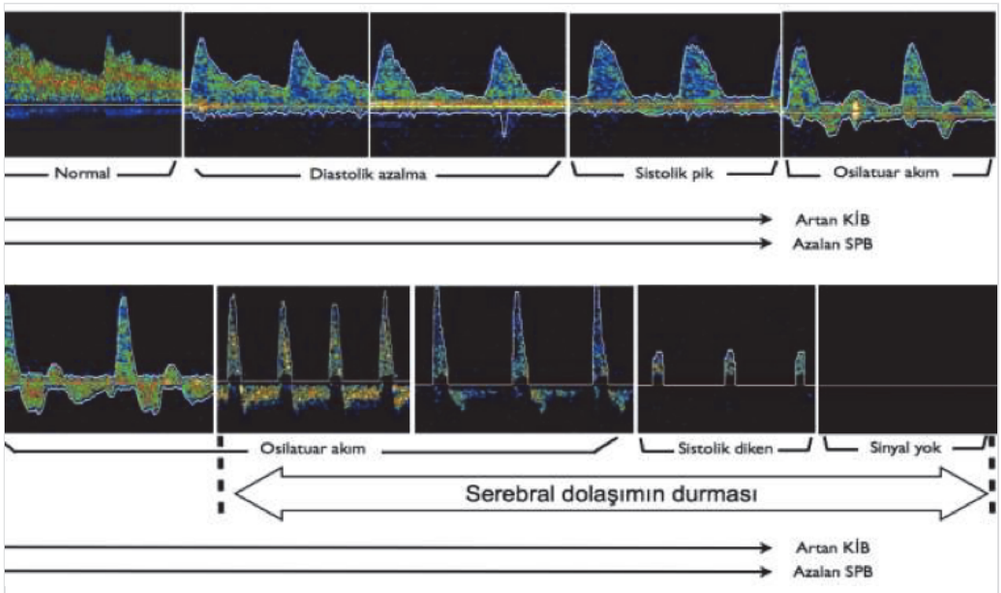
(2) Test süresi uzundur.

(3) Nükleer tıp alanına transport gereklidir.

(4) Posterior fossa ve beyin sapı yapılarının sınırlı değerlendirmesine sahiptir.

Transkraniyal Doppler ultrasonografi: Güvenli, noninvazif ve ucuzdur, yatak başında yapılabilir. TKD kafatasının ses dalgalarının geçmesine izin verdiği sonik pencere denilen bölgelerden yapılır. Sonik pencereler transtemporal, transorbital ve suboksipital pencerelerdir. Serebral sirkulatuvar arrest tespiti için yapılan TKD incelemesinde transtemporal insonasyon ile her iki anterior sistem ve suboksipital insonasyonla posterior sistem incelenmeli ve izlenen her arterdeki spektral bulgular kaydedilmelidir. Transorbital inceleme rutin olarak yapılmamaktadır. En az 30 dakika arayla 2 TKD incelemesi yapılmalıdır.

Şekil 2'de normal akım paterninden serebral sirkulatuvar arreste kadar süreçteki akım paternleri özetlenmiştir (23). Serebral sirkulatuvar arrestte izlenen spesifik TKD spektraları osilasyon gösteren akım, sistolik dikenler ve sinyal alınamamasıdır. Osilasyon gösteren akımlarda serebral sirkulatuvar arrest denilebilmesi için sistoldeki ileri ve diyastoldaki geri akımların birbirine eşit ve net akımın sıfır olması gereklidir. Sistolik dikenler erken sistolde izlenen 200 ms den kısa, 50 cm/sn den yavaş spektralardır. Damar duvarı elastikiyeti ve salınımından kaynaklandıkları düşünülmektedir. Serebral sirkulatuvar arrest öncesi akımlardan olan sistolik piklerle karıştırılmamaları gerekir. Yetersiz transtemporal pencerelerden kaynaklanabileceğinden, akımın tamamen yokluğu güvenilir değildir. Hastanın daha önce aynı ekip tarafından her 3 damarda normal akıma dikkat çeken TKD çalışmaları olması durumunda güvenilirlik artar.



Şekil 2. Transkraniyal Doppler ultrasonografideki normal akım paterninden serebral sirkulatuvar arreste kadar süreçteki akım paternleri (kaynak 23'ten alıntı yapılmıştır).

Bazı kısıtlılıkları mevcuttur:

(1) Operatör bağımlıdır ve tecrübe gerektirir.

(2) Olguların yaklaşık %10'unda kafatası kemiğinin kalınlığından kaynaklanan sonik pencere yetersizliği vardır.

(3) Validasyon çalışmaları olmadığı için pediatrik alanda kullanılmamalıdır.

Bilgisayarlı tomografik anjiografi: Hızlı, tekrarlanabilir, nispeten ucuz, minimal invazif olması gibi önemli avantajları mevcuttur. BTA arteriyel ve venöz fazları içermelidir. İntrakraniyal arteriyel sirkülasyonda ve derin venöz yapılarda opaklaşma olmaması beyin ölümü ile uyumludur. Tanı kriterleri üzerinde fikir birliği sınırlıdır ve kullanımda olan birden fazla görüntü yorumlama modeli [7 puanlı ölçek, 4 puanlı ölçek (Frampas kriterleri), modifiye Frampas kriterleri] mevcuttur (24-26). Görüntü yorumlama modelleri, değerlendirilen damar sayısına göre yapılmaktadır.

Bilgisayarlı tomografik anjiografide, staz dolumu kafa karıştırıcı bir bulgudur. Bu bulgu, beyin parankimini perfüze etme yeteneği olmadan, yüksek dirençli distal vasküler yatakta intravasküler kontrast maddenin progresyonundan kaynaklanmaktadır. Staz

dolumu, serebral anjiografiye göre BTA'da daha yüksek oranda görülmekte ve yanlış negatifliğe neden olmaktadır. Yanlış negatifliğe neden olan durumlardan biri kafatası defektleridir. Kırık, kraniyektomi ve kraniyotomi gibi ameliyatlara bağlı kafatası defekti olan olgularda BTA duyarlılığı azalmaktadır. Kraniyektomili olgularda BTA'da venöz değerlendirmenin öneminin altını çizen literatür verileri mevcuttur. Marchand ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (27) 4 puanlı ölçek ile venöz değerlendirme karşılaştırılmış, dekompresif kraniyektomili hastalarda venöz değerlendirmenin daha etkin olduğu belirtilmiştir.

Beyin ölümü tanısı ile BTA uygulanan ve kontrast dolumu saptanan hastalarda, BT perfüzyon çalışmalarında serebral perfüzyonun kaybolduğu gösterilmiştir (28). BT perfüzyonun beyin ölümünde destekleyici test olarak kullanılabileceği gösteren dayanak; akım olmadan serebral perfüzyon olamayacağı, ancak serebral perfüzyon olmadan akımın olabileceği fikridir (29). BT perfüzyon çalışmaları yeni olduğu için beyin ölümünde güvenilirliliği değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Manyetik rezonans anjiografi: MRA ile beyin ölümünün belirlenmesi, BTA ile aynı kriterlere dayanmaktadır. Beyin ölümünde destekleyici test olarak henüz kanıtlanmamıştır. Radyoloji ünitesine transferi, MR görüntüleme uyumlu monitör ve mekanik ventilatör gereksinimi, çekim süresinin BTA ve SPECT'ten daha uzun olması gibi kritik bulguları olan hastalarda dezavantajları mevcuttur.

2. Elektrofizyolojik Testler

Bu grup içersinde elektroensefalografi (EEG), somatosensorial uyarılmış potansiyeller ["somatosensory evoked potentials" (SEP)] ve beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ["brainstem auditory evoked potentials" (BAEP)] yer almaktadır. Travma, cerrahi, ventriküler drenaj veya açık kraniyal sütürler gibi durumlarda elektrofizyolojik testler, serebral kan akımı testlerine daha üstün olabilir. Nöronal aktiviteyi değerlendiren testlerin temel sorunu belirli lokalizasyonları değerlendirmeleri, ilaçlardan etkilenmeleri ve artefakt içermeleridir.

Elektroensefalografi: Özellikle beyin yüzeyine en yakın bölge olmak üzere serebral korteksteki sinaptik potansiyelleri değerlendirir. Sensitivitesi arttırılmış en az 30 dakikalık bir kayıtta 2 µV üzerinde artefakt dışı kayıt olmaması beyin ölümü ile uyumludur (elektroserebral inaktivite ya da sessizlik). EEG'nin avantajlı özellikleri olmasına rağmen (yatak başında yapılabilmesi, düşük riskli olması ve noninvazif olması), sınırlamaları da mevcuttur:

- İlaç etkisi, hipotermi, intoksikasyonlar, metabolik değişiklikler gibi geri dönüşümlü durumlarda düz EEG olabilir ve yanlış pozitifliklere neden olabilir.
- Yoğun bakım ortamındaki elektro-mıknatıs alanları artefakta neden olup kortikal bir aktivite olarak alınabilir ve yalancı negatifliklere neden olabilir.
- EEG, korteksi değerlendirirken derin serebral yapılar ve beyin sapı hakkında bilgi vermez.

Beyin sapı fonksiyonunu değerlendirmek için EEG'nin sınırlamaları göz önüne alındığında, somatosensoriyel ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerle birlikte EEG kullanılması daha uygun görünmektedir.

Uyarılmış potansiyeller: SEP'ler ve BAEP'ler spesifik ve kısıtlı yolları değerlendirdikleri için destekleyici testler olarak sınırlı faydaya sahiptir. SEP'lerde, medyan sinir stimülasyonuna yanıt olarak parietal duyusal korteks yanıtlarının (N19-P22) iki taraflı yokluğu beyin ölümünü destekler. BAEP değerlendirilmesi ise işitsel uyaran verilerek uygulanır. Kohlear yanıt (Dalga I) varken beyin sapı yanıtlarının (Dalga III ila V) olmaması beyin ölümü teşhisini destekler. Kohlear yanıt yoksa kulağı da içerecek şekilde periferik lezyon varlığı dışlanamaz. Elektroensefalografiye göre avantajları ise SEP'lerin ve BAEP'lerin erken bileşenleri sedatif ilaçlar ve anesteziklerden çok az etkilenmesidir. Ancak hipotermi, ilaçlar ve metabolik bozukluklar; orta ve geç somatosensoriyel ve işitsel potansiyelleri etkileyebilir.

Sonuç olarak, beyin ölümü, temelde, koma ve ve beyin sapı arefleksisine dayanan klinik bir belirlemedir. Çözümlenemeyen kafa karıştırıcı faktörlerin varlığında veya klinik değerlendirmenin tamamlanamaması durumunda, destekleyici testlere güvenmek zorlu bir gereklilik olmaya devam etmektedir. Belki de bu konuda söylenebilecek son cümle; "destekleyici testler nörolojik muayeneyi tamamlayabilirler ancak asla onun yerini almamalıdır."

BEYİN ÖLÜMÜ DEKLARASYONU

Beyin ölümü sürecinde tıbbi ölümün gerçekleştiğine, biri nörolog veya nöroşirurjiyen, biri de anesteziyoloji ve reanimasyon veya yoğun bakım uzmanından oluşan iki hekim tarafından kanıta dayalı tıp kurallarına uygun olarak oy birliği ile karar verilir.

DONÖR BAKIMI VE YÖNETİMİ

Beyin ölümünden sonra kardiyovasküler (hipotansiyon, aritmiler), pulmoner (pulmoner ödem, ventilatör kaynaklı akciğer hasarı), termoregülatuvar (hipotermi), endokrin (diyabetes insipidus, hipoglisemi), renal (akut hasar) ve hematolojik (yaygın intravasküler koagülasyon) sistemlerde işlev bozukluğu ve fizyolojik değişiklik meydana gelir. Donör bakımı; bu patofizyolojik değişiklikleri tersine çevirmek veya hafifletmek için terapötik ve destekleyici uygulamaları içeren, beyin ölümü tanısı konulduktan organların alınmasına kadar geçen sürede uygulanan yönetimdir. Bu süreç, çoklu organların başarılı bir şekilde korunması için gereken müdahalelerin dengelenmesini gerektirir. Bir organın işlevini iyileştiren müdahaleler, diğer organların işlevine zarar verebilir. Örnek olarak, böbrek nakli ekibi, mükemmel diürezi olan iyi hidrate edilmiş bir donörü tercih etse de, agresif hidrasyon kalbin, akciğerlerin, karaciğerin ve pankreasın donasyonunu tehlikeye atabilecek ödeme neden olabilir. Bununla birlikte, veriler akciğer donasyonunu iyileştirmeyi amaçlayan kısıtlayıcı sıvı dengesinin böbrek donasyon oranı veya nakil sonrası fonksiyon üzerinde önemli bir zararlı etkisi olmadığını göstermektedir (30).

1. Monitörizasyon

Potansiyel organ donörlerinin izlenmesinin birincil amacı, transplante edilen organların sayısını ve uzun vadeli işlevini optimize etmektir. Monitörizasyon aşağıdakileri içerir:

- Sıcaklık, kan basıncı, kalp hızı ve ritmi, pulse oksijen saturasyonu ve idrar çıkışı monitörizasyonu gibi kritik hastalar için standart hemodinamik ve solunum monitörizasyonu uygulanır.
- Kan basıncının sürekli monitörizasyonu, nabız basıncı varyasyonunu ve/veya sistolik basınç varyasyonunu değerlendirilmesi ve laboratuvar testler için kan alımına erişim amacı ile arteriyel hat yerleştirilir.
- Santral venöz basınç ve santral venöz oksijen satürasyonu gibi parametrelerin seri veya sürekli ölçümlerini sağlamak için genellikle bir santral venöz kateter yerleştirilir. Santral venöz kateter vazopresör ve diğer ilaçların uygulanmasını da kolaylaştırır.
- Pulmoner arter oklüzyon basıncı, atım hacmi, kardiyak debi ve kardiyak indeks ölçümü gerektiğinde, seçilmiş hastalara pulmoner arter kateteri yerleştirilebilir. Pulmoner arter kateteri ile seri mikst venöz oksijen satürasyonu ölçümleri de yapılabilir.

- Laboratuvar monitörizasyonu böbrek fonksiyonu, elektrolitler, asit-baz durumu, serum laktat ve bazen troponinler ve beyin natriüretik peptidini içerir.
- Transtorasik ekokardiyografi, kardiyak fonksiyonu gerçek zamanlı olarak değerlendirmek için tercih edilen testtir ancak sınırlayıcı faktörlere sahip olabilir.
- Transözefagiyal ekokardiyografi, üstün görüntü kalitesi ve değerlendirme sağlar. Transtorasik ekokardiyografi verilerinin yetersiz olduğu veya yeterince gerçekleştirilemediği durumlarda yapılmalıdır.

2. Hemodinamik Destek

İntrakraniyal basınç artışı, serebral kan akımında bozulmaya ve iskemiye neden olur. Pontin iskemi; vagal ve sempatik stimülasyona neden olarak bradikardi, hipertansiyon ve apneye dönüşen düzensiz bir solunum paternini ("Cushing triadı") ortaya çıkarır. İskemi; hipofizi, hipotalamusu ve üst medulla oblongatayı etkileyerek merkezi düzenleyici sistemlerin yetmezliğine, karşılıksız sempatik uyarıya neden olur. Bu süreçte serum dopamin, adrenalin ve noradrenalin düzeyleri oldukça artar. Katekolamin salınımındaki bu büyük artış 'sempatik fırtına' olarak isimlendirilir. Sempatik fırtına, şiddetli vazokonstriksiyona yol açarak hipertansiyon, taşikardi, artmış sistemik damar direnci ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacına neden olur. Nörojenik pulmoner ödem gelişebilir. Bu evreyi üst medullanın iskemisi ve spinal sempatik yolların kaybı ile kardiyovasküler kollaps evresi takip eder. Sempatik aktivitenin kaybolması ve sistemik vasküler direncin hızla azalması ile hipotansiyon başlar. Ardından miyokard iskemisi, miyokard fonksiyonlarında bozulma ve pulmoner ödemi gelişebilir.

Kardiyovasküler yönetimde yer alan hedeflerin bazıları şu şekildedir (31,32).

- Sıkı kan basıncı kontrolü uygulanmalı
- Ortalama arter basıncı 60-65 mmHg üzerinde tutulmalı
- İdrar çıkışı > 1 mL/kg/sa
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu > %45
- Mümkün olan en düşük vazopressör dozu ile hemodinamik stabilite sağlanmalı.

Sempatik fırtınanın kardiyovasküler etkilerini gösteren hastalarda bu fazı hipotansiyon takip etme eğiliminde olduğundan, herhangi bir müdahale kolaylıkla geri döndürülebilir olmalıdır. Bu nedenle hipertansiyon durumunda kısa etkili anti-hipertansif ilaçlar (örn. nikardipin, labetalol veya esmolol) seçilmelidir. Ayrıca esmolol gibi beta-adrenerjik antagonistler kardiyovasküler etkileri iyileştirebilir ve miyokard fonksiyonunu koruyabilir.

Hipotansiyon birden çok faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasında kardiyak disfonksiyon, diüretikler (mannitol), hipergliseminin indüklediği osmotik diürez, diyabetes insipidus, hipotermik diürez, yetersiz sıvı resüsitasyonu, kristaloid retansiyonu sonrası azalmış osmotik basınç, devam eden kan kaybı, hastanın yeniden ısıtılması, rölatif adrenal yetmezlik yer alır. Hipotansiyon yönetim stratejilerini 3 başlık altında incelenecektir.

(a) Sıvı resüsitasyonu: Hipovolemi beyin ölümü gerçekleşen donörlerde sıktır. Hipovolemi nedeniyle hemodinamik olarak stabil olmayan potansiyel donörlerde uygun sıvı resüsitasyonu ilk adımdır. İlk hacim resüsitasyonundan sonra aşırı sıvı yüklenmesinden kaçınmak faydalı görünmektedir. Hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra, nötral sıvı dengesi sağlanır. Bu yaklaşım, kalp, karaciğer, pankreas veya böbrek nakli alıcılarında sağkalımı bozmadan donör başına daha fazla sayıda organ nakli ve daha fazla sayıda akciğer nakli ile ilişkilidir (33). Farklı merkezlerde kristaloidler, kolloidler ve kristaloid-kolloid kombinasyon uygulanmaktadır. Sıvı resüsitasyonunda kristaloidlerin kolloidlere göre tercih edilmesi gerektiği yönünde kılavuz önerileri mevcuttur (32). Geleneksel kristaloidlerden olan laktatlı ringer solüsyonu ve %0,9 normal salin ilk tercihtir (31). Sıvı seçimi kararı; serum elektrolitleri, glukoz seviyeleri, hemodinamik özellikler, tahmini hacim eksikliği ve diyabetes insipidus kaynaklı poliüriye göre değerlendirilmelidir. İki örnek üzerinden değerlendirecek olursak:

- Hiperkloremik asidoz durumunda laktatlı Ringer veya diğer bikarbonat içeren solüsyonlar seçilir.
- Hipernatremi durumunda ise altta yatan neden tedaviye yanıt verene kadar hipotonik solüsyonlar tercih edilir.

Kolloidler içerisinde albümin, hidroksietil nişasta ve kan ürünleri yer almaktadır. Donör bakımında albümin, uygulanan kristaloid miktarını azaltmak için kullanılabilir. Hidroksietil nişasta ise akut böbrek hasarı ile ilişkili olduğu için rutin kullanılmamalıdır. Koagülopati riski de mevcuttur. Ayrıca, gecikmiş greft fonksiyonu ve greft yetmezliği, donör yönetiminde hidroksietil nişasta kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve trombositler gibi kan ürünlerinin tümü aynı zamanda kolloidal hacim değiştirme işlevi görebilir. Kan ürünleri transfüzyon bölümünde anlatılacaktır.

(b) Vazoaktif ajanlar: Sıvı resüsitasyonu yeterli olmadığında vazoaktif ajanlar uygulanır. Hangi vazoaktif ilaçların kullanılacağı veya kaçınılacağı konusunda, fikir birliği veya randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Lokal uygulamalara ve protokollere bağlı olarak; noradrenalin, adrenalin, vazopressin, dopamin veya dobutamin uygulanır. Retrospektif bir çalışmada potansiyel 44 kardiyak donörde dopamin ve noradrenalin tedavileri karşılaştırılmış, alıcılarda genel sağkalım açısından iki ajanın birbirine üstünlüğü saptanmamıştır (34). Bu çalışmada 5 yıllık takip sürecini tamamlayan hastaların subgrup analizinde, noradrenalin daha iyi sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Donör bakımı ile ilgili kılavuzlarda (31-33) "hangi vazoaktif ilaç tercih edilmeli?" sorusunun cevabı değişkendir. Yoğun Bakım Derneği/Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Organ Alım Organizasyonları Birliği Konsensus Bildirisi'nin ("Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement") 2015 yılında yayınladıkları kılavuzda (31) dopamin geleneksel 1. sıra ajan ve vazopressin alternatif 1. basamak ajan olarak belirtilmiştir. Hipotansiyon nedeni kardiyak pompa disfonksiyonu ise seçilecek dopamin, dobutamin, adrenalin iken hipotansiyon nedeni düşük sistemik vasküler direnç ise seçilecek noradrenalin, fenilefrindir (31). Örneğin hipotansif hastada ejeksiyon fraksiyonu > %45 ise vazopressör ajan (noradrenalin, fenilefrin), ejeksiyon fraksiyonu < %45 ise inotropik ajan (dobutamin, dopamin, adrenalin) tercih edilir. Daha yakın dönemde yayınlanan Brezilya kılavuzunda (32) 1. sıra vazoaktif ajan vazopressin, 2. sıra vazoaktif ajan noradrenalin olarak önerilmiştir. Dopamin ise ön planda seçilmemiştir (32). Kanada kılavuzunda (33) ise kan basıncı stabilizasyonu için noradrenalin veya dopamin önerilmiştir. Bu iki ajanın vazopressin ile kombinasyonunun yapılabileceği belirtilmiştir (33). Dünya Beyin Ölümü Projesi'nde de noradrenalin veya dopamin önerilmiştir (15). Sonuç olarak hemodinamik stabilite için vazoaktif ajan seçiminde noradrenalin ya da dopamin kullanılabilir. Ajan olarak dopamin seçilecekse dopaminin aritmojenik potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Vazopressin hem tek başına hem de kombinasyon tedavisinde oldukça etkin bir vazoaktif ajan olmasına rağmen Türkiye'de mevcut olmadığı için ek bir öneride bulunmuyoruz.

Beyin ölümüne sekonder vagal aktivitenin bozulması, atropine dirençli bradikardi ile sonuçlanabilir. Hipotansif donörde bradikardi gelişmesi durumunda pozitif kronotropik etkilerinin olması nedeniyle dopamin ve adrenalin, noradrenaline tercih edilir.

(c) Hormon replasman tedavisi: Uygulanan tedaviye rağmen hemodinamik hedeflere ulaşılmazsa ve/veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %45 ise hormon replasman tedavisi düşünülmelidir. Kortikosteroid, vazopressin ve tiroid hormonlarını içeren hormon replasmanı tedavisi endokrin yönetimi bölümünde detaylı olarak anlatılacaktır.

3. Endokrin ve Elektrolit Yönetimi

Beyin ölümünde arka hipofiz bezinin işlevi klinik olarak kaybolması sonucunda diyabetes insipitus, elektrolit dengesizlikleri, hipovolemi, hemodinamik instabilite görülür. Hipotiroidizm ve hipokortizolizm ile sonuçlanan ön hipofiz hormon eksiklikleri biraz daha düşük ve değişen oranlarda tanımlanmıştır. Beyin ölümünde görülen diğer bir hormonal değişiklik, insülin direncidir.

(a) Vazopressin (arginin vazopressin-AVP): Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazoaktif ajan gereksiminde ya da diyabetes insipitus durumlarında kullanılır. İntravenöz AVP dozu 0,01-0,04 ü/dk'dır (31). Ortalama arter basıncına (> 60 mmHg) ve sistemik vasküler dirence (800-1200 dyn.sn/cm (5). göre titre edilir. Ancak Türkiye'de ticari preparatı mevcut değildir. Desmopressin, daha büyük antidiüretik etki ve daha az vazopresör etkisi olan bir vazopresin analoğudur. Hipotansif olmayan diyabetes inspitusu olan hastalarda kullanılır. Başlangıç dozu intravenöz 1-4 mcg dozundadır. Ek doz; idrar çıkışı, idrar osmolalitesi ve serum Na göre titre edilmelidir. Doz genellikle 6 saatte bir 1-2 mcg şeklindedir (31). Şiddetli hipernatremi ve unstabil hemodinami varsa vazopressin ve desmopressin birlikte kullanılabilir.

(b) Elektrolit düzeyleri: Diyabetes insipitusta hipernatremi ile birlikte idrar kayıpları bağlı olarak hipokalemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi görülebilir. Elektrolit değerlerinin şu şekilde tutulması önerilmektedir: Na < 155 mEq/Lt, K = 3,5-5,5 mEq/Lt , Mg > 1,6 mEq/Lt (33).

(c) Kortikosteroidler: Beyin ölümünde inflamatuvar durum, adrenal yetmezlik ve hipotansiyon görülebilir. Kortikosteroidler, beyin ölümüyle indüklenen inflamasyonu azaltabilir ve immün fonksiyonu modüle etmeye yardımcı olabilir, böylece donör organ kalitesini ve transplantasyonu sonrası greft fonksiyonunu iyileştirebilir. Ayrıca hemodinamik sonuçlar üzerinde olumlu bir etkisi olabilir. Donörlerde kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda; kortikosteroid uygulanan hipotansif donörlerde noradrenalinin kesilme veya azaltılma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (35,36). On bir randomize kontrollü çalışmayı analiz eden sistematik bir derlemede ise, potansiyel donörlerin yönetiminde yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımı desteklenmemiştir (37). Hangi kortikosteroidin seçileceği ve dozunun nasıl olacağı ile ilgili fikir birliği yoktur. Yüksek doz kortikosteroid uygulamasını (metilprednizolon 1000 mg veya 15 mg/kg veya 250 mg IV bolus, ardından 100 mg/sa infüzyon) önerenler olduğu gibi (31) düşük doz kortikosteroidler kullanılmasını önerenler de mevcuttur (33). Yüksek doz kortikosteroid protokolünden başta hiperglisemi olmak üzere yan etkiler nedeniyle uzaklaşılmaktadır. Düşük doz kortikosteroid rejimi 300 mg intravenöz hidrokortizon, ardından her 8 saatte bir 100 mg hidrokortizon şeklindedir. Hidrokortizonun glukokortikoid aktivitenin yanı sıra mineralokortikoid aktiviteye sahip olması hipotansif donörde faydasını arttırabilir. Kortikosteroidlerin, insan lökosit antijen ekspresyonunu baskılama potansiyeline sahip olduğundan, kortikosteroid uygulama zamanı ise doku tiplendirmesi için kan alındıktan sonradır (31).

(d) Tiroid hormon replasmanı: Hipofiz hormon eksikliğinin (özellikle hipotiroidizmin) tükenmiş miyokard enerji depoları, aerobikten anaerobik metabolizmaya geçiş ve azalmış kardiyak fonksiyonlar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Küçük çalışmalarda tiroid replasman tedavisi ile kardiyak debi ve hemodinamik stabilitede iyileşme saptanırken, randomize kontrollü çalışmalarda bu yarar gösterilememiştir (38). 66.629 donöre ilişkin verilerin retrospektif bir analizinde (39) tiroid replasmanı ile kalp, akciğer, böbrek, pankreas ve bağırsaklar transplantasyonunda artış saptanırken tiroid hormonu alan veya almayanlar arasında nakil sonrası greft sağkalımı açısından fark saptanmamıştır. 23.002 kardiyak transplant alıcısında tiroid hormon tedavisi, erken greft kaybı risk artışı ile ilişkili bulunmuştur (40). Tüm bu bilgiler ışığında kılavuz önerileri şu şekildedir; tiroid hormon replasmanı, hemodinamik instabilitesi (15,31) veya potansiyel kardiyak donörlerde düşük ejeksiyon fraksiyonu (< %45) varlığında uygulanmalıdır (31). Doz T4 için 20 mcg intravenöz bolus, ardından 10 mcg/sa infüzyon veya T3 için 4 mcg intravenöz bolus, ardından 3 mcg/sa infüzyon şeklindedir (31). Daha yeni kılavuzlarda donörlerde tiroid hormonunun rutin kullanımı önermeyenler de mevcuttur (32,33). Türkiye de şu an için intravenöz T3 ve T4 preparatları olmadığı için donör bakımında bu hormonların oral preparatlarının uygulanması uygun görünmemektedir.

(e) İnsülin: Beyin ölümü, insülin direnci ve glukoneogenez ile sonuçlanan büyük hormonal değişikliklere neden olur. Sonuçta ortaya çıkan hiperglisemi, osmotik diürez, hipovolemi ve elektrolit dengesizliklerine neden olabilir. Hiperglisemisi olan hastalarda, insülin infüzyonu ile glisemik kontrol sürdürülmelidir. Hedef glikoz seviyeleri 180 mg/dL'nin altında tutulması makul görünmektedir. En az 6 saatte bir kan şekeri izlemi uygulanmalıdır**.**

4. Respiratuvar Yönetim

Beyin ölümü ilişkili akciğer hasarının temel nedenleri nörojenik pulmoner ödem ve inflamatuvar akut akciğer hasarıdır. Nörojenik pulmoner ödem genellikle katekolamin fırtınası ile ilişkilidir. Katekolamin fırtınası sistemik vazokonstüksiyona neden olarak bir dizi olayı (kardiyak afterloadda artış, sol ventikül ve sol atriyum basınçlarında artış, pulmoner kan hacmi ve pulmoner arter basıncına artış) başlatır, sonuç olarak da pulmoner ödeme neden olur. İnflamatuvar akut akciğer hasarına yol açan sebep ise beyin ölümünü takiben salınan proinflamatuvar mediatörlerdir. Bu mediatörler, aktive nötrofillerin akciğerlere infiltrasyonunu teşvik ederek akciğer hasarını kötüleştirebilir. Ayrıca bu hastalarda, ventilatör ilişkili pnömoni başta olmak nazokomiyal enfeksiyonlara yatkınlık mevcuttur. Akciğer disfonksiyonuna katkıda bulunan diğer faktörler arasında göğüs travması, aspirasyon ve atelektazi yer almaktadır. Respiratuvar yönetimde amaç; mukus birikimini önlemek için yeterli aspirasyon, atelektaziyi önlemek için yeterli pozitif basınç uygulamak, akciğer içi basınçların artmasını önlemek, yeterli oksijenizasyon sağlamak ve karbondioksit birikimini engellemektir.

Akciğerler, transplantasyon için en sık tıbbi olarak uygun olmadığı varsayılan organlar arasında yer almaktadır. Akciğerleri transplantasyon için korumak ve doku oksijenlenmesini sürdürmek, mekanik ventilasyon hedefleridir. Donörde mekanik ventilasyon stratejilerini inceleyen sınırlı sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Mascia ve ark.'nın yaptıkları randomize kontrollü çalışma (41) 118 potansiyel donör içermiştir. Konvansiyonel ventilasyon (tidal volüm: 10-12 mL/kg, PEEP:3-5 cmH_2O) ve akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi (tidal volüm: 6-8 mL/kg, PEEP:8-10 cmH_2O) karşılaştırılmıştır. Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi uygulanan grupta akciğer nakli oranı 2 kat yüksek olarak tespit edilirken akciğer nakli alıcılarının 6 aylık sağkalım oranları arasında gruplar arasında fark saptanmamıştır. Hemodinamik ve asit-baz durumu izin verecekse, potansiyel organ donörlerinde (özellikle potansiyel akciğer donörlerinde) düşük tidal volüm (6-8 mL/kg) ve yüksek PEEP (8-10 cmH_2O) olacak şekilde akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmalıdır. Oksijenasyon hedeflerinin (PaO_2/FiO_2 > 300 mmHg) karşılanamaması durumunda rekruitment manevraları kullanılabilir. PEEP arttırılması venöz dönüşte

azalmaya ve hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle PEEP'i artırmadan veya akciğer rekruitman manevralarını kullanmadan önce yeterli hacimde sıvı resüsitasyonu önemlidir. Plato basıncı 30 cmH_2O altında tutulmalıdır. Plato basınçlarının elde edilmesi zorsa, tepe basıncı takip edilebilir. PaO_2 > 90 mmHg sağlamak için FiO_2 titre edilmelidir. Başlangıçta FiO_2 %100 ayarlanabilir; stabilizasyon sonrası yeterli oksijenasyon sağlayan en düşük FiO_2'ye düşülmelidir.

Oksijenasyonu iyileştirmek için PEEP ve rekruitment manevraları dışında agresif aspirasyon, kortikosteroidler, nebulizatörler, prone pozisyonu veya yüksek frekanslı osilasyon düşünülebilir. Altta yatan neden pulmoner ödemse ve hasta hemodinamik olarak stabilse pulmoner ödemi tedavi etmek için diüretikler düşünülebilir.

5. Sıcaklık Kontrolü

Hipotermi, beyin ölümü sonrası yaygındır. Nedenleri arasında hipotalamik sıcaklık regülasyonunun kaybı, azalmış metabolik hız, vazokonstriksiyon ve titreme gibi koruyucu mekanizmaların kaybı yer almaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada (42) hemodinamik instabilitesi olmayan 370 potansiyel donörde hipotermi (34-35 °C) ve standart tedavi (36.5-37.5 °C) karşılaştırılmış, ılımlı hipotermide alıcılar arasında gecikmiş renal greft fonksiyonunda azalma saptanmıştır. Retrospektif bir çalışmada da donördeki hipoterminin renal fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri tespit edilmiştir (43). Bu nedenle son yıllarda yayınlanan kılavuzlarda, renal transplantasyona uygun, hemodinamik olarak stabil potansiyel donörlerde orta dereceli hipotermi önerilmektedir (32,33). Bu öneriyi düşük kanıt düzeyi ile yaptıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, hipotermi miyokard depresyonuna yol açabilir, aritmi ve koagülopatiyi tetikleyebilir, potansiyel donörde kardiyak arrest riski arttırabilir.

6. Transfüzyon

Hedef hemoglobin düzeyi 7 g/dL üzerinde tutmak için kan transfüzyonu önerilmektedir (31-33). Ortalama arter basıncı hedeflerine ulaşılamıyorsa ve hemoglobin 7 ile 10 g/dL arasında olduğunda da, transfüzyon düşünülebilir. Klinik duruma göre bir INR ve trombosit hedefi belirlenir. İlişkili hematolojik sorunlar ve kanama varlığında taze donmuş plazma, kriyopresipitat ve trombositler uygulanmalıdır.

Kritik hastalarda uygulanan venöz tromboembolizm ve stres ülseri profilaksisi, enfeksiyon tedavisi, nutrisyon desteği gibi yoğun bakım yönetimleri potansiyel organ donörlerinde de uygulanmaya devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Sprung CL, Cohen SL, Sjokvist P, et al. End-of-life practices in European intensive care units: the Ethicus Study. Jama. 2003;290(6):790-797.
2. Mizraji R, Perez-Protto S, Etchegaray A, et al. Brain death epidemiology in Uruguay and utilization of the Glasgow coma score in acute brain injured patients as a predictor of brain death. Transplantation proceedings. 2009;41(8):3489-3491.
3. Senouci K, Guerrini P, Diene E, et al. A survey on patients admitted in severe coma: implications for brain death identification and organ donation. Intensive care medicine. 2004;30(1):38-44.
4. Tommasino N, Forteza D, Godino M, Mizraji R, Alvarez I. A model to predict progression in brain-injured patients. Transplantation proceedings. 2014;46(9):2950-2952.
5. Rudge C, Matesanz R, Delmonico FL, Chapman J. International practices of organ donation. British journal of anaesthesia. 2012;108 Suppl 1:i48-55.
6. Citerio G, Murphy PG. Brain death: the European perspective. Seminars in neurology. 2015;35(2):139-144.
7. de Groot YJ, Jansen NE, Bakker J, et al. Imminent brain death: point of departure for potential heart-beating organ donor recognition. Intensive care medicine. 2010;36(9):1488-1494.
8. Jansen NE, de Groot YJ, van Leiden HA, Haase-Kromwijk BJ, Kompanje EJ, Hoitsma AJ. Imprecise definitions of starting points in retrospectively reviewing potential organ donors causes confusion: call for a reproducible method like 'imminent brain death'. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2012;25(8):830-837.
9. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. Anaesthesia. 2015;70(10):1130-1139.
10. Zappa S, Fagoni N, Bertoni M, et al. Determination of Imminent Brain Death Using the Full Outline of Unresponsiveness Score and the Glasgow Coma Scale: A Prospective, Multicenter, Pilot Feasibility Study. Journal of intensive care medicine. 2020;35(2):203-207.
11. Yoshikawa MH, Rabelo NN, Welling LC, Telles JPM, Figueiredo EG. Brain death and management of the potential donor. Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2021;42(9):3541-3552.
12. Beckmann YY, Ciftçi Y, Seçil Y, Eren S. Fasciculations in brain death. Critical care medicine. 2010;38(12):2377-2378.
13. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain Death. The Surgical clinics of North America. 2017;97(6):1255-1273.
14. Arsava E, Demirkaya S, Dora B, Giray S, Gökçe M, Güler A. Beyin ölümü tanı kılavuzu. Türk Nöroloji Dergisi. 2014;20:101-104.
15. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. Jama. 2020;324(11):1078-1097.
16. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. Jama. 1968;205(6):337-340.
17. Smith M. Brain death: the United kingdom perspective. Seminars in neurology. 2015;35(2):145-151.
18. Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği (Resmi Gazete: 01.02.2012 - 28191). Erişim adresi: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/02/20120201-4.htm.
19. Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2010;74(23):1911-1918.
20. Lustbader D, O'Hara D, Wijdicks EF, et al. Second brain death examination may negatively affect organ donation. Neurology. 2011;76(2):119-124.
21. Chua HC, Kwek TK, Morihara H, Gao D. Brain death: the Asian perspective. Seminars in neurology. 2015;35(2):152-161.
22. Joffe AR, Lequier L, Cave D. Specificity of radionuclide brain blood flow testing in brain death: case report and review. Journal of intensive care medicine. 2010;25(1):53-64.
23. Ünal A, Dora B. Beyin ölümü tanısında destekleyici bir test olarak transkranial Doppler ultrasonografisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi. 2012;18(3):49-58.
24. Nunes DM, Maia ACM, Jr., Boni RC, da Rocha AJ. Impact of Skull Defects on the Role of CTA for Brain Death Confirmation. AJNR American journal of neuroradiology. 2019;40(7):1177-1183.
25. Frampas E, Videcoq M, de Kerviler E, et al. CT angiography for brain death diagnosis. AJNR American journal of neuroradiology. 2009;30(8):1566-1570.
26. Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, Antonioli D, Veccherini MF, Soulillou JP. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. AJNR American journal of neuroradiology. 1998;19(4):641-647.
27. Marchand AJ, Seguin P, Malledant Y, Taleb M, Raoult H, Gauvrit JY. Revised CT angiography venous score with consideration of infratentorial circulation value for diagnosing brain death. Annals of intensive care. 2016;6(1):88.
28. Sawicki M, Sołek-Pastuszka J, Chamier-Ciemińska K, Walecka A, Walecki J, Bohatyrewicz R. Computed Tomography Perfusion is a Useful Adjunct to Computed Tomography Angiography in the Diagnosis of Brain Death. Clinical neuroradiology. 2019;29(1):101-108.

29. Plourde G, Briard JN, Shemie SD, Shankar JJS, Chassé M. Flow is not perfusion, and perfusion is not function: ancillary testing for the diagnosis of brain death. Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie. 2021;68(7):953-961.
30. Miñambres E, Rodrigo E, Ballesteros MA, et al. Impact of restrictive fluid balance focused to increase lung procurement on renal function after kidney transplantation. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(7):2352-2356.
31. Kotloff RM, Blosser S, Fulda GJ, et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical Care Medicine/American College of Chest Physicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. Critical care medicine. 2015;43(6):1291-1325.
32. Ball IM, Hornby L, Rochwerg B, et al. Management of the neurologically deceased organ donor: A Canadian clinical practice guideline. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2020;192(14):E361-e369.
33. Westphal GA, Robinson CC, Cavalcanti AB, et al. Brazilian guidelines for the management of brain-dead potential organ donors. The task force of the AMIB, ABTO, BRICNet, and the General Coordination of the National Transplant System. Annals of intensive care. 2020;10(1):169.
34. von Ziegler F, Helbig S, Kreissl N, Meiser B, Becker A, Kaczmarek I. Norepinephrine versus dopamine pretreatment of potential heart donors - impact on long-term outcome. Annals of transplantation. 2013;18:320-326.
35. Pinsard M, Ragot S, Mertes PM, et al. Interest of low-dose hydrocortisone therapy during brain-dead organ donor resuscitation: the CORTICOME study. Critical care (London, England). 2014;18(4):R158.
36. Nicolas-Robin A, Barouk JD, Amour J, Coriat P, Riou B, Langeron O. Hydrocortisone supplementation enhances hemodynamic stability in brain-dead patients. Anesthesiology. 2010;112(5):1204-1210.
37. Dupuis S, Amiel JA, Desgroseilliers M, et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. British journal of anaesthesia. 2014;113(3):346-359.
38. Macdonald PS, Aneman A, Bhonagiri D, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials of thyroid hormone administration to brain dead potential organ donors. Critical care medicine. 2012;40(5):1635-1644.
39. Novitzky D, Mi Z, Sun Q, Collins JF, Cooper DK. Thyroid hormone therapy in the management of 63,593 brain-dead organ donors: a retrospective analysis. Transplantation. 2014;98(10):1119-1127.
40. Peled Y, Ram E, Klempfner R, Lavee J, Cherikh WS, Stehlik J. Donor thyroid hormone therapy and heart transplantation outcomes: ISHLT transplant registry analysis. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2020;39(10):1070-1078.
41. Mascia L, Pasero D, Slutsky AS, et al. Effect of a lung protective strategy for organ donors on eligibility and availability of lungs for transplantation: a randomized controlled trial. Jama. 2010;304(23):2620-2627.
42. Niemann CU, Feiner J, Swain S, et al. Therapeutic Hypothermia in Deceased Organ Donors and Kidney-Graft Function. The New England journal of medicine. 2015;373(5):405-414.
43. Schnuelle P, Mundt HM, Drüschler F, et al. Impact of spontaneous donor hypothermia on graft outcomes after kidney transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2018;18(3):704-714.
44. Topçuoğlu MA. Conference Paper. Conference: Türk Dahili Ve Cerrahi Bilimler Yoğun Bakım Derneği, Yoğun Bakım Yeterlilik Kursu. 17 - 19 Mart 2017. Ankara. Erişim adresi: https://www.researchgate.net/publication/315378154_BEYIN_OLUMU_ve_DONOR_BAKIMI.

KISALTMALAR

PEEP: Pozitif ekspirasyon sonu basıncı

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı

TKD: Transkraniyal Doppler ultrasonografi

BTA: Bilgisayarlı tomografik anjiyografi

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

HMPAO: Heksametilpropilenamin oksim

SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

EEG: Elektroensefalografi

SEP: Somatosensorial uyarılmış potansiyeller

BAEP: Beyin sapı uyarılmış potansiyelleri

AVP: Arginin vazopressin

BÖLÜM 3

Genel Yoğun Bakım Yönetim ve Protokolleri

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0203

Solunum Yetmezliği, Havayolu Yönetimi, Mekanik Ventilasyon ve Weaning

Uz. Dr. Özkan Özmuk, Prof. Dr. Erdem Yaka

ORCID; ÖÖ: 0000-0002-7731-3385, EY: 0000-0002-6644-4240

Solunum Yetmezliği

Yoğun Bakımlarda takip edilen hastaların önemli bir kısmında değişik derecelerde solunum yetmezliği bulunabilir. Özellikle nöroloji yoğun bakımlarda takip edilen hastalarda gerek santral sebeplerle (Cheyne-Stokes solunumu, Santral Nörojenik Hiperventilasyon, Apnöstik Solunum, Ataksik Solunum) gerekse takipte gelişebilecek olan aspirasyon pnömonisi, sepsis, ARDS (Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu) gibi durumlara bağlı olarak solunum sıkıntısı gelişebilir (1). Bu sebeple yoğun bakımda hasta takip eden her hekim, solunum yetmezliğinde, havayolu yönetimini bilmeli, hangi durumda entübasyon hangi durumda NIMV (İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon) veya hangi durumda oksijen tedavisi ile yaklaşacağını bilmelidir. Bu bağlamda yoğun bakım ile ilgilenen klinisyen, entübasyona ve hava yolu anatomisine hakim olmalıdır (2).

Yoğun bakımda akut solunum yetmezliğine yaklaşım

Nöroloji yoğun bakım ünitelerinde hemen her zaman hava yolunu koruyamayan, akut solunum yetmezliği gelişen hastalar olacaktır. Solunum yetersizliği, solunum sisteminin temel görevi olan gaz değişiminin (oksijen alınması ve karbondioksit atılması) bozulmasıdır. Patofizyolojik mekanizmalara göre 4 tip solunum yetmezliği bulunmaktadır (3). Bunlardan ilk ikisi en sık olup gerek genel yoğun bakım ünitelerinde gerekse nöroloji yoğun bakım ünitelerinde sıkça karşımıza çıkmaktadır.

a.Tip I (Hipoksemik) solunum yetmezliği

Tip I solunum yetmezliğinde esas sorun akciğer parankim hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu solunum yetmezliğinde temel sorun parsiyel oksijen basıncının düşük olmasıdır (4). Burada $PaCO_2$ normal veya düşük olabilir ama ilerleyen süreçte solunum kaslarının da işlevsizliğine bağlı olarak artabilmektedir.

Tablo 1. Hipoksemik solunum yetmezliğinin sık sebepleri

Pnömoni
Aspirasyon pnömomisi
Dekompanse kalp yetersizliği
Atelektazi
Akut respiratuar distress sendromu (ARDS)
Pulmoner emboli

Akut solunum yetmezliğinde oluşan hipoksemi, arter kanında ölçülen PaO_2 düzeyine göre sınıflandırılmaktadır. Normal değeri 80-100 mmHg olan PaO_2'nin düzeyine göre hafif orta ve ağır olmak üzere 3 sınıfa ayrılır (5).

Hafif hipoksemi de PaO_2 değeri 60-79 mmHg, orta hipoksemide PaO_2 düzeyi 40-59 mmHg ve ağır hipoksemide ise PaO_2düzeyi 40 mmHg'nın altındadır. Vücutta hipokseminin düzeyine göre çeşitli kompansasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Hafif hipoksemide genellikle taşikardi, takipne, dispne, huzursuzluk, nöbet, terleme şeklinde bir klinik oluşmaktadır. Orta hipoksemide anemi ve koroner arter hastalığı olanlarda göğüs ağrısı ve kalp yetersizliği, inme tablosundaki hastalarda ise konfüzyon ve nöbete yol açabilmektedir. Hipokseminin ağır olduğu durumlarda da bradikardi, miyokardiyal etkilenme, kardiyak arrest gelişebilir. Ayrıca ağır hipoksemi, santral sinir sistemi fonksiyonlarını ciddi şekilde deprese edebilmektedir.

Bu kompansasyon mekanizmalarının temel amacı doku hipoksisinin oluşmasını engellemektir. Hafif hipoksemiden ağır hipoksemiye doğru, gelişen kompansayon mekanizmaları giderek yetersiz hale gelebilmekte ve kaçınılmaz olarak doku hipoksisi gelişebilmektedir. Bu sebeple akut solunum yetersizliği saptanan hastalarda, öncelikli olarak hipokseminin sebebine bakılmaksızın en kısa sürede oksijen desteğine başlamak gerekmektedir. Erken müdahalede gecikilmesi, kardiyak aritmilerin gelişmesine ve kardiyak debinin azalmasına sebep olabilir. Sonuç olarak sistemik hipotansiyon gelişecek olup, metabolik etkilenme sonrasında ölüm gerçekleşebilir.

Hipoksiye nazal kanül, yüz maskeleri gibi basit yaklaşımlarla müdahele edilebileceği gibi ağır durumlarda daha ileri yaklaşım olan nazal yüksek akımlı oksijen tedavisi, noninvaziv veya invaziv mekanik ventilasyon ile müdahale edilebilir (6).

Nazal kanül ile 1-5 L/dk oksijen akımı verilmekte olup hafif hipoksemilerde kullanılabilir. Yine oksijen gereksinimin arttığı durumlarda ve nazal kanülün yetersiz kaldığı hipoksemik durumlarda basit yüz maskesi kullanılabilir ve bu şekilde hastaya 5 L/dk. dan fazla oksijen akımı verilebilmektedir(6). Burada dikkat edilmesi gereken husus 5 L/dk'dan daha az akımın olduğu durumlarda basit yüz maskesini kullanmamak gerekir, çünkü maskede iken düşük akıma bağlı olarak karbondioksit retansiyonuna ve dolayısı ile solunumsal asidoza sebep olabilmektedir. Yine aynı şekilde 5 L/dk dan daha fazla oksijen akımı ihtiyacında nazal kanülü kullanmamak gerekir, çünkü yüksek akıma bağlı olarak hava yollarında özellikle nazal kavitede tahrişe ve basit yaralara ve dolayısı ile lokal enfeksiyonlara sebep olabilmektedir.

Oksijen akımının değişik ölçülerde kullanılabileceği bir maske olan ve KOAH hastalarında yüksek oksijen ihtiyacında kullanılabilecek olan venturi maskesi de hafif hipoksemide kullanılabilecek bir yaklaşımdır.

Orta düzey hipoksemilerde 12-15 L/dk'ya kadar oksijen akımı sağlayabilen geri solumasız rezervuarlı maskeler kullanılabilir. Bu maskelerin avantajı sahip oldukları bir ekspiratuar kapak sayesinde karbondioksit geri solumasının önüne geçmesidir.

Bu basit yaklaşımların yetersiz olduğu orta-ağır hipoksemi durumlarında daha ileri yöntemler kullanılabilmektedir.

Nazal yüksek akımlı oksijen (NHF): Ağır hipoksemi durumlarında mekanik ventilasyon öncesi kullanılabilecek bir yöntem

olup nemlendirilmiş yüksek akım nazal oksijen ile hipoksemiyi düzeltmeye çalışır(7).

İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon (NIMV): Orta ve şiddetli hipoksemide kullanılabilen bir yöntem olup hastanın tedaviye kooperasyonu ve kendi hava yolu güvenliğini sağlayabilecek şekilde uyanık olması gerekmektedir(8). NIMV , endotrakeal entübasyon sonrası gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından çoğu zaman daha avantajlı olabilmektedir. NIMV esnasında, hasta bilinç açık olarak takip edildiği için sedasyon ihtiyacı daha azdır. Hastalar bilinç açık ve koopere şekilde izlendiği için hava yolu refleks mekanizmaları da korunmaktadır.

NIMV, sadece hipoksemide değil, aynı zamanda karbondioksit yüksekliğinin olduğu klinik durumlarda da invaziv mekanik ventilasyondan önce uygulanması gereken bir yöntemdir.

Tablo 2. Noninvaziv mekanik ventilasyonun uygulanabileceği durumlar
Solunum sayısının dakikada 25'den fazla olması
Respiratuar asidoz
Parsiyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg olması
Orta-ağır dispne, solunum paterninin kötü olması, diğer solunum kaslarının çalışması

NIMV, hem hipoksik solunum yetmezliğinde, hem de bahsedeceğimiz hiperkapnik solunum yetmezliğinde kullanabildiğimiz bir yöntemdir. Burada öncelikli olarak hastanın bilincinin açık ve kooperasyonunun yeterli olması gerekmektedir. İnvaziv mekanik ventilasyona göre çoğu zaman avantajlı olan bu uygulamanın, zaman zaman karşılaşabileceğimiz komplikasyonları da olabilmektedir. NIMV uygulanan hastalarda zaman zaman görülen gastrik distansiyon, yüzde bası, gözlerde rahatsızlık hissi, ağız ve burunda yara, maske uyumsuzluğuna bağlı kaçak gibi durumlar, başlıca karşılaşılan komplikasyonlardır.

NIMV takibi esnasında gelişebilecek bazı klinik değişiklikler sonrasında IMV'ye geçmek gerekebilir. Solunum arresti, solunum sayısının artması, solunum paterninin kötüleşmesi, ağır hipoksemi veya asidoz, bilincin bozulması, hemodinamik bozukluk gelişmesi gibi durumlarda NIMV'e devam etmek için ısrarcı olunmamalı ve hastada endotrakeal entübasyon yaparak invaziv mekanik ventilasyon ile takibe geçmek gerekmektedir.

İnvaziv mekanik ventilasyon (IMV): Basit ve diğer ileri yöntemlerin işe yaramadığı ağır hipoksemili ve bilinç durumu kötü olan, hava yolu güvenliği olmayan hastalarda kullanılmaktadır(8).

b.Tip II (hiperkapnik) solunum yetmezliği

Akut hiperkapnik solunum yetmezliği, gerek genel ve nöroloji yoğun bakımlarda gerekse postoperaif yoğun bakımlarda ve acil servislerde çok sık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Tanı konulduğunda tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. Aksi takdirde solunumsal asidoz sonrasında kardiyak depresyon, bradikardi, nöbet, koma ve ölüme sebep olabilir.

Hiperkapni, arter kan gazında ölçülen $PaCO_2$ düzeyinin normalin üzerinde olması durumudur. Bu düzey hastada gerçekleşen ventilasyon ile ters orantılı olarak değişmekte olup ventilasyon azaldıkça $PaCO_2$ düzeyi artmaktadır(9).

Hiperkapnide klinik özellikler, arter kanındaki $PaCO_2$'nin düzeyine göre ve artış hızına göre değişebilmektedir. Basit baş ağrısı ve halsizlikten komaya kadar ilerleyebilmektedir.

Akut hiperkapnik solunum yetmezliğini düşündürecek klinik durumlarda hasta stabilizasyonu hızlıca sağlanmalı, hava yolu güven altına alınmalıdır. Stabilizasyon sonrası $PaCO_2$ düzeyini görmek için arter kan gazı incelemesi yapılmalıdır.

Tablo 3. Hiperkapnik solunum yetmezliğinin sık sebepleri
KOAH
Obstruktif uyku apnesi
Ensefalit
İnme
Amiyotrofik letaral skleroz
Poliomiyelit
Guillain barre sendromu
Myasthenia gravis
Aşırı sedasyon

Havayolu güven altında olan hastaya öncelikli olarak ventilasyonu destekleyici girişimler yapılmalıdır. Bu sebeple hastaya gereğinde noninvaziv mekanik ventilasyon ya da bir ileri aşama olan invaziv mekanik ventilasyon uygulanmalıdır(9). Eğer hastada ciddi karbondioksit retansiyonu ve solunumsal asidoz mevcutsa ve bilincin etkilendiği ve hava yolunu koruyamadığı bir tablo var ise hasta hemen entübe edilerek, invaziv mekanik ventilasyon başlatılmalıdır.

Hava Yolu Yönetimi

Yoğun bakım hastalarında hava yolu yönetimi zordur. Yoğun bakımlarda entübasyona bağlı komplikasyon gelişme riski ve zor entübasyon insidansı ameliyathanede müdahale edilen hastalara oranla çok daha yüksektir. Bu bağlamda yoğun bakımda çalışan tüm klinisyenler hava yolu anatomisine hakim olmalıdır.

Hava Yolu Anatomisi

Ağız, burun, farinks ve larinks üst solunum yolunu, trakea ve bronşlar alt solunum yolunu oluştururlar. Ağız arkada orofarinks, burun arkada nazofarinks olarak devam eder. Sırası ile larinks ve trakea gelir. Farinks; nazofarinks, orofarinks ve laringofarinks olarak üçe ayrılır. Yutkunma ve fonasyonda rol oynar. Larinks, dil kökünden trakeaya kadar uzanır. Akciğere yabancı cisim girmesini engellemede ve ses çıkarmada önemli rol oynar. Epiglot ince, gevşek bir yapıdır. Orotrakeal entübasyon sırasında, laringoskop ile bakıldığında en önde görülen yapıdır. Solunum sistemindeki en dar yer, vokal kordların yer aldığı glottis' dir(10).

Trakea, krikoid kıkırdak altından başlar ve karinada sonlanır. Trakeanın yaklaşık olarak yarısı boyunda, yarısı da toraks içerisinde yer alır. 18-22 adet U şeklinde kıkırdak halkadan oluşur. Trakeadan sonra sağ ve sol ana bronş başlar. Sağ ana bronş, sol ana bronşa göre daha dik bir açıyla iner ve daha kısadır. Bu sebeple aspire edilen yabancı cisimler ve sekresyonlar daha çok sağ ana bronşa ilerler. Ayrıca fazla ilerletilen endotrakeal tüplerde sağ ana bronşa yöneleceği için entübasyon sonrasında, entübasyon yerinin doğrulanması için muhakkak steteskop ile her iki akciğer dinlenmeli ve seslerin eşit olduğundan emin olunmalıdır.

Hava Yolu Güvenliği

Yoğun bakımda hava yolu güvenliğine sadece acil durumlarda değil her aşamada dikkat edilmelidir. Özellikle nöroloji yoğun bakımlarda yatan hastaların koma veya koma benzeri tabloda olması ve motor güçsüzlüğü olması sebebi ile hava yolu gü-

venliği ayrıca önem arz etmektedir. Bilinç bozukluğu ve kas güçsüzlüğü olan hastalarda dil orofarenkse doğru kaçabilmekte ve hava yolu güvenliğini bozabilmekte ve dolayısı ile hava akışı etkilenebilmektedir. Bu gibi durumlarda hava akışının engellenmemesi için uygun kafa pozisyonuna getirerek veya orofarengeal havayolu aparatı koyarak hava akışı sağlanabilir. Yine bilinç bulanıklığı olan ve yutma fonksiyonu bozulan bir hastada orofarenkste sekresyonları birikebilir ve bu da hava akışını bozabilir. Bu durumlarda yine hastaya yapılacak ağız içi sekresyonlarının temizlenmesi ve gereğinde nazotrakeal aspirasyon yapılması da hastalarda hava alkışını sağlayabilmektedir. Hava yolu bütünlüğünü bozabilen durumlarda ya da santral kaynaklı hipoventilasyon durumlarında, hava akışının devamı için yine ileri tekniklere geçene kadar hastaya balon maske ile solunum desteği sağlanabilir. Maske yüze tam olarak oturtulduktan sonra arkasına oksijen desteği bağlanmış bir balon ile hastaya oksijen desteği sağlanabilir. Balon maske ile soluma işi yaptırılırken efektif olmasına, hipo ve hiperventilasyondan kaçınılmasına dikkat edilmelidir.

Basit Malzemeler ve Pozisyon İle Hava Yolu Güvenliği Sağlama Teknikleri

Yoğun bakımda takip edilen bir hastaya hava yolu güvenliği için basit pozisyon verme, orofarengeal hava yolu cismi (airway), endotrakeal entübasyon, laringeal maske, krikotirotomi ve perkutan trakeostomi gibi yöntemler kullanılabilmektedir.

Havayolu açıklığının sağlanması için öncelikli olarak kafaya pozisyon verilebilir. Servikal travması olmadığını bildiğimiz bir hastada boyun alt kısmına koyulacak bir destek ile 5 cm gibi yükselti sağlanması sonrasında hava yolu açıklığı sağlanabilir. Yine başı geri itme ve çeneyi kaldırma manevrası ve servikal travması olanlarda çene itme manevrası ile hava yolu akışı sağlanabilir.

Bu basit pozisyon verme teknikleri dışında hastalarda basit malzemeler kullanarak da hava yolu akışı ve güvenliği sağlanabilir. Yoğun bakımlarda çok sık olarak kullandığımız orofarengeal hava yolu aparatı (airway) ve nazofarengeal havayolu aparatı bunlar arasında sayılabilir(11).

Orofarengeal havayolu aparatı, tüm yoğun bakımlarda çok sık olarak kullanılmaktadır. Öncelikli olarak dilin geriye kaçması gibi durumların önüne geçmek veya bu durumu tersine çevirmek için kullanılmaktadır.

Tablo 4. Entübasyon endikasyonları
Solunumsal arrest
Kardiyak arrest
NIMV, High Flow gibi yöntemlere rağmen hipoksinin ve/veya hiperkapninin devam etmesi.
Hava yolunun güvenliğinin bozulması
Üst hava yolu obstrüksiyonu
Koma
Kafa ve yüz travmaları

Endotrakeal Entübasyon

Hava yolu açıklığını sağlamadaki en önemli yollardan birisi endotrakeal entübasyondur. Yoğun bakımlarda çalışan her bir klinisyen endotrakeal entübasyonu bilmelidir. Ayrıca nöroloji yoğun bakımlarda tedavi gören hastaların klinik olarak ağırlığı, bilinç durumundaki değişikliğe ve yoğun bakım takibinde gelişebilecek olan pnömoni gibi durumlara bağlı olarak oluşabilecek solunum sıkıntılarının fazla olması sebebi ile her an endotrakeal entübasyona ihtiyaç olabilmektedir.

Endotrakeal entübasyon, ucunda balon kafı olan özel bir tüpün, ağız veya burundan girilerek trakeaya yerleştirilmesidir. Trakeaya yerleştirilen tüpün ucundaki balon kısmı daha sonra şişirilir ve entübasyon tamamlanır. Endotrakeal tüp, farklı firmalar tarafından farklı ek özellikleri olacak şekilde dizayn edilmiş olabilirler ama temel olarak fonksiyonel anlamda farkları yoktur. Yaşa ve cinsiyete göre farklı çaplarda tüpler mevcuttur. Erişkinlerde genelde 7,5 mm-8,5 mm çapındaki tüpler kullanılmaktadır. Endoktrakeal tüp, hastanın trakeasına yerleşebilen en geniş çaplı tüp olması gerekir. Çünkü daha sonrasında mekanik ventilatör desteğinde izlenecek olan hastanın, gerek hava akım hızının gerekse akıma karşı oluşan rezistansının optimal veya optimale en yakın olması gerekmektedir. Havayolu rezistansı da tüpün çapı ile ters orantılıdır, bu sebeple çapı geniş olan tüpü kullanmak daha doğru olacaktır. Endotrakeal tüpün uç kısmındaki balon, entübasyondan sonra şişirilmelidir. Şişirilen bu balon kısmın ölçülen basıncı 20-30 mmHg arasında olmalıdır(12). Kaf basıncının, bahsedilen bu aralığın altında kalması durumunda, endotrakeal tüp ile trakea arasında boşluk kalacaktır ve ağız içerisinde biriken sekresyonlar buradan trakeaya geçecek ve aspirasyon pnömonisine sebep olacaktır. Ayrıca burada oluşan açıklık, mekanik ventilatör ile ventile edilirken, hastada hava kaçağına sebep olup yeterli ventilasyonu engelleyecektir. Trakea mukozasının yeterli bir şekilde perfüze olabilmesi için içerisinde bulunan endotrakeal tüpün kaf basıncının 20-30 mmHg üzerine çıkmaması gerekmektedir. Bu aralığın üzerine çıkması ve uzun süre bu şekilde kalması durumunda, mukoza beslenmesi bozulacak ve nekroza, dolayısı ile de ileriki süreçte trakeal stenoza sebep olacaktır. Bu sebeplerle kaf basıncının her zaman optimal aralıkta tutulması gerekmektedir. Klasik olarak kafın şişirildiği kısmın kulak memesi kıvamında gibi bir şekilde takip etmek yerine kaf basınç ölçer ile takip etmek ve günlük vizit esnasında kaf basınçlarına bakmak gerekmektedir.

Endotrakeal entübasyon bazı durumlarda elektif bazı durumlarda acil olarak yapılması gereken bir işlemdir. Bu sebeple yoğun bakımlarda entübasyon malzemeleri, entübasyon öncesinde kullanılacak olan ilaçlar ve yine entübasyon esnasında oksijen desteği için gerekebilecek basit malzemeler her zaman kısa sürede ulaşılabilecek bir yerde olması gerekmektedir. Entübasyon ön hazırlığı esnasında, hastaya uygun pozisyon verilmeli, oksijenasyonu ihmal edilmemelidir. Hastalar bu entübasyon öncesinde komada olabilir veya bilinçli olup bu şekilde entübasyon ihtiyacı olabilir. Bu sebeple entübasyonun kolay olması ve hastaya travmatik etkisi olmaması için premedikasyon yapılmalıdır. Bu işlem aynı zamanda bu süreçte oluşabilecek bir hipoksik durumun da önüne geçebilir. Premedikasyon esnasında hastaya sadece düşük doz sedatif bir ajan yetebileceği gibi nöromuküler kas gevşetici bir ilaca da gerek olabilir. Bu işlemler esnasında, hangi aşamada olduğundan bağımsız olarak hasta monitörize izlenmeli ve hastanın oksijenasyonu ihmal edilmemelidir. Tüm entübasyon öncesi işlemler yapıldıktan sonra, hasta mümkün olduğunca, kısa bir sürede entübe edilmeli ve tüpün yeri doğrulanmalıdır. Tüpün yeri dudak kenarına denk gelen sayı üzerinden (genelde 22-23 cm) not edilmeli ve yeri belirlenmelidir. Ayrıca steteskop ile her iki akciğer dinlenmeli ve eşit havalandığından emin olunmalıdır, ayrıca epigastrik bölge de stetoskop ile dinlenmeli ve mide entübasyonu olmadığı doğrulanmalıdır. Entübasyon yerinin doğrulanmasının bir diğer yolu da endtidal karbondioksit ($EtCO_2$) düzeyidir. Entübe edilen hasta hemen monitörize edilmeli $EtCO_2$ ölçümü yapılmalıdır. $EtCO_2$ ekspiryum sırasında çıkan havadaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır. Kapnometri veya kapnografi aracılığı ile ölçülür.

Endotrakeal tüpün olması gerekenden fazla ileride olması, tüpün sağ ana bronşa yönelmesine ve sol akciğerin havalanmamasına sebep olabilmektedir ve bu durum hastada hipoventilasyona, karbondioksit retansiyonuna ve desatüre olmasına sebep olabilir. Yine aynı şekilde entübasyon tüpünün yeteri kadar ilerletilmemesi durumunda da tüpün, kendiliğinden çıkmasına sebep olabilir. Bu durum hastanın solunumun durmasına, desatüre olmasına ve ölümüne kadar ciddi durumlara yol açabilir.

Endotrakeal entübasyonun dışında nazotrakeal entübasyon ve kombine özefagotrakeal tüp de çok nadiren başvurulan diğer hava yolu uygulamalarıdır.

Laringeal Maske

Entübasyonun başarılı olamadığı durumlarda ve bu esnada maske ile yeteri kadar havalandırılamayan hastalarda etkin ventilasyon için kullanılan bir tekniktir. Son zamanlarda özellikle trakeostomi açılırken ventilasyonu sağlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Laringeal maske, bir havalandırma borusu, elips şeklinde bir kaf ve balondan oluşur. LMA sert ve yumuşak damak boyunca hareket ettirilerek hipofarenkse doğru ilerler ve proksimal özefagusa yerleştirilir. Böylelikle dilin tabanına yerleşmiş olan LMA glottik açıklık için bir maske görevi görür. Hem elektif hava yolu güvenliği sağlamada hem de kurtarıcı hava yolu tekniği olarak sık başvurulan bir yöntemdir.

Trakeostomi

Yoğun bakımlarda, özellikle nöroloji yoğun bakım gibi özellikli kliniklerde yatış süresinin uzunluğu dikkate alındığında, entübe hastalarda her zaman trakeostomi bir seçenek olarak düşünülmelidir(13). Klasik olarak entübasyon süresi 15 günü geçen hastalarda veya 15 günden daha kısa olan ama ekstübe olma ihtimali düşük olan veya uzayacak olan hastalarda trakeostomi gündeme gelmelidir.

Tablo 5. Trakeostomi endikasyonları

Uzamış mekanik ventilasyon
Nörolojik hastalıklar
Travma
Hava yolu obstrüksiyonu
Vokal kord disfonksiyonu

Gerek hasta takibinde gerekse weaning açısından çeşitli avantajları olan trakeostomi genelde iki farklı yöntemle uygulanabilmektedir(14). Ameliyathane koşullarında cerrahi kliniklerce uygulanan cerrahi yöntem ile birlikte son dönemlerde yaygın bir şekilde kullanılan perkutan trakeostomi tekniğidir. Perkütan trakeostomi yoğun bakım şartlarında, ameliyathaneye gerek kalmadan yine yoğun bakım uzmanlarınca yapılabilen bir tekniktir. Kendi içerisinde birkaç farklı yol ile yapılan perkutan trakeostomi genel olarak Forseps Dilatasyon Metodu (Griggs) ile yapılmakta olup, hepsinde benzer teknik uygulanmaktadır. Perkütan trakeostomi, kısa sürmesi, daha az doku hasarı, daha az stenoz olması ile daha avantajlıdır.

Trakeostomi ile takibin, uzamış orotrakeal entübasyona göre bazı avantajları mevcuttur. Bu yöntemde daha az sedasyon gerekmektedir ve hasta konforu daha iyi durumdadır. Normal entübasyonda oluşabilecek olan laringeal hasar riski daha az seviyelere inebilir. Yine bu şekilde takip edilen hastalar daha etkili öksürebilmektedirler ve bu durum da hastalarda weaning açısından kolaylık sağlayabilmektedir.

Mekanik Ventilasyon

Atmosfer havasının alveollere ulaşması ve alveoldeki havanın dışarı atılması ventilasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun bozulması öncelikli olarak karbondioksit atılımını bozmakla birlikte hipoksemiye de sebep olabilmektedir. Ventilasyonun etkilendiği ve oksijenasyonun bozulduğu akut hipoksemik solunum yetmezliği gibi durumlarda, bu duruma sebep olan patoloji ortadan kalkana kadar ya da tedavi edilinceye kadar, solunum fonksiyonlarını desteklemek amacı ile hastalara mekanik ventilasyon uygulanır.

Mekanik ventilasyon uygulaması temelde iki farklı şekilde olup bunlar; invaziv mekanik ventilasyon ve non-invaziv mekanik ventilasyondur. Hastanın bilincine göre ve altta yatan klinik durumuna göre hangi tip mekanik ventilasyonun uygulanacağına takip eden klinisyence karar verilmelidir. Yoğun bakımda takip edilen hastaların altta yatan farklı klinik durumları olabilmektedir. Örneğin KOAH (Kronik tıkayıcı akciğer hastalığı) zemini olan bir hasta, gelişen nörolojik bulguların dışında KOAH atağı geçirebilir veya OSAS'ı (tıkayıcı uyku apne sendromu) olan bir hasta aralıklı hipoksemik solunum yetmezliğine girebilir. Bu sebeple yoğun bakımda çalışan klinisyen her iki mekanik ventilasyon uygulamasını da bilmelidir.

Terimler

Mekanik ventilasyon uygulamasında temel olarak bilmemiz gereken birkaç parametre bulunmaktadır. Bunlar ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP), destek basıncı (Ps), tepe basıncı veya inspiryum sonu basıncı (Pins), solunum frekansı ve hastaya verilen havanın oksijen oranı (FIO_2) (15). Mekanik ventilasyon için birden çok ventilatör markası ve ventilasyon modu olmakla birlikte, hepsinde temel olarak bu parametreler üzerinden değişiklikler yapılmaktadır.

Bu parametrelerden PEEP hastalarda oksijenasyonu sağlamaktadır. P destek ve Pins basıncı ise hastalarda ventilasyonu ve tidal volüm oluşmasını sağlamaktadır ve bu bağlamda karbondioksit atılımına yardımcı olmaktadır. Bu parametrelerin uygulanan sayısal değerleri hastaya göre değişmektedir (hastanın ağırlığı, ek hastalık öyküsü, solunum yetmezliği tipi, arter kan gazı).

Mekanik Ventilasyon Modları

Mekanik ventilatöre bağlı bir hastada, solunumun başlama şekline göre modlar 3 farklı şekilde olur.

1. Sürekli zorunlu ventilasyon: Volüm Kontrollü Ventilasyon (VCV) ve Basınç Kontrollü Ventilasyon
2. Yardımcı modlar: Asist kontrol (A-VCV, A-PCV) ve Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon (V-SIMV ve P-SIMV)
3. Spontan mod: Basınç Destek (PSV)

Mekanik ventilasyonda amacımız öncelikli olarak ventilasyonu ve oksijenizasyonu sağlamaktır. Bu bağlamda parsiyel oksijen ve parsiyel karbondioksit basınç değerlerini optimal aralıkta tutacak şekilde solunum işini düzenlememiz gerekmektedir. Hastanın mekanik vetilatöre uyumu ve rahatı çok önemlidir. Bu sebeple hastaya sedasyon vermekten kaçınmamamız gerekmektedir. Hastanın bilinç durumuna göre, uyguladığımız ventilasyon moduna göre ve altta yatan durum neticesinde gelişen solunum yetmezliği tipine göre farklı sedatif ajanlarla hastayı takip edebiliriz. Volüm kontrollü (VCV) ve basınç kontrollü (PCV) modları kullanıyorsak hastanın uyumu ve cihaz ile reaksiyona girmemesi için uygun düzeyde sedasyon vermemiz gerekebilir(16). Yine ekstübasyon düşündüğümüz bir hastada ve spontan solunum modunda izlediğimiz bir hastada sedasyonu kesmemiz veya minimal düzeye indirmemiz ve bu şekilde takip etmemiz gerekebilmektedir. Sedasyon

amaçlı olarak benzodiazepinler, opioidler, hipnotikler kullanılabilir. Seçilecek ajanın hastanın durumuna ve hemodinamisine göre tercih edilmelidir. Örneğin, kısa etki süresi olan ve sedasyon tatillerine izin veren ajanların kullanılması, spontan solunum denenecek hastalarda öncelikli olarak tercih edilmelidir.

Mekanik ventilasyon uygulamasındaki bir diğer dikkat etmemiz gereken husus ise, bu uygulamanın hastaya verebileceği zararları bilmek ve bunlardan kaçınmaktır. Bu sebeple hastanın oksijenizasyonu ve ventilasyonu için kullanacağımız PEEP, P- destek ve P- inspiratuar değerlerinin mümkün olduğunca optimal düzeylerde olması gerekmektedir. Olması gerekenden düşük olması durumunda yetersiz oksijenizasyon ve yetersiz ventilasyon olacağı gibi yüksek olması durumunda da ventilatöre bağlı komplikasyonlar gelişebilmektedir. Örneğin yüksek PEEP olması durumunda intratorasik basıncın artmasına bağlı olarak venöz dönüş azalacak ve dolayısı ile hipotansiyon gelişecektir. Yine destek basıncının ve inspiryum sonu basıncın yüksek olması durumunda ise alveolaer hasar gelişme riski vardır(17). Benzer şekilde hastaya verilen havanın oksijen içeriği (FIO_2) de optimal aralıklarda olması gerekmektedir. Hastanın parsiyel oksijen basıncına göre ve saturasyonuna göre değişiklik yapmak gerekse de mümkün olduğunca yüksek FIO_2 değerlerinden kaçınmak gerekmektedir.

Entübe edilip mekanik ventilatörde izlenen hastalarda karşımıza çıkan bir diğer önemli problem ise entübasyon sonrasındaki süreçte gelişen mekanik ventilatör ilişkili pnömonidir (VIP) (18). Bu komplikasyondan korunmak için ise sık ve steril aspirasyon yapılmalı, ağız içi bakımı düzenli olarak yapılmalı ve hastalar arası geçişte el hijyenine ve yıkanmasına dikkat edilmelidir.

Mod seçimi: Hangi mod kullanılırsa kullanılsın temel amaç hastanın fizyolojik ihtiyacını karşılamak ve arteryel kan gazı parametrelerini uygun aralıkta tutmaktır. Bu sebeple hasta özelinde karar vermek en doğru yoldur. Ayrıca klinisyenin hakim olduğu, daha tecrübeli olduğu, dinamiklerini ve olabilecek komplikasyonlarını daha iyi yönetilebileceğini bildiği modları seçmesi daha doğru bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Sürekli zorunlu ventilasyon

a. Volüm kontrolü ventilasyon (VCV)

Bu mekanik ventilasyon modunda, hastaya belirlenen frekansta, istenilen sabit hacim verilir. Ventilatörde PEEP, TV (tidal volüm), frekans, FIO_2 ayarı yapılır. Bunun dışında akım hızı, akım paterni, inspiryum/ekspiryum oranı gibi daha detaylı ayarlar da yapılabilmektedir. Bu modu kullanırken hastanın spontan solunum çabasının olmaması gerekmektedir. Bu sebeple hastaya yoğun sedasyon ve hatta aralıklı kas gevşetici vermek gerekebilmektedir.

Bu mod kullanılırken, her solunumda hastaya belirlenen tidal hacim verilmeye çalışılır. Havayolu rezistansı ve kompliyansa göre hava yolu basıncı sürekli değişebileceği için her solunumda hedef volüme ulaşmak için çıkılacak olan inspiratuar basınç değişebilmektedir(19). Bu durum hastada herhangi bir akciğer hastalığının varlığında ayrıca önem kazanmaktadır. Örneğin, ARDS, atelektazi, ağır pnömoni gibi parankimi ilgilendiren hastalıklarda, akciğer kompliyansı azalmaktadır. Kompliyansı azalmış bir akciğerde istenilen hedef volüme ulaşmak için gereken inspiratuar basınç ise bu oranda yüksek olacaktır. Hava yolu obstrüksiyonu yapan KOAH gibi durumlarda ise, akciğer kompliyansı artacağı için daha düşük basınçlar ile istenilen tidal volüme ulaşmak mümkün olabilir. Bu sebeplerden dolayı, volüm hedefli modlarda, hastayı yüksek basınçlara bağlı oluşabilecek komplikasyonlardan korumak için ulaşılan basıncı sürekli kontrol etmemiz gerekmektedir.

b. Basınç kontrollü ventilasyon (PCV)

Volüm kontrollü mod ile benzer özellikleri olmakla birlikte, hedef basınç değerinin belirlenmesi sebebi ile aşırı yüksek basınç değerlerinden kaçınmak için CMV moduna göre daha güvenli bir yol gibi durmaktadır. Bu modda PEEP, Pins, frekans, FIO_2 ve inspiryum/ekspiryum oranı ayarlanmaktadır. Bu mod kullanımı esnasında da hastanın sedasyon altında izlenmesi gerekmektedir. Hastanın kliniğine göre gerektiğinde nöromüsküler ilaçlar ile takip edilebilir.

Yine her solunumda değişebilen havayolu rezistansı ve kompliyansa göre, tidal volüm sürekli değişebilmektedir(20). CMV moddakine benzer şekilde, herhangi bir akciğer hastalığının varlığına ve tipine göre bu durum değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin ARDS gibi parankim tutulumu ile giden bir hastalık varlığında kompliyans azaldığı için, oluşturulan inspiratuar basınç ile daha düşük tidal volümlere ulaşılır. KOAH gibi hava yolu tutulumu ile giden hastalıklarda ise, akciğer kompliyansı artacağından aynı basınç değerlerinde daha yüksek tidal volümlere ulaşılır.

Her iki modda da sedasyon ve paralizi gereksinimi sebebi ile diyafram kas gücünde azalma ve yoğun bakım yatış süresinde uzama olabilir. Yatış süresinin uzaması ile birlikte hastane kökenli enfeksiyonlarda da artış olabilmektedir.

Bu iki modda da hastanın spontan solunum çabası ihtimali olması sebebi ile sedasyon gerekmektedir. Bu sebeple spontan solunumu desteklemesi açısından avantajı olan A/C modu bazı yeni tip mekanik ventilatörlerde kullanılmaya başlanmıştır.

c. Asiste kontrollü ventilasyon (A/C)

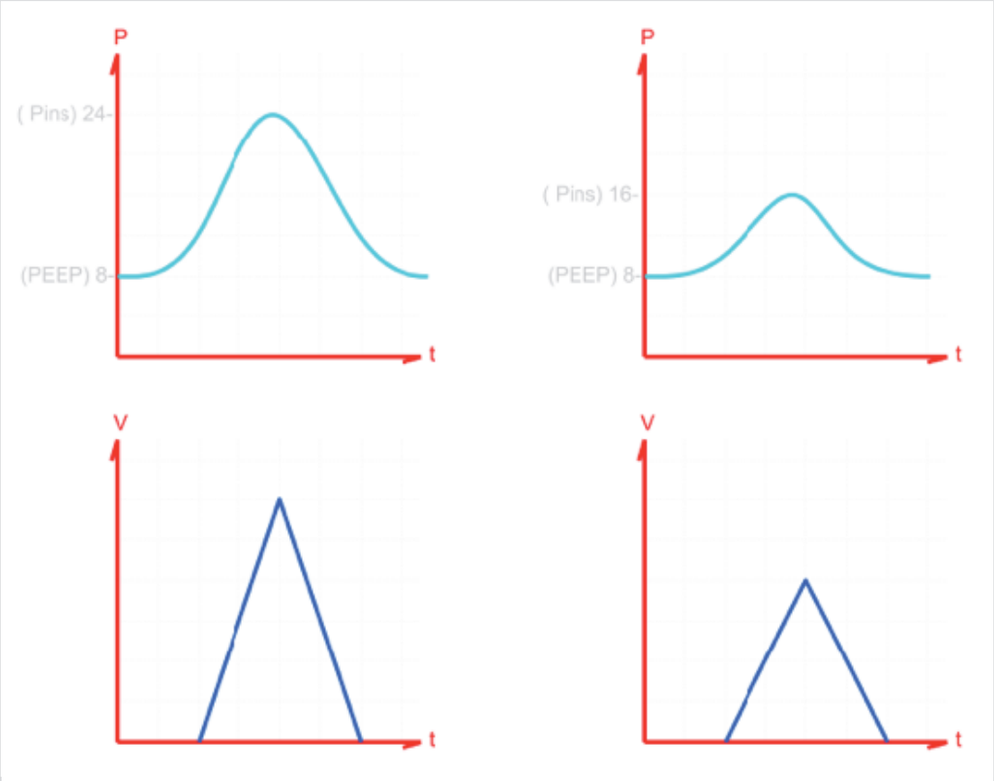
Bu mekanik ventilasyonmodu, PCV ve CMV modu ile benzerlik göstermekte olup, onlardan farkı hastanın spontan solunum çabasına izin verir ve hastanın tetikleyeceği her solunumu destekler. AC PC veya AC VC olarak iki farklı şekilde kullanılan bu modda, hastanın her spontan solunum çabası, öncesinde ayarlanmış olan tidal volüme ulaşacak şekilde veya önceden belirlenmiş basınçla desteklenir.

Solunum çabası fazla olan hastalarda, her solunumun desteklenmesi sebebi ile solunumsal alkaloza sebep olacağı için diğer kontrollü modlar gibi bu modu uygularken de hastaya uygun sedasyon vermek gerekmektedir.

Yardımcı modlar

a. Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (V-SIMV ve P-SIMV)

Mekanik ventilatörlerin solunumu başlatma veya destekleme durumu, hastanın başlatmasına (basınç tetikli) veya cihazın başlatmasına (zaman tetikli) göre değişmektedir. Daha önce bahsettiğimiz PCV ve VCV modu zaman tetikli iken şimdi bahsedeceğimiz bu mod hem zaman tetikli hem basınç tetiklidir.

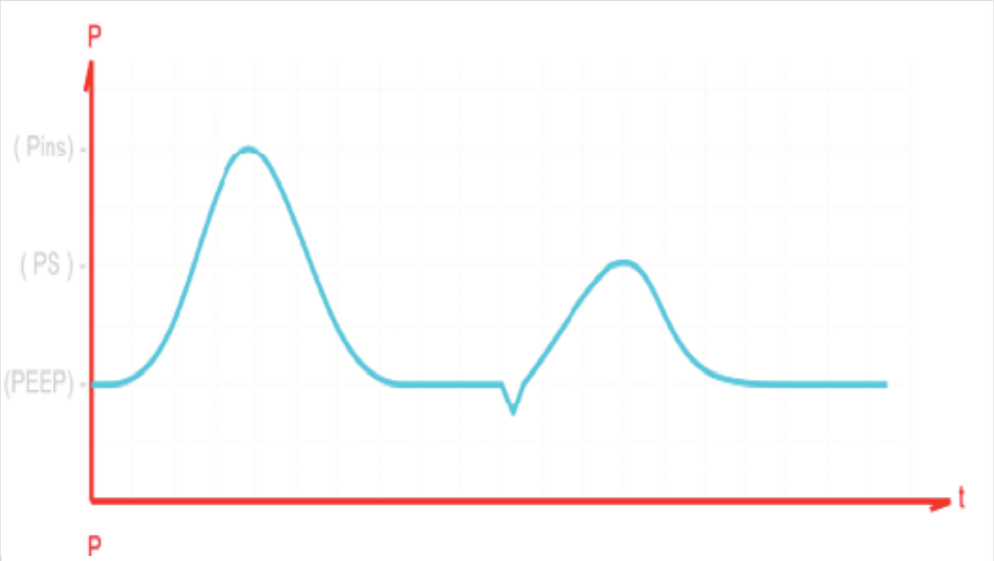


Şekil 1. Şekilde basınç kontrollü ventilasyon modunda (PCV) farklı inspiratuar basınçlarda farklı hacim oluştuğu görülmektedir. Üstteki grafiklerde farklı tepe basınçları ve altlarındaki grafiklerde bu basınç değerlerine karşılık oluşan tidal volümler görülmektedir. Basınç kontrollü ventilasyon modunda, hastaya uygulanan inspiratuar basınç arttıkça oluşan tidal volüm de artmaktadır.

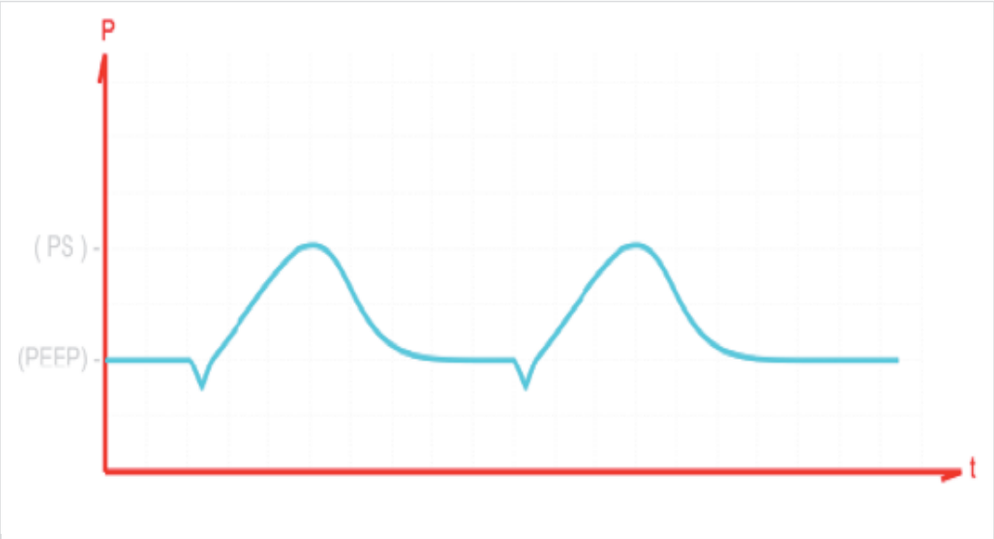
Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon modu, spontan ve asiste ventilasyonun bir kombinasyonudur(21). Ventilatör zorunlu soluğun tetikleyeceği yerde solunum çabası tespit ederse, zorunlu soluk hastanın solunum çabası ile senkronize verilir. Bu süreçte hastada herhangi bir solunum çabası olmaması durumunda, zaman tetikli olarak hastaya ventilasyon uygulanır. Yani belirtilen frekans kadar soluk, ya hasta tetikli olarak ya da zaman tetikli olarak hastaya solutulur. Bu kısım volüm kontrollü veya basınç kontrollü olarak uygulanabilmektedir. Yani hastada belirtilen frekansta, her solukta sabit tidal volüm verilmek isteniyorsa V-SIMV, yine belirtilen frekansta ve her solukta sabit inspiratuar basınçta tidal volüm oluşturuluyorsa P-SIMV olarak isimlendirilmektedir(22). SIMV modu, bu kısmı ile VCV ve PCV modu ile benzerlik göstermektedir. PEEP, frekans, FiO_2, inspiryum/ekspiryum oranı ayarlanmaktadır. Ayrıca basınç kontrollü ise Pins ve volüm kontrollü ise tidal volüm değeri ayarlanmaktadır.

Bu kısmın dışında ise, bu belirtilen frekansın dışında, hasta ayrıca bir soluk tetikleyebilir. SIMV modunda (V-SIMV veya P-SIMV) hastanın bu tetiklediği her soluk ayrıca bir P destek (Ps) ile desteklenmektedir. Bu soluklarda, tidal volüm değişkenlik göstermekte ve hava yolu rezistansı ve basınç gibi durumlara göre değişebilmektedir. SIMV modunun bu kısmı ise spontan bir mod olan basınç destekli ventilasyona (PSV) benzerlik göstermektedir.

Hastanın mekanik ventilatörden ayrılma (weaning) aşamasında başvurulan mekanik ventilatör modlarından olan SIMV modunda, her zaman belirli bir solunum frekansı ayarlanmaktadır. Bu sebeple, her zaman apne riskinin olduğu nörolojik hastalıklarda, weaning aşamasında rahatlıkla kullanılabilir.



Şekil 2. Burada basınç kontrollü bir SIMV modunun (P-SIMV), basınç zaman grafiği görülmektedir. Kontrollü modlarda (PCV,CMV) soluklar zaman tetikli olarak başlarken, basınç destekli ventilasyonda (PSV) basınç tetikli olarak başlamaktadır. Yardımcı bir mod olan SIMV modunda soluklar hem basınç tetikli hem zaman tetikli olarak başlayabilmektedir. SIMV modunda, basınç ayarı olarak PEEP, Pins ve Ps ayarı yapılmaktadır. Cihazda ayarladığımız soluk sayısı, senkronize olacak şekilde, basınç tetikli veya zaman tetikli olarak, daha önce ayarladığımız Pins ile desteklenir ve ventilasyon oluşur. Bu modda, ayarlanan soluk sayısının dışında hastanın başlattığı soluklar da desteklenir. Bu soluklar, bu sefer daha önce ayarladığımız Ps ile desteklenir ventilasyon sağlanır.



Şekil 3. Burada basınç destekli ventilasyon modu olan PSV modunun basınç zaman grafiği görülmektedir. Bu modda PEEP ve Ps ayarlanmaktadır. Ayrıca bir Pins değeri ayarlanmamaktadır. Bu modda, soluklar basınç tetikli olarak tetiklenir. Yani soluklar Ps ile desteklenmeden önce, hastanın yapacağı solunum aktivitesi ile hava yollarındaki basınç bir miktar düşer ve bu durum cihaz tarafından algılanarak ps ile desteklenir ve ventilasyon sağlanır. Grafikte, basınç eğrisinde görülen negatif defleksiyon, bu modun basınç ile tetiklendiğini göstermektedir. Burada solunum frekansını hasta belirler ve bu soluklarında hepsi, ayarlanmış olan Ps ile desteklenir ve ventilasyon oluşur. Hava yolu rezistansı ve kompliyans gibi durumlara bağlı olarak her soluktaki tidal volüm değişebilir.

Basınç destekli ventilasyon (PSV)

Bazı cihazlarda spontan mod bazı cihazlarda basınç destekli mod olarak isimlendirilmiştir. Spontan solunuma geçiş sürecinde ve bilinç açık hastalarda kullanılan bu modda, cihaz üzerinde PEEP, p destek ve FIO_2 düzeyleri ayarlanmaktadır. Bunların dışında inspiratuar tetik hassasiyeti ayarlanmaktadır. Bu mod, bilinç açık olan, sedasyon almayan ve ekstübasyonu planlanan hastalarda en uygun moddur. Solunum frekansı tamamen hasta tarafından belirlenmektedir. Tidal volüm ise hastaya verilen p desteğe bağlı olarak oluşmaktadır ve her seferinde değişebilmektedir(23). Hastaya uygun görülen tidal volüm aralığına ulaşana kadar p destek basıncı ayarlanabilir. Spontan solunuma geçiş amaçlı kullanıldığı için basınç değerleri sürekli izlenip, olabilecek en düşük seviyeye geldiğinde ekstübasyon düşünülebilir. Bu modda frekans tamamen hasta tarafında belirlendiği için olası bir apne durumunda, olası kötü senaryoların önüne geçmek için, cihazı geçiş yapacağı

ve hastayı ventile edeceği makinanın otomatik olarak atacağı bir zorunlu modu olmak durumundadır(24).

Birçok marka mekanik ventilatör ve mekanik ventilasyon modu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde bu modların mortalite açısından birbirine bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Bu bağlamda, klinisyen hastaya uygun olacak şekilde en hakim olduğu, en tecrübeli olduğu olduğu modu kullanmalıdır.

NIMV için kullanılan modlar

a. Noninvaziv pozitif basınç desteği (BIPAP, PSV)

İki farklı düzeyde basınç desteği sağlayan BIPAP (iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı) ventilatörleri ve normalde kullandığımız ventilatörlerdeki basınç destekli mod, bu amaçla kullanılır. Her iki durumda da ayarlanmış 2 farklı basınç düzeyi vardır. PSV modunda PEEP olarak ayarladığımız ve BIPAP'ta ise EPAP (ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı) olarak ayarladığımız basınç değeri, fonksiyonel rezidüzel kapasiteyi artırır ve atelektaziyi önler. Ayrıca hastanın oksijenasyonunu sağlar. Yine başlayan solunum, önceden ayarlanmış Ps/IPAP (basınç destek / inspiratuvar pozitif hava yolu basıncı) desteğiyle desteklenir ve tidal volüm oluşması sağlanır. Burada ise tidal volüm oluşturularak karbondioksit atılımı sağlanır.

b. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP)

Tüm solunum döngüsü boyunca hastaya pozitif basınç sağlamaktadır. Tüm siklus boyunca sabit bir basınç uygulanır ve daha çok oksijenasyonun düzeltilmesi için kullanılmaktadır.

Weaning

Weaning mekanik ventilasyon desteğinin aşamalı olarak azaltılması ve sonrasında sonlandırılmasıdır. Yoğun bakımda entübe izlenen hastalarda, entübe oldukları andan itibaren weaning düşünülmeye başlanmalıdır. Çünkü mekanik ventilasyonun uzaması durumunda, MV'ye bağlı komplikasyon riskinde artış, yatış süresi uzaması, maliyet gibi problemler ortaya çıkabilir. Yine benzer şekilde olağan süreçten daha erken ayırma ise hastada mevcut gaz değişiminin bozulmasına ve mortalitenin artmasına sebep olacaktır. Bu sebeple, en uygun zamanda weaning yapılabilmesi için, hastalar hergün weaning açısından değerlendirilmelidir ve bunun için gerekli olan parametreler her gün gözden geçirilmelidir.

Tablo 6. Weaning için hastada olması gereken koşullar
Solunum yetmezliğinin sebebi gerilemiş olmalı
Hipoksi-hiperkarbi olmamalı
Enfeksiyon olmaması
Hemodinaminin yeteli olması
Yeterli Hb düzeyi olması
Metabolik denge ve elektrolit dengesi normal olmalı
Hastanın weaninge uyum sağlayacak olması

Entübe şekilde izlenen ve ekstübasyonu planlanan hastalarda öncelikli olarak hastaların sedasyonlarının kesilmesi ve sedasyonsuz şekilde izlenmesi ve bu şekilde spontan solunumu tolere edip edemeyeceği irdelenmelidir. Bu esnada hastalar, mekanik ventilatöre bağlı iken, PSV, SIMV veya T-tüp denenerek spontan solunumu, ventilasyonu, ekspansiyonu ve solunum sayısı değerlendirilmelidir. Bu durumda iken hastanın gaz değişimi değerlendirilmeli, hipoksi veya hiperkapni açısından yakından izlenmelidir. Gaz değişim parametrelerinde sıkıntı olmayan hastalarda ekstübasyon denenebilir.

Ekstübasyon sonrasında ise hastanın hava yolunu koruyup koruyamayacağı gözden geçirilmeli ve hastaya gerekli destek sağlanmalıdır. Sık ağız içi aspirasyon, gereğinde nazotrakeal aspirasyon uygulanmalıdır. Yine bu süreçte hasta uyumu için aralıklı olarak NIMV veya CPAP uygulanabilir.

Ekstübasyon planlı ise, hastanın tolere edememe ihtimaline karşı hasta başında yeniden ekstübasyon açısından gerekli olan herşey hazır olmalıdır. Plansız bir ekstübasyon veya kendi kendine olan bir ekstübasyon söz konusu ise, hastanın o an ki kliniğine göre karar verilmelidir. Bu gibi durumlarda çoğunlukla yeniden ekstübasyon gerekeceği için, hastanın hava akışını sağlamak ve desatüre olmasının önüne geçmek için çok hızlı olunmalı ve gerekirse balon maske ile solutularak destek verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bebek, N., Baykan B., 'Epizodik bilinç bozuklukları', Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi, Delirium Stupor ve Koma Özel Sayısı, 2007; 5, 55-62.
2. Garpestad E, Brennan J, Hill NS. Noninvasive ventilation for critical care. Chest. 2007;132(2) 711-720.
3. Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH. Acute hypoxemic respiratory failure. In: Murry JF, Nadel JA, Ma-son RJ, Boushey HA Jr, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders;2000: 2413-2442
4. Marini JJ, Wheeler AP. Oxygenation failure. In: Critical Care Medicine: The Essentials. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997: 376-398.
5. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA. 2012;307: 2526-33.
6. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. N Engl J Med. 2015;372:2185-96.
7. Zhao H, Wang H, Sun F, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy is superior to conventional oxygen therapy but not to noninvasive mechanical ventilation on intubation rate: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. Critical Care; 2017;21: 1-12.
8. Davidson AC, Banham S, Elliott M, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. Thorax. 2016;71 Suppl 2:ii 1-35.
9. International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive Positive Pressure Ventilation in Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163: 283-91.
10. Murphy MF. Applied functional anatomy of the airway. In: Walls RM, ed. Manual of Emergency Airway Management. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Heath; 2012:36-44.
11. Apfelbaum JL, Hagberg CA, Caplan RA, et al. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway. Practice guidelines for management of the difficult airway: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task force on Management of the Difficult Airway. Anesthesiology. 2013;118(2):
12. Vissers RJ. Tracheal intubation and mechanical ventilation. In: Tintinalli JE, Stapcynski JS, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, eds. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011:S4.
13. Trouillet JL, Collange O, Belafia F, Blot F, Capellier G et al. Tracheotomy in the intensive care unit: guidelines from a French expert panel. Ann Intensive Care. 2018 Mar 15;8 (1):37
14. Chitra Mehta, Yatin Mehta. Percutaneous Tracheostomy. Ann Card Anaesth. 2017 Jan; 20 (Suppl 1): 19-25
15. Cairo JM: Pilbeam's Mechanical Ventilation: Physiological and Clinical Applications, 5. Ed. Missouri: evolve, 2015, Elsevier.
16. Chatburn RL classification of mechanical ventilators and modes of ventilation. In: Tobin MJ, ed. Principles and Practice of Mechanical Ventilation. 3rd ed. New York: McGraw- Hill; 2013: 45-64.
17. Branson RD, Johannigman JA. What is the evidence bas efor the newer ventilation modes? Resp Care. 2004;49(7): 742-760.

18. Andre C. Kalil, Mark L. Metersky, Michael Klompas, et al. Management of Adults With hospital-Acquired and Ventilatör-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the ınfectious Diseases Society of America and the AmericanThoracic Society, Clinical infectious Diseases 2016;63 (5):61-e111.
19. George L, Khusid F, Raoof S. Basic and advanced mechanical ventilation maodalities. In: Fein A, Kamholz S, Ost D, Eds. Respiratory Emergencies. 1st ed. Florida: CRC Press; 2006:57-82.
20. Branson RD. Modes of ventilator operation. In: Macintyre NR, Branson RD, eds. Mechanical Ventilation. 2nd ed. St. Loius, MO: Saunders Elsevier;2009: 49-88.
21. Downs JB, b-Block AJ, Vennum KB. İntermittent mandatory ventilation in the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Anesth. Analg. 1974;53 (3):437-443.
22. Downs JB,Klein EF,Jr,Desautels D, Modell JH, Kirby RR. İntermittent mandatory ventilation: a new approach to weaning patients from mechanical ventilators. Chest.1973;64 (3):331-335.
23. Singer BD, Corbridge TC. Pressure modes of invasive mechanical ventilation. Southern Med J. 2011;104 (10):701-709.
24. Sassoon CS. Positive pressure ventilation. Alternate modes. Chest.1991;100 (5):1421-1429.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0213

Hemodinamik Monitörizasyon ve Yönetim

Uz. Dr. Zehra Bozdoğan Şenel, Prof. Dr. Ayşe Güler

ORCID; ZBŞ: 0000-0001-5932-6214, AG: 0000-0003-4465-3743

Hemodinami kanın kardiyovasküler sistemde akım özelliklerini araştıran bilim dalıdır. Yoğun bakım hastalarında hemodinamik monitörizasyon kardiyovasküler sistem ve doku perfüzyonu ile ilgili bozuklukların tanısı, izlemi, tedavi planlanması açısından önemli bilgiler sunar.

Şok, oksijen sunumunun azalması, artan oksijen tüketimi veya oksijen kullanımının bozulması nedeniyle hücresel ve doku hipoksisi durumu yaratan, hayatı tehdit eden akut hemodinamik yetmezlik durumudur. Şokun sonuçları hipoperfüzyonun şiddeti ve süresine, etkilenen organ sayısı ve önceden var olan organ disfonksiyonuna bağlıdır.

Şok tanısı için klinik, hemodinamik bulgular ve laboratuar bulguları kullanılır. Öykü ve fizik muayene, bilinç muayenesi, elektrokardiyografi, kan basıncı ölçümü, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu takibi, idrar çıkış takibi, vücut sıcaklığı ölçümü ile ilk değerlendirmeler yapılır. Aynı zamanda laktat düzeyi ölçümü, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, kardiyak enzimler ve natriüretik peptitler, tam kan sayımı, kan gazı analizi, SvO_2/$ScvO_2$ (mikst venöz oksijen saturasyonu/santral venöz oksijen saturasyonu) ölçümü, koagülasyon testleri ve D-Dimer gibi laboratuar testleri yapılmalıdır. Hastanın sıvı yanıtı değerlendirilmeli, son olarak da kardiyak değerlendirme ve doku perfüzyonu değerlendirme gibi ileri monitörizasyon yöntemlerine geçilmelidir.

Klinik Bulgular; Hipotansiyon, taşikardi, hipertermi/hipotermi, oligüri, takipne, kapiller geri dolum zamanında uzama, siyanoz, soğuk ve nemli ekstremiteler, bilinç değişikliği, deliryumdur.

Şokun etkileri başlangıçta geri dönüşümlüdür, ancak dolaşım bozukluğu ve doku hipoperfüzyonu hızlıca düzeltilmezse, geri döndürülemez hale gelebilir, çoklu organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle, bir hastada şok olduğundan şüphelenildiğinde uygun müdahale ve tedavinin en kısa zamanda uygulanabilmesi için klinisyenin etiyolojiyi hızla belirlemesi önemlidir. Ancak çoğu zaman neden tam belirlenmeden resüsitasyona hızlıca başlamak da gerekebilir.

Şok Sınıflandırması

1972'de Hinshaw ve Cox, şoku 4 kategoride sınıflandırmıştır[1];

1) Hipovolemik Şok

2) Obstrüktif Şok

3) Kardiyojenik Şok

4) Distribütif Şok

Hipovolemik Şok

İntravasküler hacmin azalması yani ön yükün (preload) azalması nedeniyle görülür.

Hemorajik olan; Kan kaybından kaynaklanan intravasküler hacimde azalma ile olur. En sık nedenler, travma, cerrahi, gastrointestinal sistem kanamasıdır.

Hemorajik olmayan; Total vücut sıvısının mutlak kaybı veya intravasküler alandan üçüncü boşluğa, intertisyel alana kaybı nedeniyle olur. En sık nedenler, pankreatit, yanık, kusma, diyare, ince barsak obstrüksiyonu, diyabetes insipitus, osmotik diürez, sirozdur.

Kompanze edici mekanizmalar nedeniyle hiçbir klinik belirti olmadan kan kaybının olabileceğinin farkında olunmalıdır, % 30'lara kadar kan volüm kayıplarında bile tek objektif klinik belirti taşikardi olabilir. Kan kaybının daha da artmasıyla kompansasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve diğer şok bulguları görülür.

Obstrüktif Şok

Genel olarak ventrikül dolumunu veya ventrikül ejeksiyonunu engelleyen bir obstrüksiyon sonucu ortaya çıkar. Çoğu obstrüktif şok vakası, masif pulmoner emboli veya şiddetli pulmoner hipertansiyondan kaynaklanan sağ ventrikül yetmezliğinden kaynaklanır, kalbin önündeki yük akut olarak artar. Serotonin ve tromboksan gibi vazoaktif ajanların aracılık ettiği pulmoner vazokonstrüksiyon da bu tabloya katkıda bulunur[2]. Şiddetli stenozu veya pulmoner veya triküspit kapakta akut obstrüksiyonu olan hastalar da bu kategoriye girebilir. Perikardiyal tamponad ve tansiyon pnömotoraksta ise kalbe dönen kan akut olarak azalır, yeterince dolamayan kalbin atım hacmi düşer. Vena kava trombüsleri veya atriyum tümörleri de kalbin diyastolde dolumunu engelleyip şoka neden olabilir.

Kardiyojenik Şok

Kalp debisinin azalmasıyla sonuçlanan kalp pompası yetersizliği nedeni ile gelişmektedir. En sık, kalp kası kaybına neden olan miyokard infarktüsü ile olur. Ayrıca, azalmış kontraktilite (kardiyomiyopati), ventriküler çıkış obstrüksiyonu (aort darlığı, aort diseksiyonu), ventriküler dolum anormallikleri (atriyal miksoma, mitral darlık), akut kapak yetersizliği (aort veya mitral yetersizlik), kardiyak aritmiler, ventrikülоseptal defekt, miyokardit nedeniyle de görülebilir.

Distribütif Şok

Şiddetli periferik vazodilatasyon (vazopleji) ile karakterizedir.

En sık nedeni sepsis olmak üzere anafilaksi, spinal kord hasarı, ciddi karaciğer disfonksiyonu, Addison krizi, miksödem koması ve toksin kaynaklı nedenlerle de görülebilir.

Septik Şok: Yoğun bakımda en sık görülen şok çeşididir. Sepsis enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtı olarak ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonuyla sonuçlanan bir tablodur. Septik şok ise yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen vazopressör tedavisi gereksinimi ve yükselmiş laktat düzeylerinin (>2 mmol/L) varlığı ile tanımlanabilen yüksek mortalite ile ilişkili bir sepsis alt kümesidir.

Vazoplejiye bağlı hipovolemi ve hipotansiyon görülür. Septik şok başlangıcında azalmış sistemik damar direnci ve artmış kardiyak debi olur. Uygun sistemik oksijen dağılımına karşın muhtemel mitokondriyal metabolik yolakta bozulmadan dolayı hücresel düzeyde oksijen kullanımı bozulmuştur [3]. Kardiyak fonksiyon şo–

kun daha ileri aşamalarında daha da bozulur ve hastanın hemodinamik durumu kardiyojenik şoktakine benzer.

Şokun çoğu formunda kardiyak debi ve mikst venöz oksijen saturasyonu (SvO_2) azalmışken, septik şokta ikisi de artar. Bakteriyel etkenler, inflamatuar sitokin aktivasyonu, kompleman ve koagülasyon aktivasyonu yaparak hücresel hasara katkıda bulunur.

Nörojenik şok: Normal volümde olmasına rağmen hastada vazodilatasyon nedeniyle intravasküler boşluk göreceli olarak genişlemiştir. Omurilik yaralanmalı hastalarda, vasküler direncin azalmasına ve vagal tonusun değişmesine neden olan otonom yolların kesintiye uğraması durumu gelişmektedir. Hipotansiyon, bradikardi, sempatik vasküler tonus kaybına bağlı ılık, kuru cilt ile birlikte üst torasik seviyenin üstündeki spinal kord hasarının sonucu olarak otonomik disfonksiyon izlenir. Hipotansiyon volüm infüzyonuna yanıt vermezse vazopressör ile, bradikardi varsa atropin ile tedavi edilir.

Anafilaktik şok: En yaygın nedenler, ilaçlar, böcek sokmaları, kan ürünleri, radyografik kontrast madde ve yiyeceklerdir. Ajana maruziyetten kısa süre sonra dermatolojik reaksiyon (eritem, ürtiker) ve solunumu engelleyebilen hava yolu ödemi ve hipotansiyon gibi ciddi reaksiyonlar gelişir.

Dolaşım yetmezliği olan birçok hasta birden fazla şok formunun bir kombinasyonuna sahiptir. Örneğin; septik şoklu hastalar miyokard depresyonu nedeniyle kardiyojenik şok bileşenlerine de sahip olabilir ya da altta yatan kardiyomiyopatisi olan hastalar, kardiyojenik şok ve aşırı diürezden dolayı hipovolemik şok ile başvurabilir.

Şok Patofizyolojisi

Hücresel hipoksi, doku perfüzyonunun azalması, oksijen sunumunun azalması ve/veya artan oksijen tüketiminde veya oksijen kullanımında yetersizlik sonucu olarak ortaya çıkar. Bu anaerobik metabolizma, hücre zarı Na-K pompası işlev bozukluğuna, hücre içi ödeme ve hücre içi pH'nın bozulmasına neden olur. Bu süreçler, kontrol edilmediğinde, sistemik seviyeye ilerleyerek asidoz ve endotelyal disfonksiyon ile sonuçlanır, ayrıca inflamatuar ve anti-inflamatuar kaskadların aktivasyonuna, son olarak da organ yetmezliğine neden olur. Sempatik yanıtla kan, splenik dolaşım, cilt ve iskelet kası arterlerinde vazokonstrüksiyon olurken, venöz dönüşü arttırmak için venokonstrüksiyon olur. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktive olur.

Doku perfüzyonunun, dolayısıyla sistemik kan basıncının başlıca fizyolojik belirleyicileri kalp debisi (CO) ve sistemik vasküler dirençtir (SVR).

Kan Basıncı = CO X SVR

Kalp debisi de kalp hızı (HR) ve atım hacminin (SV) çarpımıdır.

CO = HR X SV

Strok (atım) hacmi ise önyük (preload), miyokardiyal kontraktilite ve ardyük (afterload) ile belirlenir. Önyük en iyi sol ventrikül diyastol sonu hacim olarak tanımlanır.

SVR, kan viskozitesi ve damar çapı yani damar tonusu tarafından belirlenir.

Dolayısıyla bu fizyolojik parametrelerden herhangi birini değiştiren biyolojik süreçler hipotansiyon ve şok ile sonuçlanabilir.

Çoğu şok formunda ortak olan, CO ve/veya SVR'de azalmadır. Genel olarak, şiddetli hipovolemi, kardiyojenik şok ve geç dönem obstrüktif şok, hayati organlara perfüzyonu sürdürmek amacıyla düşük CO ve kompansatif SVR artışı ile karakterize edilirken, distribütif şok klasik olarak azalmış SVR ve oksijen dağıtımını sürdürmek için CO'daki artış ile karakterizedir. Bununla birlikte, hipovolemik ve obstrüktif şokun erken evrelerinde CO normal olabilir. Benzer şekilde, bazı ciddi distribütif şok (örn; sepsis ve nörojenik şok) veya kombine şok vakalarında hem CO hem de SVR azalabilir.

Mitokondriyal disfonksiyonu olan hastalarda (örneğin, kalıtsal mitokondriyal hastalık, karbon monoksit ve siyanür zehirlenmesi), yetersiz oksijen kullanımı nedeniyle normal CO, SVR ve doku perfüzyonuna rağmen oluşan bir şok durumu vardır.

Oksijen Transportu

Arteriyel oksijen içeriği (CaO_2), hemoglobine bağlı oksijen miktarı ile arter kanında çözünmüş oksijen miktarının toplamıdır. Normali yaklaşık 20 mL O_2/dL'dir.

CaO_2 (mL O_2/dL) = (1,34 x hemoglobin konsantrasyonu x SaO_2) + (0,0031 x PaO_2)

Mikst venöz arteriyel içeriği (CvO_2) de benzer şekilde hesaplanır, normali 15 mL/ O_2/dL'dir.

CvO_2 (mL O_2/dL) = (1,34 x hemoglobin konsantrasyonu x SvO_2) + (0,0031 x PvO_2)

DO_2 oksijenin akciğerlerden mikrosirkülasyona taşınma hızıdır. Kalbin dakikada pompaladığı kan miktarı ve kanın oksijen içeriğinin çarpımı ile hesaplanır. Normali yaklaşık 1000 mL/dk'dır.

DO_2=Kalp debisi x CaO_2

Oksijen tüketimi (VO_2) ise, dokular tarafından kullanılmak üzere oksijenin kandan uzaklaştırılma hızıdır. Normalde yaklaşık 250 mL/dk'dır.

VO_2=Kalp debisi x (CaO_2-CvO_2)

Oksijen ekstraksiyonu: VO_2 ve DO_2'nin birbirine oranıdır.

Normalde oksijen sunumu (DO_2) ve oksijen tüketimi (VO_2) denge halindedir.

VO_2 normalde DO_2'nin %25'idir. Belli bir kritik değere kadar DO_2 azalması VO_2 azalmadan tolere edilebilir ancak kritik değer aşılırsa oksijen gereksinimi karşılanamaz ve doku hipoksisi ortaya çıkar. Metabolik talep arttığında (örneğin; egzersiz, hamilelik), VO_2 de artar, çünkü aerobik hücresel metabolizmayı sürdürmek için daha fazla oksijen gerekir. Bu normalde hem DO_2 hem de oksijen ekstraksiyonunun arttırılmasıyla elde edilir.

Kalp hastalığı veya hipovolemi nedeniyle kardiyak debi düşerse, anemi veya oksijenasyon azalması durumunda CaO_2 düşerse oksijen sunumu azalacaktır. Ayrıca solunum sıkıntısı olan, sepsis veya septik şoktaki kritik hastalarda metabolik talep artar. Bu durumlarda kompansasyon mekanizmaları yetersiz kalırsa oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki denge bozulur ve doku hipoksisi ile başlayan organ yetmezliği ile sonuçlanan durumlar oluşur.

HEMODİNAMİK MONİTÖRİZASYON

Hemodinamik monitörizasyon için günümüzde birçok yöntem mevcuttur. Öncelikle vital bulgular, fizik muayene, idrar çıkışı ile değerlendirmeye başlanır, daha sonra laboratuar, kardiyak fonksiyonlar ve sıvı durumu değerlendirilir. Gerektiğinde ve uygun hastalarda da kalp debisi (kardiyak output - CO) monitörizasyonu, kalp kontraktilitesi değerlendirme, doku perfüzyonu değerlendirme gibi ileri monitörizasyon yöntemleri kullanılır.

Fizyolojik Monitörizasyon

Kan Basıncı: Şok tablosunda olan hastaların çoğunda, hipovolemi, azalmış kardiyak kontraktilite veya sistemik vazodilatasyon nedeniyle hipotansiyon görülür. Ortalama arter basıncının <65 mmHg olması hipotansiyon olarak kabul edilirken kan basıncı sürekli yüksek seyreden hastalarda bu sınır daha yüksek olabilmektedir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü mekanik ve fizyolojik ölçüm hatalarına daha duyarlıdır, ancak ortalama arteriyel basınç (OAB) ölçüm metodu bu açıdan daha güvenilirdir. Şokun erken evrelerindeki hastalar normotansif veya hipertansif olabilir, tanı için hipotansiyonun olması **gerekmez**. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu gelişen vazokonstrüksiyon ile kan basıncında düşüş maskelenebilir.

OAB=(SKB+2(DKB))/3 veya DKB+(SKB-DKB)/3 olarak hesaplanır.

Kalp Hızı: Taşikardi, şoklu hastalarda kalp debisini ve dokulara oksijen sunumunu arttırmak için kompanse edici bir mekanizmadır. İzole veya hipotansiyon ile birlikte ortaya çıkabilir. Taşikardi diyastolik doluş zamanını ve dolayısıyla atım volümünü azalttığı durumda patolojik hale gelir.

Bradikardi ise genellikle ciddi fizyolojik dengesizlik ve yaklaşan kardiyovasküler kollapsın habercisidir. Beta bloker alan, yüksek spinal kord hasarı olan veya pacemakerlı hastalar şoka yanıtta kalp hızını arttıramayabilirler.

Vücut Sıcaklığı: Hipertermi şokun varlığı veya yokluğunun belirleyicisi olmamasına rağmen nedeni tanımlamaya yardımcı olabilir. Hipotermi varlığı ciddi fizyolojik dengesizliği akla getirir.

Oligüri: İdrar çıkışının günlük <400 mL veya <0.5 mL/kg/saat olmasıdır. Yetersiz böbrek kan akımı azalmış idrar çıkışı ile sonuçlanır, bu bulgu kan basıncı veya kalp hızı değişikliklerinden önce de görülebilir.

Cilt bulguları: Kanı hayati organlara yönlendirmek için periferik vazokonstrüksiyon sonucu görülür. Kapiller geri dolum zamanında uzama (>2 sn), diz ve dirsek gibi kemik çıkıntıları üzerinde beneklenme (mottling), siyanoz, soğuk ve nemli ekstremiteler görülür.

Nörolojik bulgular: Serebral kan akımının azalması veya metabolik ensefalopati durumu ile konfüzyon, dezoryantasyon, deliryum, letarji ve koma gibi bilinç değişiklikleri görülür.

Pulse oksimetre: Arteriyel oksijen saturasyonunun sürekli monitörizasyonunda noninvaziv metot olarak geniş ölçüde kullanılmaktadır. Hipokseminin erken değerlendirilmesine olanak sağlar.

Laboratuar Bulguları

Laktat yüksekliği: Şokun en önemli biyobelirtecidir. Şokta yetersiz oksijen sunumu ile sonuçlanan hipoperfüzyon nedeniyle anaerobik metabolizma ile adenozin trifosfat (ATP) yapılırken yan ürün olarak hidrojen iyonu ve laktat ortaya çıkar. Şok resusitasyonu ile bu yan ürünler temizlenebilirken anaerobik durum devam ederse hidrojen iyonu ve laktat birikerek hücresel hasar ve hücresel ölüme neden olur. Serum laktat seviyeleri resusitasyon yeterliliği konusunda klinisyene bilgi verir. Laktatın >2 mmol/L ve özellikle >4 mmol/L düzeylerinin, organ disfonksiyonu veya hipotansiyondan bağımsız olarak artan mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [4]. Laktat seyri tedaviye yol gösterme açısından faydalı olabilir ancak değişimi yavaş olabilmektedir. Sepsis, katekolamin infüzyonu, laktat klirensinin azalması, konvülziyon, barsak/karaciğer iskemisi, metformin zehirlenmesi, lenfoma, karbonmonoksit intoksikasyonu da hiperlaktatemiye neden olabilir.

SvO_2/$ScvO_2$: $ScvO_2$ (Santral venöz oksijen saturasyonu) vena kava süperiorun sağ atrium ile birleştiği yerdeki oksijen saturasyonu, SvO2 (mikst venöz oksijen saturasyonu) pulmoner arterdeki oksijen saturasyonudur. $ScvO_2$ daha kolay ölçülebildiğinden SvO_2yerine kullanılır ve oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengeyi yansıtır. Genellikle SvO2'den daha düşük ölçülür ve normal değeri %65-75 arasıdır. Düşük değerler ise kardiyak debi düşüklüğü, oksijen tüketiminin artması, yetersiz oksijen sunumu, arteriyel oksijen saturasyonu düşüklüğü ve hemoglobin düşüklüğünü gösterir. Ayrıca ateş, titreme gibi durumlar oksijen tüketimini arttırarak bu değeri düşürebilirler. Normalde $ScvO_2$< SvO_2 'dir ancak kritik hastalarda bu ilişki tersine dönebilir. Septik şok gibi durumlarda $ScvO_2$ normal veya artmış olabilir. Bu durumun septik şoktaki mikrosirkülatuar bozukluk nedeniyle oksijen ekstraksiyonu bozulması ve kapiller akımda şantlaşma nedeniyle olabileceği düşünülmektedir.

Arteriyovenöz CO_2 gradienti: Normali 2-5 mmHg iken 6 mmHg üzerindeki değerler kapiller yatakta kan akımının duraksaması ve CO_2 üretimi nedeniyle oluşur, bu durum kalp debisi azaldığında görülür [5]. Doku ödemi veya mikrosirkülasyon bozukluğu gibi durumlarda duyarlılığı daha da artar.

SIVI DURUMU VE SIVI YANITLILIĞINI DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Sıvı yanıtı: Sıvı yüklemesine yanıt olarak kardiyak debi ve atım hacminde %10-15'ten fazla pozitif değişiklik olması durumudur.

Santral Venöz Basınç (CVP): İntravasküler volüm ve sağ ventrikül dolum basıncı ölçümünde kullanılır. Normali 0-4 mmHg'dır. Azalması hipovolemi, inspirasyona bağlı azalmış intratorasik basınç veya vazodilatasyondan kaynaklanabilir. Kardiyak fonksiyonda bozulma, perikardiyal basınç artışı, intraabdominal basınç artışı, hipervolemi, vazokonstrüksiyon varlığında ise artar. 8-12 mmHg değerleri yeterli intravasküler volüm göstergesi olarak kabul edilir. CVP değeri tek başına sıvı verip vermeme kararında yetersizdir; kalp kapak yetmezliği, sağ ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon gibi birçok faktörden etkilenebilir. Bu nedenle EKO ile doğrulanması önerilir.

CVP ile sıvı yanıtı değerlendirilmesi için; sıvı verilmesiyle CVP-'de 5 cmH_2O'dan fazla yükselme olursa sıvı tedavisinin kesilmesi, 2-5 cmH2O arası yükselir ise 10 dk gözlenmesi, 2 cmH2O'dan az yükselme olur ise ek sıvı verilmesi önerilebilir.

Nabız basıncı ve atım hacmi değişkenliği (PPV ve SVV): Nabız basıncı, sistolik ve diyastolik arteriyel kan basıncı arasındaki farktır ve pozitif basınçlı ventilasyon tarafından indüklenen solunumla değişim gösterir. Atım hacmi de nabız basıncı ile doğrusal olarak ilişkilidir. PPV ve SVV aynı fizyolojik prensibe göre çalışır. Arteriyel kateter ile ölçülen kan basıncı dalgasından noninvaziv yönteme göre daha doğru sonuçlar elde edilir. Pozitif basınçlı ventilasyonda inspirasyonla sağ ve sol ventrikül ön yükü ve atım hacmi azalır, inspirasyon bittiğinde artar. Bu değişkenliğin inspirasyon ve ekspirasyon sırasında %10-12'den fazla olması sıvı yanıtının iyi olacağını gösterebilir [6]. Spontan soluyan, aritmisi olan, düşük soluk hacmi ile solutulan ve akciğer kompliyansı düşük olan hastalarda doğru bilgi vermez.

Pasif bacak kaldırma: Kolay uygulanabilir, yinelenebilir bir testtir. Baş ve gövdesi 45 derece şekilde yarı oturur durumdaki bir hastanın başı ve gövdesi yatay konuma getirilip, bacakları 45 derece yukarı pozisyonda en az 1 dk tutularak uygulanır. Karın içi ve alt ekstremitelerdeki yaklaşık 300 ml venöz kanın kalbe geri dönüşü sağlanarak önyük arttırılır. Bu önyük artışı kalp debisinde %

10 ve üzerinde artış sağlarsa hastanın sıvıya yanıt vereceği düşünülür. Bu değerlendirme için arter kan basıncı artışı yol gösterebilse de kullanılması önerilmez. Atım volümündeki artışın PPV, SVV, özofagus doppleri veya EKO kullanılarak ölçülmesi daha güvenilirdir.

Fluid Challenge: Sınırlı miktarda sıvı verilmesi sonrası kalbin ön yük rezervinin değerlendirilmesidir. Hedef genellikle atım hacmidir ancak izlenmesi mümkün değilse OAB, nabız basınç değişkenliğinde azalma gibi yöntemler de seçilebilir. Genellikle 250 ml veya 3-4ml/kg kristaloidin 5-10 dk içinde verilmesi önerilmektedir [7].

İnferior Vena Cava Çap Değişkenliği: Vena cava inferior ile sağ atriyum arasında kapak olmadığı için, vena cava'nın doluluğunun artmış sağ atriyal basınç ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [8]. Transtorasik ekokardiyografi ile vena cava inferior görüntüsü en iyi subkostal veya subksifoidal pencereden, sağ atrium ile birleşim yerinin 2 cm lateralinden elde edilir. İnspirasyon ve ekspirasyonda çapın belli bir düzeyin üzerinde değişimi sıvı gereksiniminin göstergesidir. Spontan soluyan hastada kollapsibilite indeksi (IVCmax-IVCmin)/IVCmax x 100 formülü ile hesaplanır. >%12-18 sıvı yanıtlılığın derecesi olarak kabul edilir (9). Mekanik ventilatördeki hastada distansibilite indeksi kullanılır; (IVCmax-IVCmin)/IVCmin x 100, anlamlı değer %40-50 üzeridir [9].

Perfüzyon indeksi (PI) ve Pleth değişkenlik indeksi (PVI): Parmağa ve kulağa takılabilen oksimetre probu ile çalışan noninvaziv ve pletismografik bir yöntemdir, intravasküler volümün devamlı monitörizasyonunu sağlar. Perfüzyon indeksi kapiller yataktaki nonpulsatil akımın pulsatil akıma oranıdır. Maksimum ve minimum perfüzyon indeksi kullanılarak PVI hesaplanır.

Oklüzyon testleri: Mekanik ventilatördeki hastada ekspirasyon sonu oklüzyon testi ekspirasyonunun 15-30 sn durdurulması ile yapılır. Bu manevra sırasında atım hacmi veya kalp debisinin %5'ten fazla artması sıvı yanıtı vereceğini gösterir. Rekruitment manevrasında da kalp debisi veya arter basıncının düşmesi sıvı gereksiniminin göstergesi olarak kabul edilebilir [10].

KARDİYAK DEBİ MONİTÖRİZASYON YÖNTEMLERİ

Termodilüsyon Yöntemleri

Pulmoner arter kateteri: Uzun yıllardır hemodinamik monitörizasyon için altın standart kabul edilen pulmoner arter kateteri, invaziv olması ve komplikasyonları nedeniyle yerini daha az invaziv ve kolay uygulanabilir yeni yöntemlere bırakmıştır.

Sağ ventrikül önyük ve ardyükü, sol ventrikül dolum basıncı, sol ventrikül önyükü, pulmoner arter basıncı, wedge (oklüzyon) basıncı, kardiyak indeks, atım hacmi indeksi, sistemik vasküler rezistans indeksi, pulmoner vasküler rezistans indeksi, sağ ve sol ventrikül atım işi, oksijen sunumu ve tüketimi, oksijen ekstraksiyonu ölçümü yapılabilir. SvO_2 ölçülebilir. Transpulmoner termodilüsyon yöntemi ile aralıklı CO ölçümü yapar. Basınç dalgası izlenerek kateterin yeri izlenir ve pulmoner artere girilir, sonrasında bir miktar daha ilerletilerek wedge pozisyonuna gelinir. Pulmoner arter kateteri ilerletilirken ucundaki balonun şişirilmesi, geri çekilirken balonun indirilmesi gerekir.

Komplikasyonlar: Aritmi, endokard hasarı, pulmoner arter rüptürü.

Kateterin 72 saatten uzun tutulmaması önerilir.

PiCCO: Spesifik termistör uçlu femoral arter kateteri ve sağ atriyuma soğuk sıvı enjeksiyonu için santral ven kateteri (sıklıkla internal juguler veya subklavian) yerleştirilir. Kalp debisinin termodilüsyon tekniği ile aralıklı, nabız kontur analizi ile devamlı ölçümünü sağlar. Bir önyük değerlendirme ölçütü olan global diyastol sonu hacim (GEDV) ölçme olanağı sunar. Soğuk salinin santral venöz enjeksiyonunu takiben termal indükatörün ortalama geçiş zamanı hesaplanır. Bu yöntemle pulmoner vasküler permeabilite indeksi, intratorasik kan volümü, ekstravasküler akciğer sıvısı (EVLW), global ejeksiyon fraksiyonu, sistemik vasküler rezistans, kalp fonksiyon indeksi, atım hacmi, kardiyak output, atım hacmi/nabız basıncı değişkenliği gibi ölçümler de yapılabilir. ARDS ve hidrostatik akciğer ödeminde EVLW ölçümü önemlidir ve artması mortalite artışı ile ilişkilidir. Günümüzde kardiyovasküler sistemle ilgili en ayrıntılı bilgiler bu yöntemle elde edilir.

Lityum Dilüsyon Yöntemi

LidCO sistemi: Santral veya periferik venden lityum enjekte edilerek uygulanır. Arteriyel kateter de gereklidir. Lityum dilüsyon yöntemiyle kalp debisi ölçümü yapılır, sürekli arteriyel dalga analizi yapılır.

Arteriyel Dalga Analizi Yöntemi

Nabız (Pulse) kontur analizi: Arter basıncı dalga formunun analizinden kalp debisinin değerlendirilmesi yöntemidir. Kalp debisinin gerçek değerinden çok değişikliklerini değerlendirir. FloTrac/Vigileo, MostCare, ProAQT gibi sistemler bu analizi kullanır. Aritmiler, arter kanülasyonu teknik sorunları ve artefaktlar gibi kısıtlılıkları vardır.

Vigileo/FloTrac Sistem: Arteriyel hatta yerleştirilen bir kan akım sensörü (FloTrac) ve Vigileo monitörden oluşur. Arter basıncı dalga formunun analizinden kalp debisi ölçümü yapan minimal invaziv bir yöntemdir, sürekli CO analizi yapılabilir ve kullanımı kolaydır. Ancak kalibrasyonu olmayan bir sistem olduğundan her zaman güvenilir sonuçlar vermeyebilir.

Özofagus doppleri

Özofagusa yerleştirilen bir doppler probu ile aorttaki kan akış hızı ölçülür. Aort kan akımının hız-zaman integralinin süresinin ölçülmesiyle önyükün değerlendirilmesi, atım hacmi, kontraktilite ve kalp debisinin hesaplanması yapılır. Sıklıkla sedasyon gerektiren bir işlemdir.

Torasik elektriksel biyoimpedans ve biyoreaktans

Torakstan radyofrekans dalgaları geçirilerek noninvazif yöntemle CO ve atım hacmi hesaplanabilir. Göğüs boşluğu içindeki sıvı içeriği ne kadar yüksek olursa, sıvı elektriği ilettiği için empedans o kadar düşük olur.

Transtorasik Ekokardiyografi

Şok tanısı koyma ve tedaviyi yönlendirmede faydalı noninvaziv bir yöntemdir. Kalp debisinin ölçümü, vena kava inferior veya diğer büyük çaplı venlerin çap değişimlerinden volüm durumunun değerlendirilmesi, önyükün tahmini, sağ/sol ventrikül fonksiyonunun ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesi, perikard efüzyonu ve tamponadı ayırıcı tanısı, kalp kapak işlevinin değerlendirilmesi için kullanılabilir.

Diğer Yöntemler

Fick yöntemi: Arter ven oksijen içeriği farkı kullanılarak kalp debisi hesaplanır. Bunun için pulmoner arter kateteri veya santral ven kateteri gerekir.

Clearsight sistemi: Volüm klemp sistemi ile sürekli CO ölçümü noninvaziv olarak yapılır. Pletismografik sensör içeren şişirilebilir bir kaf parmağa yerleştirilerek nabız kontur analizi ile CO ölçümü yapılır.

Parsiyel CO_2 geri soluma yöntemi (fick prensibi): NICO sistemi; Noninvazif olarak CO sürekli olarak ölçülebilir.

DOKU PERFÜZYONU DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ

Özellikle septik şokta mikrosirkülasyon bozulur ve makrohemodinamik değerlere bakılarak yönlendirilen tedavi yöntemleri hataya neden olur. Mikrosirkülasyon bozukluğu, şantlar, vazokonstrüksiyon, doku ödemi ve tromboz ile karakterizedir ve organ disfonksiyonunda önemli rol oynar.

NIRS (near infrared spectroscopy); Oksihemoglobin ve deoksihemoglobin sinyallerini yorumlayarak bölgesel oksijenlenmeyi ölçer. Genellikle elin tenar bölgesine yerleştirilen bir prob ile doku oksijen saturasyonu ölçülür. Henüz tam olarak standardize edilmemiş ve rutin kullanıma girmemiş olup yol gösterici olabilir [11].

Mikrosirkülasyon monitörizasyonu: El mikroskobu aracılığıyla sublingual, rektal mukoza gibi dokulara bakarak mikrosirkülasyon noninvazif olarak yatak başında görüntülenebilir [12].

Gastrik tonometri ve sublingual kapnografi: Gastrik mukozada ortaya çıkan CO_2 artışının gastrik mukoza asidozuna yol açması beklenir.

Periferik perfüzyon indeksi: Nabız oksimetresi prensiplerini kullanır.

HEMODİNAMİK YÖNETİM

Hemen ve hızlıca hemodinamik destek sağlanmalı, bu şekilde doku perfüzyonu arttırılıp doku hipoksisi engellenerek geri dönüşsüz organ hasarının önüne geçilmelidir. Bundan sonra da neden araştırılıp nedene yönelik tedavi planlanmalıdır.

Öncelikli olarak hava yolu ve solunum değerlendirilmeli ve hasta stabilize edilmelidir. Hastaların yeterli doku perfüzyonunu yeniden sağlamak amacıyla hızlıca intravenöz sıvılarla tedavi edilebilmesi için intravenöz damar yolu açılmalıdır.

İnvaziv kan basıncı monitörizasyonu ve arter kan gazı örneklemesi için arter kateteri uygulanmalıdır.

Vazoaktif ajanların ve sıvı tedavisinin verilmesi ve CVP ile tedavinin değerlendirilmesi için santral ven kateteri uygulanmalıdır.

Oksijen sunumunu arttırmak ve pulmoner hipertansiyonu engellemek için oksijen desteği sağlanmalıdır. Periferik vazokonstrüksiyon nedeniyle pulse oksimetrenin güvenilirliği azalabilir arter kan gazı incelemesi gerekebilir. Şok tablosunda solunum yetmezliği gelişen hastada hemodinamik instabilite nedeniyle noninvazif mekanik ventilasyon desteği önerilmez, endotrakeal entübasyon yapılarak invazif mekanik ventilasyon uygulanması gereklidir. Hızlı sıralı entübasyon tercih edilmelidir. Hipotansiyonu derinleştirebilecek indüksiyon ajanları dikkatle kullanılmalıdır.

TEDAVİ

Hemodinamik değişkenler ve hesaplamaları kullanarak şok resusitasyonu, hastanın son organ perfüzyonunu ve hücresel oksijenasyonunu en iyi duruma getirme amacı ile birlikte her bir hastanın önyük, kontraktilite, ardyük ve oksijen transport dengesinin değerlendirilmesi ile yapılır.

Sıvı Tedavisi - Önyükün arttırılması

Şokun erken evresinde sıvı yanıtlılığı bulunmaktadır ancak ilerleyen dönemde bu yanıt sıklıkla kaybolur. Fazla sıvı verilmesi tüm sistemleri olumsuz etkileyecek yaygın ödeme ve akciğer ödemine neden olabilir, bu nedenle verilecek miktarı belirlemek önemlidir. Bu miktarı tahmin etmek için kullanılabilecek birçok test ve ölçüm yöntemi bulunmaktadır ancak bu yöntemler çoğu zaman kolay ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir olmayabilirler, bu da değerlendirme yapmayı zorlaştırır. Klinik bulgu ve birkaç ölçüm ve parametrenin birlikte değerlendirilmesi önerilir.

Sepsiste sağ kalım kampanyası kılavuzunda başlangıç sıvı tedavisi 30mL/kg iv kristaloid olarak önerilmiş olup devamına hemodinamik değerlendirme ile karar verilmesi önerilmiştir [13]. Sıvı tedavisi idamesinin ayarlanması için klinik olarak taşikardide azalma, normotansiyonun sağlanması, idrar çıkışının normale dönmesi, normal mental aktivitenin geri dönmesi, oksijen transport değişkenlerinin normale dönmesi gibi göstergeler kullanılabilir.

Sıvı seçiminde çoğunlukla intravenöz dengeli kristaloidler tercih edilmekte olup, sıvı tedavisi endikasyonu ve hastaya ait özellikler birlikte düşünülmelidir. Çalışmalarda resusitasyon sırasında kolloid kullanımı özel endikasyonlarla sınırlanmıştır, septik şokta önerilmezken, hemorajik şokta tercih edilebilir.

Pozitif sıvı dengesi çoklu organ yetmezliğine (akciğer, böbrek, karaciğer vb) yol açar. Bu nedenle fazla sıvının uzaklaştırılması da şok tedavisinin bileşenlerindendir. Hedef odaklı sıvı çekilmesinde diüretik kullanımı veya renal resplasman tedavisi uygulanır. Ne zaman ve ne kadar sıvı çekileceğine karar vermede sıvı yanıtlılığı testleri faydalıdır. Birçok kritik hastada sıvı yükünün olumsuz sonuçlar doğurduğu bildirilmiştir [14].

Vazopressör Ajanlar

Ciddi veya sıvıya yanıtsız hipotansiyonda başlanır. Vazopressörler, vazokonstrüksiyon yaparak ortalama arter basıncını arttıran ilaçlardır. Birçok ilacın hem vazopressör hem de inotrop özelliği vardır. Santral venöz kateterden uygulanmaları kalbe daha hızlı gönderilmelerini kolaylaştırır ve periferik ekstravazasyon riskini ortadan kaldırır, periferik venöz yoldan da santral yol açılana kadar geçici olarak verilebilir.

Birinci ajanın maksimum dozları yetersizse, ikinci bir ilaç eklenmesi genellikle önerilmektedir. Refrakter septik şok gibi bunun etkisiz olduğu durumlarda, üçüncü bir ajanın eklenmesi düşünülebilir, ancak hiçbir kontrollü çalışma bu yaklaşımın faydasını göstermemiştir.

Taşifilaksi nedeniyle bu ilaçlara yanıt zamanla azalabilir. Bu nedenle dozlar sürekli olarak titre edilmelidir [15].

Subkutan verilen ilaçların biyoyararlanımı (örneğin DMAH, insülin gibi) vazopressörlerle tedavi sırasında kutanöz vazokonstüksiyon nedeniyle azalabilir [16].

Hemorajik veya hipovolemik şoklu hastalarda vazopressör, yeterli sıvı tedavisi yapmadan verildiğinde zararlı olabilir.

Adrenerjik agonistler çoğu şok türünde ilk tercihtir.

Alfa 1 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile vazokonstrüksiyon olur.

Beta 1 adrenerjik reseptörler minimal vazokonstrüksiyon ile inotropi ve kronotropide artış yapar.

Beta 2 uyarı vazodilatasyona neden olur.

Dopaminerjik uyarı vazodilatasyon yapar.

Noradrenalin: Septik şok, kardiyojenik şok ve hipovolemik şokta ilk tercihtir. Baskın alfa 1 adrenerjik etki ile güçlü vazokonstrüksiyon ve orta beta 1 adrenerjik etki ile kalp debisinde orta düzey artış yapar. Genelde taşikardi yapmaz, çoğunlukla kalp hızı normal veya hafif azalmıştır.

Adrenalin: Düşük dozlarda beta (güçlü beta 1, orta beta 2) baskın etki gösterip yüksek dozda alfa 1 adrenerjik etkisi öne geçer. Beta 1 etki ile kardiyak debiyi arttırır, yüksek dozda alfa adre-

nerjik etki ile vazokonstrüksiyon yapar. Septik şokta ikinci ajan olarak, anafilakside birinci tercih olarak kullanılır. Dezavantajları aritmide artış, splanknik vazokonstrüksiyon ve laktatta artma yapabilmesidir.

Vazopressin/Terlipressin: Saf vazokonstrüktördür. Noradrenalin gereksinimini azaltmak için V1 reseptörleri üzerinden etki eden vazopressin veya terlipressin kullanılabilir. 0.04 ünite/dk maksimum doz olacak şekilde infüzyon olarak verilebilir. Terlipressin uzun etkili analoğudur, V1 reseptör aktivitesine sahiptir, etki ve yan etkileri vazopressine benzerdir. Kesilince rebound hipotansiyon görülebilir, azaltılarak kesilmeleri önerilir. Yan etkileri; hiponatremi, pulmoner vazokonstrüksiyondur. Ayrıca miyokard disfonksiyonunda atım hacmini ve kalp debisini azaltabilir veya koroner arter hastalığında iskemiyi hızlandırabilir.

Dopamin: Düşük dozlarda beta, yüksek dozlarda zayıf alfa adrenerjik etkide bulunur. 1-2 mcg/kg/dk dozunda D1 reseptörleri üzerinden seçici vazodilatasyon yapabilir. 5-10 mcg/kg/dk dozunda beta 1 uyarı ile kardiyak debiyi arttırır. 10 üzeri dozda alfa etkisi ile vazokonstrüksiyon yapar. Hipotalamopitüiter sistem üzerinden istenmeyen etkileri sonucu immünsupresyona yol açabilir ve daha aritmojendir. İlk tercih olarak önerilmez. Sadece bradikardik veya aritmi riski düşük hastalarda tercih edilmesi önerilir. Renal koruyucu etki amacıyla kullanılması (1-3 mcg/kg/dk) önerilmemektedir [17].

Fenilefrin: Saf alfa adrenerjiktir, vazokonstrüksiyon yapar. Taşiaritmiler noradrenalin kullanımını sınırladığında düşünülebilir. Atım hacmini azaltabilir.

Efedrin: Epinefrine benzer alfa ve beta etkilidir. Anestezi sonrası oluşan hipotansiyon dışında nadir kullanılır.

Anjiyotensin II: Vazodilatör şokta güçlü bir vazokonstrüktör olan sentetik anjiyotensin II'nin olumlu etkileri çalışmalarla desteklenmekle birlikte klinik kullanım için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır.

İnotropik Ajanlar

Kardiyak kontraktiliteyi arttırırlar.

Dobutamin: Baskın beta 1 aktivitesiyle kalp debisini arttırır. Beta 2 etki ile vazodilatasyon yapar. Miyokard işlev bozukluğu olan hastalarda kan basıncını yükseltebilmekle birlikte hipovolemik hastalarda kan basıncını düşürebilir. Hipotansiyon olmayan kalp yetmezliğinde birinci tercih olarak kullanılır. Sepsis hastalarında yeterli sıvı ve vazopressöre rağmen hipoperfüzyon düzelmiyorsa miyokard depresyonuna yönelik pozitif inotropik etki için dobutamin eklenmesi düşünülebilir. Sistemik etkilerinden bağımsız olarak septik şoklu hastalarda kapiller perfüzyonun ve mikrosirkülasyonun düzeltilmesi amacıyla da kullanılabilir [18].

Milrinon: Fosfodiesteraz (PDA) inhibitörü olan bir inotrop ve vazodilatördür. Diğer ajanlara dirençli kardiyojenik şokta organ perfüzyonunu sürdürmek için kısa süreli kardiyak debi artırmak için kullanılabilir. Yüksek dozlarda kardiyak kontraktiliteyi ve kalp hızını artırır. Yan etki olarak periferik vazodilatasyon, hipotansiyon ve ventriküler aritmiye neden olabilir.

Levosimendan: Kalsiyuma duyarlılığı arttırarak miyokard kontraktilitesini arttıran bir ajandır.

İzoproterenol: Beta 1 ve beta 2 adrenerjik etkili inotropik ve kronotropik bir ajandır. Vazodilatasyona ve hipotansiyona neden olabilir. Bu nedenle, hipotansif hastalarda kullanımı, hipotansiyonun bradikardiden kaynaklandığı durumlarla sınırlıdır.

Vazopressör/inotrop tedavisi komplikasyonları: Hipoperfüzyon ile parmak uçlarında otoamputasyon ve nekroza kadar ilerleyebilen deri değişiklikleri, renal iskemi, ekstremite iskemisi, mezenterik iskemi, aritmiler (beta 1 etki ile), miyokardiyal iskemi, ciltte periferik ekstravazasyon ile cilt nekrozu, hiperglisemi.

Vazodilatörler

Ventrikül art yükünü azaltarak miyokard oksijen tüketimini arttırmadan kalp debisini arttırırlar. Ancak kan basıncını düşürebilirler. Seçilmiş hastalarda kullanımı perfüzyonu ve hücresel fonksiyonu düzeltebilir. Özellikle pompa foksiyonunun bozulmasına bağlı düşük kalp debisi durumlarında hem ön hem de art yükü düşürerek faydalı olabilirler.

Oksijen transport dengesinin sağlanması

Oksijen sunumunun arttırılması ve tüketimin azaltılması aradaki dengeyi düzeltip doku hipoksisinin düzeltilmesine katkıda bulunur. Oksijen sunumu formülüne dayanarak hemoglobinin kritik hastalarda 7-9 g/dL olarak tutulması önerilmektedir. Solunum ve oksijen desteği ile uygun oksijenasyonu sağlamak da önemlidir. Kardiyak debiyi arttırmak için sıvı resusitasyonu, miyokard kontraktilitesini arttıran ajanlar kullanılarak yine oksijen sunumu arttırılabilir. Oksijen tüketimini azaltabilmek için ise solunum işini azaltmak, etkin ağrı tedavisi ve sedasyon fayda sağlayabilir.

Özel Şok Tiplerinde Tedavi

Anafilaktik Şok: İM 0,3 ila 0,5 mg adrenalin tercihen orta dış uyluktan 5-15 dk'da bir tekrarlanabilir. Semptomlar intramuskuler enjeksiyonlara yanıt vermiyorsa 0,1 mcg/kg/dk adrenalin infüzyonu başlanır, tansiyona ve kalp hızına göre dozu arttırılabilir.

Tansiyon pnömotoraks: Acil tüp torakostomi veya 14 ila 16 gauge intravenöz kateter kullanılarak iğne dekompresyonu yapılmalıdır.

Perikardiyel Tamponad: Ekokardiyografi eşliğinde perikardiyosentez

Septik Şok: İlk bir saatte antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Hemodinamik yetmezliğe neden olan pulmoner emboli: Sistemik trombolitik ajan

	Önerilen doz aralığı	Max doz
Vazopressörler		
Noradrenalin	0,025-1 mcg/kg/dk	1-3,3 mcg/kg/dk
Adrenalin	0,01- 0,5 mcg/kg/dk	0,5-2 mcg/kg/dk
Vazopressin	0,01-0,04 U/dk	0,04 U/dk
Dopamin	2-20 mcg/kg/dk	20 mcg/kg/dk
İnotroplar		
Dobutamin	2-10 mcg/kg/dk	20 mcg/kg/dk
Milrinon	0,125-0,75 mcg/kg/dk	0,75 mcg/kg/dk

KAYNAKLAR

1. Hinshaw, L., The Fundamental Mechanisms of Shock: Proceedings of a Symposium Held in Oklahoma City, Oklahoma, October 1-2, 1971. Vol. 23. 2013: Springer Science & Business Media.
2. Smulders, Y.M., Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. Cardiovascular research, 2000. 48(1): p. 23-33.
3. Ruokonen, E., et al., Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. Critical care medicine, 1993. 21(9): p. 1296-1303.

4. Del Portal, D.A., et al., Emergency department lactate is associated with mortality in older adults admitted with and without infections. Academic Emergency Medicine, 2010. 17(3): p. 260-268.
5. Scheeren, T.W., J.N. Wicke, and J.-L. Teboul, Understanding the carbon dioxide gaps. Current opinion in critical care, 2018. 24(3): p. 181-189.
6. Monnet, X., P.E. Marik, and J.-L. Teboul, Prediction of fluid responsiveness: an update. Annals of intensive care, 2016. 6(1): p. 1-11.
7. Cecconi, M., B. Singer, and A. Rhodes, The fluid challenge. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2011, 2011: p. 332-339.
8. De Vecchis, R. and C. Baldi, Inferior vena cava and hemodynamic congestion. Research in cardiovascular medicine, 2015. 4(3).
9. Long, E., et al., Does respiratory variation in inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches, 2017. 47(5): p. 550-559.
10. Biais, M., et al., End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in patients with protective ventilation in the operating room. Anesthesia & Analgesia, 2017. 125(6): p. 1889-1895.
11. Macdonald, S.P. and S.G. Brown, Near-infrared spectroscopy in the assessment of suspected sepsis in the emergency department. Emergency Medicine Journal, 2015. 32(5): p. 404-408.
12. Hernandez, G., et al., When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring.Annals of intensive care, 2014. 4(1): p. 1-9.
13. Rhodes, A., et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive care medicine, 2017. 43(3): p. 304-377.
14. Sakr, Y., et al., Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. Critical care medicine, 2017. 45(3): p. 386-394.
15. Unverferth, D.V., et al., Tolerance to dobutamine after a 72 hour continuous infusion. The American journal of medicine, 1980. 69(2): p. 262-266.
16. Dörffler-Melly, J., et al., Bioavailability of subcutaneous low-molecular-weight heparin to patients on vasopressors. The Lancet, 2002. 359(9309): p. 849-850.
17. Lherm, T., et al., Renal effects of low-dose dopamine in patients with sepsis syndrome or septic shock treated with catecholamines. Intensive care medicine, 1996. 22(3): p. 213-219.
18. De Backer, D., et al., The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. Critical care medicine, 2006. 34(2): p. 403-408.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0221

Genel Yoğun Bakım Yönetim ve Protokolleri

Uzm. Dr. Ali Çayır, Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

ORCID; AÇ: 0000-0002-5011-7739, EMA: 0000-0002-6527-4139

NÖROLOJİK YOĞUN BAKIMDA MONİTORİZASYON

Nörolojik yoğun bakım hastaları bilinç ve kooperasyon bozukluklarının sıklıkla eşlik ettiği bir hasta grubu olması nedeniyle klinik muayene her zaman için hastalık sürecinin takibinde yeterli bilgi sağlayamayabilir. Bu anlamda çeşitli nöromonitorizasyon yöntemleri klinisyenin elini kuvvetlendiren araçlar olarak ön plana çıkmaktadır.

Elektroensefalografi (EEG)

Elektroensefalografi (EEG) serebral kortekste bulunan nöronların ürettiği sinyallerin kayıtlamasına dayanan bir tekniktir. Kortikal nöronların oluşturduğu potansiyellerin saçlı deriye yansıyanlarını kayıtlanması prensibine dayanmaktadır. Sürekli EEG monitörizasyonu sınırlı invaziv olması, yatak başında uygulanabiliriği ve nispeten düşük maliyetleri ve klinik faydaları nedeniyle nörokritik yoğun bakım hastalarının multimodal izleminde önemli potansiyele sahiptir. Yoğun bakımda EEG uygulaması poliklinik şartlarındaki EEG uygulamaları ile benzer prensipleri taşısa da artefakt kaynağının çokluğu ve hastaların koopere olmaması nedeniyle uygulamada ve değerlendirmede farklılıklara neden olabilmektedir. İzleme kamera kaydı eklenmesiyle hastanın vücut hareketi, aspirasyonu veya diğer faktörlerin neden olduğu EEG artefaktlarının video kaydı sayesinde saptanmasını sağlar (1).

EEG'nin yoğun bakım uygulamasında çoğu EEG kaydı ve elektrot uygulamaları için Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği Uluslararası 10-20 sistem yönergeleri kullanılmaktadır (2). Genellikle 21 elektrot yerleştirir. Tam montaja alternatif olarak dört bipolar türev kullanan yani; sağ ve sol temporal (anterior temporal elektrottan mastoid elektrota), sağ ve sol frontal (sol frontral elektrottan sol ön temporal elektrota) şeklinde montaj da kullanılmaktadır (3).Sekiz kayıt elektrotlu montajda ise frontal; FP1, FP2, santral; C3, C4, temporal; T3, T4 ve oksipital; O1, O2 şeklinde dört çift elektrot kullanılmaktadır. Referans elektrotlar her iki kulak memesi veya mastoide yerleştirilir. Topraklama elektrodu frontal orta noktaya (FPz), ortak referans elektrodu ise median santral noktaya (Cz) yerleştirilir (4).

Yoğun bakım hastasının birkaç günlük EEG izlemi ham haliyle yüksek miktarda veri analizi gerektirir. Bu durum klinisyen için oldukça güçtür. Sürekli EEG izleminde kullanılmak üzere kantitatif EEG analiz yöntemleri geliştirilmiştir. EEG verileri amplitüd, frekans, simetri ve paternlere göre kategorize edilebilmektedir. Amplitüd mikrovolt (µv) cinsinden nicel olarak ölçülmekle birlikte, bir bazal çizgiye kıyasla düşük veya yüksek olarak gösterilir. Beta dalgaları yaklaşık 30 µv, alfa dalgaları 30-50 µv, teta dalgaları 50-100 µv, delta dalgaları ise 100-200 µv olarak görüntülenir. Sıkıştırılmış biçimde görüntülenen ham EEG verilerinin hızlı Fourier dönüşümü ile ham EEG kayıtları tek bir zaman-frekans ekranına indirgenmektedir. Renk yoğunluğu spektral dizisi ('Color density spectral array'(DSA)) EEG'yi zamana, frekans dağılımına ve güç ölçümlerine sıkıştıran, EEG'nin grafiksel bir resim olarak görüntülenmesidir. Zaman(x) -frekans(y) grafiğinde, her piksel rengine göre (örneğin mor düşük, kırmızı yüksek) EEG kaydının ampilitüdü gösterilir (4). Bu yöntemler EEG sinyallerindeki uzun süreli değişikliklerin tek bakışta tespit edilmesini sağlayabilen, nicel görüntüleme işlevlerine sahip, tarama amaçlı kullanım için kullanışlı sistemlerdir.

EEG nörokritik bakım ünitelerinde epileptiform aktiviteyi saptamak, anevrizmal subaraknoid kanamalı (SAK) hastalarda serebral vazospazm tahmini ve kardiyak arrest sonrası prognoz tayini gibi endikasyonlar ile sıklıkla kullanılmaktadır.

Nörokritik yoğun bakımda klinik nöbet semiyolojisi silik olabilir. EEG, antiepileptik tedavi sonrası 60 dakika içinde bazal mental duruma geri dönmeyen hastalarda klinik nöbetlerin yönetimi için endikedir. Konvülsif olmayan nöbetler, akut parankim yaralanması (örn. travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, intraserebral kanama) olan hastaların %5-15'inde gözlenirken bu hastaların %5-20'sinde nonkonvülsif status epileptikus (NKSE) tanımlanmıştır (5).

EEG kardiyak arrest sonrası terapötik hipotermi sırasında ve yeniden ısıtmadan sonraki 24 saat içinde nöbetleri ve miyoklonik status epileptikusu teşhis etmek, aynı zamanda prognostik faktörlerin tespiti için tavsiye edilmektedir (5). EEG reaktivitesinin kardiyak arrest sonrası bilincin iyileşmesini öngördüğü gösterilmiştir (6).

Tablo 1. Nörolojik yoğun bakımda EEG endikasyonları (5)

Akut beyin hasarı olan ve açıklanamayan ve kalıcı bilinç değişikliği olan tüm hastalarda EEG önerilmektedir (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
Nöbet ilacından sonraki 60 dakika içinde fonksiyonel başlangıç düzeyine dönmeyen dirençli SE'li hastalarda acil (60 dakika içinde) EEG önerilmektedir (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
Kardiyak arrest sonrası tüm koma hastalarında NKSE'yi dışlamak için terapötik hipotermi sırasında ve yeniden ısıtmadan sonraki 24 saat içinde EEG'yi önerilmektedir (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi).
Akut primer beyin hasarı olmayan ve açıklanamayan mental durum bozukluğu veya açıklanamayan nörolojik defisitleri olan komadaki hastalarda, özellikle şiddetli sepsis veya böbrek/karaciğer yetmezliği olanlarda non konvulziv status epileptikusu (NKSE) dışlamak için EEG'yi önerilmektedir (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
Nörolojik muayenenin güvenilir olmadığı komadaki SAK hastalarında gecikmiş serebral iskemiyi saptamak için EEG'yi önerilmektedir (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).
Akut primer beyin hasarı olmayan ve açıklanamayan mental durum bozukluğu veya açıklanamayan nörolojik defisitleri olan komadaki hastalarda NKSE'yi dışlamak için mümkün olduğunda, rutin EEG izlemesine göre tercih edilen yöntem olarak sürekli EEG izlemi önerilmektedir. (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi).

Anevrizmal SAK sonrası gecikmiş serebral iskeminin saptanması için kantitatif EEG nörolojik muayenenin güvenilmez olduğu hastalarda önerilmektedir. Sürekli EEG monitorizasyonu yapılan anevrizmatik SAK hastalarında, EEG de alfa/delta oranında veya alfa variabilite yüzdesinde bir düşüş, gecikmiş serebral iskeminin klinik veya radyografik kanıtından 3 gün öncesine kadar meydana geldiği bildirilmiştir (7).

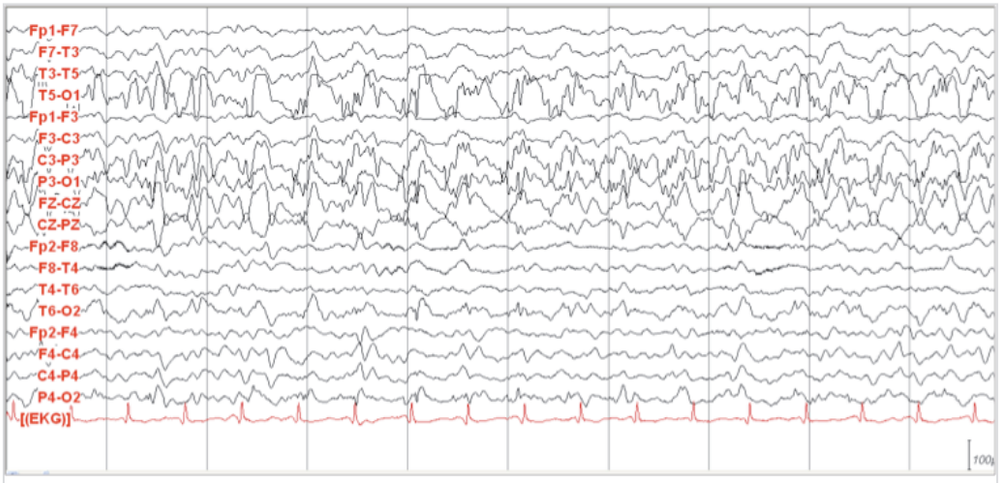
Nörolojik yoğun bakım hastalarında EEG'nin hangi durumlarda kullanılabileceği ile ilgili 'International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care (2014) önerileri Tablo-1'de özetlenmiştir;

Status Epileptikus Takibinde EEG

Status epileptikus takibinde düzenli nörolojik muayene, vital bulgu izlemi ve kardiyak monitörizasyon ve laboratuar paremetreleri (kan gazı, antiepileptik ilaç düzeyleri vb.) büyük önem taşımaktadır. Bunun dışında jeneralize konvulziv status epileptikus (JKSE) tanısı için EEG incelemesi ve/veya EEG monitorizasyonuna öncelikli olarak ihtiyaç yoktur. Ancak JKSE sonrası bilinci açılmayan veya dalgalanma gösteren ensefalopati ve koma tablolarında NKSE veya "subtle" SE akla gelmeli, yatakbaşı EEG, mümkünse devamlı EEG monitorizasyonu kullanılmalıdır. Non-konvülzif Status Epileptikus, davranış ve mental durum değişiklikleri ile karakterize, devamlı veya tekrarlayan elektrofizyolojik nöbet aktivitesinin görüldüğü, konvülzif nöbetlerin eşlik etmediği, kesin tanısında EEG'nin majör rol oynadığı ve yoğun bakımlarda sık karşılaşılan bir durumdur. Serebrovasküler olaylar başta olmak üzere epilepsi ve tedavisi ile ilişkili durumlar, toksik ve metabolik sebepler, sistemik ve kritik hastalıklar ve çok sayıda ilaç NKSE tablosunu tetikleyebilir. Tanısal süreçteki zorluklar nedeniyle epileptik ensefalopatisi olan ve olmayan olgularda farklı olmak üzere Salzburg Konsensus Kriterleri yayınlamıştır (8). (Tablo 2, Şekil 1)

Tablo 2. Non-konvülzif status epileptikus Salzburg Konsensus Kriterleri (8)

A. Epileptik ensefalopatisi olmayan bir hastada 10 saniyeden uzun süren
1. >2,5 Hz ED
2. ED ≤2,5 Hz veya ritmik delta/teta aktivite >0,5 Hz ise aşağıdakilerden en az 1'i eşlik ediyorsa iktal olarak tanımlanmıştır.
En az biri eşlik etmesi gereken diğer bulgular: a) Damar içi anti-nöbet ilaç uygulaması ile klinik ve EEG'de düzelme b) Eşlik eden sinsi klinik bulgu varlığı c) Tipik spasyotemporal evolüsyon*
Klinik düzelme olmaksızın EEG'de düzelme olması veya evolüsyon olmaksızın dalgalanma** olması durumunda klinik tablo olası NKSE olarak tanımlanır.
B. Bilinen epileptik ensefalopatisi olan bir hastada A'daki kriterlere ek olarak aşağıdaki kriterlerden birinin olması gerekir.
1. Klinik durumdaki belirgin değişikliğe eşlik eden EEG'de ED'de görünüm ve sıklıkta belirgin artış
2. Damar içi anti-nöbet ilaç kullanımı ile klinik ve EEG'de düzelme
*Spasyotemporal evolüsyon, frekans (en az 0,5 Hz), morfoloji (en az 2 morfolojik değişiklik) ve lokalizasyon (en az 2 elektrod) kriterlerinin en az ikisinde ardışık, en az 3 siklus süren, çok belirgin değişikliktir.
**Dalgalanma ise 1 dakikadan uzun sürmeyen, frekans (en az 0,5 Hz), morfoloji (alterne eden en az 2 morfolojik özelliğin en az 3 kez değişiklik göstermesi, lokalizasyonda (en az 1 elektrod veya diğerleri), en az 3 kez izlenen değişikliktir.
ED: Epileptik deşarj



Şekil 1. Sürekli EEG monitorizasyonunda saptanan bir non-konvulsif nöbet epizodu örneği. Glioblastoma multiforma tanısı ile izlenen bir hastada sol hemisfer pariyeto-oksipital bölgesinde belirgin, ritmik keskin dalga ve diken aktivitesiyle karakterize iktal kayıt (Görüntüler Prof. Dr. Neşe Dericioğlu'nun kişisel arşivinden alınmıştır)

Güncellenen 2021 Amerikan Klinik Nörofizyoloji Derneği (ACNS) Standardize Kritik Bakım EEG Terminolojisine göre, elektrografik nöbetler, en az 10 saniye boyunca ortalama 2,5 Hz'den fazla olan epileptiform deşarjlar veya kesin evrimi olan ve en az 10 saniye süren bir patern olarak tanımlanmaktadır. Elektrografik status epileptikus, en az 10 dakika sürekli veya herhangi bir 60 dakikalık sürenin en az %20'si için bir elektrografik nöbet olarak tanımlanır (9). ACNS terminolojisine göre, kritik hastadaki NKSE, elektrografik status epileptikus (klinik korelasyonu olan veya olmayan) ve elektroklinik status epileptikus (klinik bir korelasyon gösterilebildiği zaman) olarak ayrılabilir (9). Elektrografik ve elektroklinik nöbetlerin mevcut konsensüs tanımları, Salzburg Konsensus Kriterleri etrafında birleşmiştir (7).

Status epileptikus özelinde EEG monitorizasyonu için önerilen endikasyonlar şu şekilde özetlenebilir.

1- Hastanın nöbet geçirdikten sonra en az 10 dk'dır eski haline gelememesi

2- Post-kardiyak arest dahil komadaki hastalar

3- 30 dk'lık rutin EEG'de epileptiform aktivite veya periyodik deşarj görülmesi

4- Koma bulgusu olan intrakranyal kanama (post-travmatik, subaraknoid kanama ve intraserebral kanama) hastaları

5- Bilinç veya davranış değişikliği olan ve non-konvulzif SE'tan kuşkulanılan hastalar

6- İntravenöz anestetik ajan kullanan hastalarda ilaç dozu titrasyonu (2,10).

Intravenöz anestetik alan mekanik ventilatördeki status epileptikus hastasının yoğun bakımda mümkünse video-EEG monitorizasyonu (VEM) eşliğinde izlenmesi önerilmektedir. SE öntanısında sürekli VEM'ye en geç 1 saat içinde başlanmalıdır. Akut beyin hasarı olan hastalarda kayıt suresi olarak komadaki hastalarda en az 48 saat, komada olmayan hastalarda en az 24 saat VEM kaydı önerilmektedir. Bu kayıtlar yoğun bakım elektrofizyolojisi konusunda uzmanlaşmış kişiler tarafından değerlendirilmelidir (11).

Dirençli SE durumunda tedavinin sürekli EEG bulgularına göre yönlendirilmesi önerilmektedir. Anestetik ajan olarak midazolam uygulanan hastalarda nöbet supresyonu hedeflenirken, propofol ya da tiopental verilen hastalarda EEG de burst-supresyon paterni hedeflenmektedir (8). Elektrografik nöbetin ne süreyle baskılanması gerektiği konusunda da fikir birliği bulunmamakla birlikte bir çok merkez bu süreyi 24-48 saat olarak belirlemektedir (8).

Status Epileptikus Sonrasi Anestezik İlaçlardan Ayrılma için EEG:

EEG'de nöbet aktivitesi sonlanan hastalarda kayda en az 24 saat devam edilmesi önerilmektedir. Sürekli EEG monitorizasyonu ile status epileptikus takibi yapılan yoğun bakım çalışmalarında anestetik ilaçların kesilme aşamasında ilk başta periyodik deşarjlarda artış görülmesine rağmen, sonrasında EEG normalleşmesi ve klinik iyileşme gösterilmiştir (7). Literatürde, metabolik bozuklukların bu yüksek frekanslı periyodik deşarjlarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür ancak iktal-interiktal süreklilik aktivitesinin ortaya çıkışı, anestetik komadan ayrılma durumunda geçici olarak görülebileceği de belirtilmiştir (7).

Refrakter status epileptikusda anestetik ilaçlardan ayrılmada başarısızlık, yüksek düzeyde epileptiform burstlerin varlığıyla ilişkilendirilmiştir (12). Ayrıca monomorfik, 125 μV genliği aşan veya epileptiform özellikler gösteren burstler de anestetik ajanlardan ayrılma başarısızlığı ile ilişkili bulunmuştur (13). Bu özelliklerin, 12 saat öncesine kadar bir anestetik ilaçtan ayırmanın potansiyel başarısı veya başarısızlığı hakkında bilgi verebileceği düşünülmüştür (7).

Subaraknoid Kanama Sonrası İzlemde EEG

Serebral iskemi varlığında EEG'de artmış delta ve azalmış alfa aktivitesi görülmektedir. Bu temel bilgiden yola çıkarak sürekli EEG spektral özellikleri kullanılarak subaraknoid kanamadan sonra gecikmiş serebral iskemiyi öngörme açısından sürekli EEG'nin bir rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Özellikle nörolojik muayenenin güvenilmez olduğu hastalarda anevrizmal SAK sonrası gecikmiş serebral iskeminin saptanması için kantitatif EEG önerilmektedir. Sürekli EEG monitorizasyonu yapılan anevrizmatik SAK hastalarında EEG de alfa/delta oranında veya alfa variabilite yüzdesinde bir düşüş, gecikmiş serebral iskeminin klinik veya radyografik kanıtından daha önce ortaya çıkabilmektedir (7). Alfa/delta oranındaki bir azalma, makul bir özgüllükle gecikmiş serebral iskemiyi saptamanın hassas bir yöntemi olabilmektedir (14).

Serebral iskemi ile ilişkili diğer bulgular arasında epileptiform deşarjlar, ritmik ve periyodik iktal-interiktal süreklilik paternleri ve izole alfa supresyon yer alır (7). Subaraknoid kanamada yeni veya kötüleşen epileptiform aktivite, gecikmiş serebral iskemi ile ilişkilendirilmiştir (15).Beyin dokusu hipoksisinin başlangıcı, 2.0 Hz'yi aşan periyodik deşarj frekansı artışları ile ilişkilendirilmiştir (16). Epileptiform deşarjlar dışında sürekli EEG üzerindeki spektral frekans değişiklikleri de (alfa variabilitesinde azalma, bölgesel spektrogramlarda veya ham EEG'de tanımlanan yeni odak yavaşlaması, vb.) gecikmiş serebral iskemi açısından bilgi verici olabilmektedir (7,17,18).

Ensefalopati ve EEG

Bilinç bozukluğu olan hastalar için EEG, kritik hastalarda deliryum ve bilinç bozukluklarını teşhis etme, izleme ve koma iyileşmesini öngörme amacıyla kullanılabilir. EEG klinik korelasyonu ayırıcı tanıyı daraltarak klinisyene yardımcı olur.

Deliryumun derinliği ve şiddeti EEG yavaşlamasıyla ile ilişkilidir. Deliryum varlığıyla en güçlü ilişkili olan EEG bulgusu jeneralize teta veya delta yavaşlaması olarak bildirilmiştir. EEG ayrıca, locked in durumundaki hastaları, korunmuş göz hareketleri olmasa bile ayırt etmede faydalı olabilir (7).

Hepatik ensefelopatide EEG'de temel aktivitede yavaşlama, erken dönemde normal temel aktiviteye karışan önce teta sonra delta yavaş dalgalar görülür. Trifazik dalgalar hepatik ensefelopati için spesifik değil destekleyicidir. Koma derinleştikçe trifazik dalganın yerini delta yavaş dalgalar ve elektroserebral sessizlik alır. Sıklıkla orta ve yüksek amplitüdlü düşük frekanslı jeneralize paroksismal yavaş dalgalar saptanır. Üremik ensefelopatide EEG de temel aktivite yavaşlar, alfa aktivitesine 5-7 Hz teta yavaş dalgalar katılır. Paroksismal delta frekansında jeneralize yavaş dalgalar izlenebilir. Trifazik dalgalar özellikle ağır azotemi ve dekompanse kronik böbrek yetmezliğinde görülür. Klinik komaya doğru ilerledikçe EEG yavaşlaması artar ve artan serum kreatinini ile körele şekilde EEG'deki yavaşlama görülür. EEG'de epileptiform anomali görülmesi nadirdir. Hipoglisemide benzer şekilde EEG'de önce tetalar belirirken, stupor halinde delta aktivitesi baskın hale gelir (19).

Metabolik süreçlerde ensefalopatinin önemli bir taklitçisi olan NKSE'yi belirlemek de önemlidir. NKSE hipertiroidizm, hiperhipoglisemi, hiponatremi ve hipokalsemide görülebilirken, hipotiroidizm, hiper-hipokortizolizm, hiperkalsemi veya hipomagnezemide görülmesi beklenmez (20).

Beyin Ölümü ve EEG

Her ne kadar EEG beyin ölümü tanı sürecini desteklemek açısından bir test olarak literatürde bildirilmiş ve sıklıkla kullanılmış olsa da hassasiyet ve duyarlılık ile ilgili sorunları nedeniyle rutinde kullanımı çok önerilmemektedir. Ancak bu endikasyon için kullanılacak ise belirli teknik gerekliliklere uymak gereklidir.

Elektroserebral sessizlik tespiti için genellikle 30 dakika boyunca bir EEG kaydı yapılır. Elektrotlar arasında en az 10 cm mesafe ve en az sekiz kafa derisi elektrotunun kullanılması önerilmektedir. American Encephalographic Society yönergelerine göre, 30 dakika boyunca 2 μV'den fazla kortikal aktivite yokluğu ile elektroserebral sessizlik doğrulanır (21).Beyin ölümü kriterlerini karşılayan bazı hastalarda minimal elektriksel aktivite görülebileceğinden ve beyin sapı işlevi bozulmamış komadaki hastalarda EEG düz görünebileceği için, EEG beyin ölümünü belgelemek için tamamen güvenilir doğrulayıcı bir test değildir. EEG dalgalarının,

kafa derisindeki motor ünitelerinden kaynaklı elektromiyografik artefaktlarla kontamine olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Elektroserebral inaktiviteye geçici olarak sebep olabilecek diğer bazı durumlar arasında; hipotermi, barbutüratlar, dizepam gibi SSS depresan ilaçların aşırı kullanımı, metabolik nedenler (asid baz dengesi bozukluğu), şok ve düşük perfüzyon basıncı sayılabilir (22).

Sekonder Beyin Hasarının Tespiti ve Tahmini İçin EEG

Rutin uygulamada sık olarak her zaman kullanılmasa da, çeşitli süreçlerin prognostifikasyonunda yoğun bakımda elde edilen EEG rol gösterici olabilir. SAK hastalarında, periyodik deşarjların, beyin dokusu oksijenasyonundaki azalmalarla bölgesel ve zamansal olarak frekansa bağlı bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. Bir çalışmada beyin dokusu oksijenasyonunun medyan kısmi basıncı, periyodik deşarjlar olmadan 23 mm Hg iken periyodik deşarjlar 2.0 Hz'ye ulaştığında 16 mm Hg, deşarjlar 2.5 Hz'ye ulaştığında ise 14 mm Hg olarak saptanmıştır (16). Başka bir çalışmada non-travmatik subaraknoid kanama grubunda yeni veya kötüleşen epileptiform aktivitenin ortaya çıkması (lateralize ritmik delta aktivitesi, jeneralize periyodik deşarjlar veya lateralize periyodik deşarjlar) hem kanda hem de BOS'ta inflamatuar belirteçler ile ilişkilendirilmiştir (23). Travmatik beyin hasarında ise yüksek laktat/piruvat oranı, nöbetler veya periyodik deşarjlarla ilişkilidir (24). İntraserebral kanamada, elektrografik nöbetler, orta hat kaymasında 2,7 mm'lik bir artışla ilişkilendirilmiştir (25). Akut beyin hasarında migrendekine benzer kortikal yayılan depolarizasyonları da görülebilir. EEG dalgaları yavaş yayılır ve tipik olarak, nöbet aktivitesinden daha büyük bir genliğe sahiptir (7).

MULTİMODAL NÖROMONİTÖRİZASYON

Nöromonitörizasyon özellikle nörokritik hasta grubunda hayati öneme sahiptir. Bu hastalar dinamik süreçlerin değişkenliği ve olası komplikasyonları önlemek ve hastayı en doğru zamanda en doğru tedaviyle yönetmek amacıyla yakından izlenmelidir. Sık nörolojik muayenenin önemi tartışılmaz ancak gelişen teknoloji ve monitörizasyon tekniklerini günlük kullanımımıza almak hasta yararına olacaktır. Uluslararası Multidisipliner Konsensüs Konferansı (International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care (2014)'ında sık hasta başı muayenelerinin sekonder beyin hasarını önlemek için yeterli olmadığı belirtilmiştir. Multimodal izlemenin yeni nesil bilişim araçlarıyla entegrasyonunun, tek başına seri klinik muayenelerin konservatif yönetimine kıyasla değerlendirmelerimizi önemli ölçüde artıracağı düşünülmektedir (5). Multimodal izlem, primer nörolojik hasarlanma sonucu gelişebilecek dinamik ve fizyolojik değişiklikleri izlemek için birden fazla cihazdan gelen verilerin entegrasyonu olarak tanımlanabilir. Multimodal izlemin amacı, sekonder beyin hasarına yol açan değişikliklerin tespiti ve gecikmiş serebral iskemi, bilişsel bozulma ve motor defisit gibi komplikasyonların önlemeye yönelik terapötik stratejiler geliştirmektir (26).

Nörokritik yoğun bakımda kullanılan nöromonitorizayon teknolojileri kafa içi basınç (ICP), beyin oksijenlenmesi ve serebral kan akımı (CBF), juguler venöz oksimetri izlenmesi ve mikrodiyaliz teknikleri olarak sıralanabilir. Özellikle altın standart olarak intrakraniyal basınç ölçen cihazların invaziv olması, parenkim ve duraya sensör yerleştirmenin getireceği kanama, enfeksiyon, tekrarlayan operasyon riskleri nedeniyle non invaziv yöntemlere olan ihtiyaç bu alanda yeni teknolojilerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Ayrıca invaziv yöntemlerin pahalı olması, kolayca değiştirilememesi, sıklıkla prob konumu için görüntüleme gerekliliği, beyin cerrahına ihtiyaç olması da göz önünde bulundurulması gereken konular arasındadır.

Noninvaziv nöromonitörizasyon günümüzde invaziv yöntemlerin yerini tamamen alamaz, ancak klinisyeni yönlendirmek ve invaziv cihazların kullanımını sınırlamak, multimodal izlemeye tamamlayıcı olarak kullanılma gibi potansiyellere sahiptir. Non invaziv olmaları yanında, cihazların hasta başına taşınabilirliği ve nispeten düşük maliyet bu yöntemlerin avantajları arasında sayılabilir. Buna karşın kranium ve beyin anatomisi gereği non invaziv nöromonitörizasyonun uygulanmasında bazı klinik zorluklar mevcuttur. Kranium özellikle ultrasonografik görüntülemede önemli bir engel teşkil etmektedir. Kullanıcı bağımlılığı, yoğun bakımdaki diğer cihazlardan ve gürültüden etkilenim vb. durumlar da ilave dezavantajlar olarak sayılabilir.

Nörokritik Bakımda Multimodalite İzlemeye İlişkin Uluslararası Multidisipliner Konsensüs Konferansı'nın önerileri tablo 3'de özetlenmiştir (5).

Tablo 3. Nörokritik Bakımda Multimodalite İzlemeye İlişkin Uluslararası Multidisipliner Konsensüs Konferansı'nın önerileri (1)

Klinik ve/veya görüntüleme özelliklerine göre kafa içi basınç artışı riski taşıyan hastalarda protokole dayalı bakımın bir parçası olarak ICP ve CPP izlemesi önerilir. (Güçlü öneri, orta düzeyde kanıt kalitesi.)
Doğruluğu ve güvenilirliği sağlamak için yapılandırılmış bir protokol kullanarak dalga formu kalitesi dahil olmak üzere ICP ve CPP'nin sürekli değerlendirilmesi ve izlenmesi önerilir. Anlık ICP değerlerinin, CPP ve klinik değerlendirme bağlamında yorumlanması gerekmektedir. (Güçlü öneri, yüksek kalitede kanıt.)
Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası anjiyografik vazospazmı öngörmek için TCD veya TCCS izlemi önerilmektedir.(Güçlü öneri, yüksek kalitede kanıt.).
TCD veya TCCS eğilimlerinin, anevrizmal SAK sonrası vazospazma bağlı gecikmiş iskemik nörolojik defisitleri öngörmede yardımcı olabilir. (Zayıf öneri, orta kalitede kanıt.).
Anevrizmal SAK sonrası anjiyografik olarak kanıtlanmış vazospazm tespitinde TCCS TCD'den üstündür. (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi.).
TCD veya TCCS monitörizasyonu travmatik SAK sonrası vazospazmı öngörmede yardımcı olabilir. (Zayıf öneri, çok düşük kanıt kalitesi.).
Vazospazmla ilişkili iskemik hasarın tanımlanması için duyarlılığı artırmak için Lindegaard oranlarını veya bi-hemisferik orta serebral arter ortalama hızlarının karşılaştırmalarını kullanan bir TCD tarama paradigmasının kullanılması önerilir. (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi)

Kafa İçi Basınç Monitörleri

Kafa içi basınç monitorizasyonu, klinik veya görüntüleme özelliklerine dayalı olarak yüksek ICP riski altında olan akut beyin hasarı olan hastalar için önerilmektedir (5). Ventrikülostomi altın standart ICP monitörü olup önemli bir avantajı, diğer ICP monitörleri gibi kaymaya maruz kalmaması ve yerinin yeniden ayarlanabilmesidir. Ayrıca hidrosefali durumda terapötiktir. Bir diğer yöntem ise sadece ICP ve serebral perfuzyon basıncı (CPP) izlemesine ihtiyaç duyan ve hidrosefali gelişme riski olmayan hastalarda kullanılan intraparankimal monitörlerdir (26). Subdural, subaraknoid ve epidural ICP monitörleri, günlük sapmalara maruz kalmaları ve ICP ölçümleri daha az doğru oldukları için daha az tavsiye edilmektedir (26).

2014 Konsensüs önerileri, klinik ve/veya görüntüleme özelliklerine göre kafa içi basınç artışı riski taşıyan hastalarda protokole dayalı bakımın bir parçası olarak ICP ve CPP izlenmesi önermektedir. (Güçlü öneri, orta düzeyde kanıt kalitesi.) Tıbbi ve cerrahi müdahalelere rehberlik etmek ve yaşamı tehdit eden olası her-

niasyonu tespit etmek için ICP ve CPP monitörizasyonunun kullanılması da diğer bir endikasyondur; bununla birlikte, literatür temelinde ICP'nin eşik değeri belirsiz olduğu belirtilmiştir (Güçlü öneri, yüksek kalitede kanıt). İntrakraniyal hipertansiyonu tanımlayan eşik değerin daha düşük ve daha yüksek eşikler tanımlansa da genel olarak 20-25 mmHg'den büyük olduğu kabul edilir (26). Bu önerilerde hem parankimal ICP monitörleri hem de eksternal ventriküler kateterler (EVD) güvenilir ve doğru veriler sağladıkları için ICP'yi ölçmek için önerilen cihazlar olarak vurgulanmıştır. Hidrosefali varlığında, parankimal monitörizasyon yerine güvenli ve pratik bir alternatif EVD olarak öne çıkarılmıştır. (Güçlü öneri, yüksek kalitede kanıt) (5).

Noninvaziv Kafa İçi Basınç Monitörleri

ICP izlemi için kullanılabilecek non-invazif yöntemler; transkraniyal Doppler'e dayalı izlem, optik sinire dayalı kafa içi basınç monitörleri, elektroensefalografi yöntemleri, uyarılmış potansiyeller, yakın kızılötesi spektroskopi (NIRS), bispektral indeks (BIS) ve pupillometri olarak sıralanabilir.

Transkraniyal Doppler (TCD)

Doppler ultrasonografi, intrakranial ve ekstrakranial arterlerdeki kan akışının hızını ve pulsatilitesini ölçmek için kullanılan ultrasonografik bir tekniktir. Ekstrakraniyal internal karotid, common karotid, eksternal karotis ve vertebral arterler dupleks ultrasonografi (B-mode görüntüsünün ve Doppler dalga formunun eşzamanlı sunumu) ile değerlendirilebilir. Orta serebral, anterior serebral, posterior serebral, oftalmik, intrakraniyal vertebral ve baziler arterler, transkraniyal Doppler (TCD) veya transkraniyal renk kodlu dupleks sonografi (TCCS) ile araştırılabilir (27).

Doppler etkisi, dalganın kaynağı ile gözlemci arasında rölatif bir hareket varlığında yansıyan dalgaların frekansında görülen değişikliktir. Frekans kayması (ΔF), dokudaki (C) ultrason iletim hızına, yansıtıcının (kan)(V) göreli hızlarına ve kaynağın frekansına (Fo) göre hesaplanmakta olup formülü ΔF = 2VFo/C'dir. Frekans kayması klinikte kan akım hızının belirlenmesi amacıyla kullanılır (28). Dupleks görüntüleme, Doppler ile B-modu görüntülemeyi birleştirerek numune hacminin damara tam olarak yerleştirilmesini sağlar (28). Transkraniyal renk kodlu dupleks sonografi (TCCS) incelemesinde, parankimal ve vasküler yapılardaki kan akışı renk kodlu olarak görüntülemektedir. TCCS; TCD'ye kıyasla insonasyon açısı hatalarını azaltan bir görüntülemedir (29). Kafa içi damarların yeterli transkraniyal insonasyonu için genellikle kristalleri 2 MHz veya altında çalışan ultrason probları kullanılmaktadır.

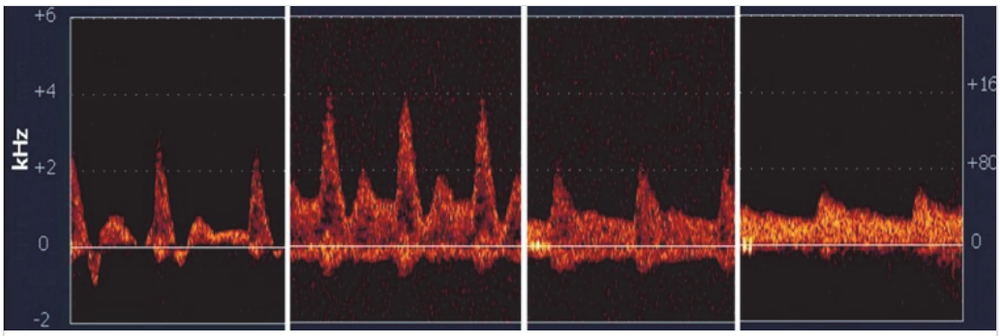
Geleneksel TCD modalitesinde, tranduser seçilen insonasyon penceresinin üzerine yerleştirilir. Belirli derinliklerde kör bir şekilde Doppler sinyalleri elde edilir. Yeni cihazlarda, akımların daha kolay algılanmasını sağlayan renkli M-modu özelliği mevcuttur. Transduserin zigomatik arkın üzerine ve kulağın tragusunun hemen önüne ve biraz yukarısına pterion noktasına yerleştirilmesiyle bulunan pencere transtemporal penceredir. TCD çalışması 50 mm derinlikte başlatılmaktadır ve burada MCA'nın ana segmentine veya M1'ine karşılık gelen alandan proba yaklaşan bir akım kaydetmesi beklenir. Daha sonra inceleme alanı 65 mm derinliğe kadar ilerletildiğinde, iki yönlü bir akış kaydedilir. Bu ICA'nın MCA ve ACA'ya ayrımına karşılık gelmektedir. Bu noktada, transduserin hafifçe sefala ve anteriora yönlendirilmesiyle, genellikle akışı probtan uzaklaşan ACA'nın ilk segmenti veya A1'i bulunur. Derinliği değiştirmeden ve hafifçe kaudal açıyla ICA ayrımına geri döndürerek, transdusere doğru hareket eden karotis sifonunun akımını kaydetmek mümkün olmaktadır. ICA dallanmasını başlangıç noktası olarak kullanarak ve probu 70 mm derinlikte hafifçe posteriora ve kaudal olarak yönlendirme sonucu PCA'nın ilk segmentinin veya P1'in proba doğru akımı ortaya çıkartılır. Bu noktadan, 80 mm'de, PCA'nın ikinci segmenti veya P2'si, akış sinyalleri dönüştürücüden uzaklaşarak kaydedilmektedir (30). Hastaların yaklaşık %20 sinde transtemporal yaklaşım mümkün değildir. Transorbital pencere kullanılarak anterior sirkülasyon kısmen karotis sifonunun 80 mm derinlikte değerlendirilebilir. 40 mm derinlikte ise oftalmik arter bulunur ve akış tipik olarak transdusere doğrudur.

Transforaminal pencerede hasta, boyun fleksiyonda ve çene göğse değecek şekilde pozisyon verilirken tranduser orta hatta oksipital çıkıntının altına yerleştirilir ve buruna doğru yönlendirilir. Ölçüm kafa içi vertebral arterlerden herhangi birine karşılık gelen tranduserden uzaklaşan bir akış bulmak için probu hafifçe açılandırarak 55 mm derinlikte başlanıp 120 mm'ye kadar artırarak, transduserden uzağa yönlenen baziler arterin akışı kaydedilebilir (30). Transservikal pencerede, prob mandibula açısının altına, sternokleidomastoid kasın medialine yerleştirilir. Distal ekstrakraniyal ICA'ya karşılık gelen düşük dirençli bir akış elde etmek için 40-50 mm derinlikte görüntüleme yapılır. Burada dikkat edilmesi gereken bir nokta ICA'nın düşük dirençli hız profilinin, keskin bir sistolik yukarı vuruşa ve erken bir diyastolik çentiğe sahip olan eksternal karotid arterin (ECA) yüksek dirençli akışı ile karıştırılmamasıdır (30).

TCCS, genel ultrason ile aynı ekipman ve transtorasik ekokardiyografi ile aynı dönüştürücü kullanılarak yapılır. TCD ile aynı pencereleri kullanır. TCD'deki hemodinamik tanıya ek olarak, intrakraniyal yapıların iki boyutlu görüntülenmesini ve ilgili damar sisteminin renkli Doppler tasvirini sağlamaktadır. Bu sayede arterlerin daha hızlı ve daha kolay bulunmasını ve daha doğru akış hızları sağlayan insonayon açısını düzelme avantajına sahiptir (30). TCCS'de, transtemporal pencere ilk ve ana penceredir. Bu pencerede mezensefalik, diensefalik ve ventriküler düzlem olmak üzere üç ana düzlem görüntülenir. Mezensefalik düzlem, hiperekoik bazal sisternlerle çevrili merkezi hipoekoik kelebek şeklindeki serebral pedinküller ile karakterizedir. Diensefalik düzlem üçüncü ventriküle karşılık gelen merkezi iki hiperekoik çizgi, üçüncü ventrikülün her iki yanındaki hipoekoik talamus ve hiperekoik pineal bez şeklinde görüntülenir. Willis poligonunıun bu düzlemlerde bulunması nedeniyle mezensefalik ve diensefalik düzlemler vasküler tanı için yaygın olarak kullanılmaktadır. Transforaminal pencerede, foramen magnuma karşılık gelen merkezi bir hipoekoik yapı görüntülenir. Renkli Dopplerde, vertebral arterlerin intrakraniyal segmentine ve baziler artere karşılık gelen, mavi kodlu ters çevrilmiş bir v harfi şeklinde görülür. Transorbital pencere ekojenik retrobulbar alanı göstermektedir. Renkli Doppler'de, yaklaşık 40 mm derinlikte oftalmik arter ve optik sinir, 80 mm derinlikte karotis sifonu TCD'deki gibi görüntülenebilir (30).

TCD taşınabilir olması, düşük maliyeti, tekararlanabilirliği, anlık bilgi sağlaması yönünden avantajlı bir tetkiktir. Operatör içi değişkenlik, ciddi eğitim gerekliliği, düşük uzaysal çözünürlük, sürekli kayıt için prob sabitlemenin güçlüğü, hastaların yaklaşık %20 sinde temporal pencerenin yetersiz olması dezavantajları arasında sayılabilir (29).

TCD'nin yoğun bakımdaki en önemli kullanım alanlarından biri intrakraniyal hipertansiyonu olan hastalarda değerlendirme amaçlı kullanılmasıdır (31,32). TCD ayrıca beyin ölümü tanısının doğrulanmasında yardımcı test olarak kullanılmaktadır. Kafa içi basınç artışında, end diastolik akım hızının (EDV) azalması, pulsatilite ve rezistans indekslerinin artması ile trans-sistolik zamanın kısalması şeklinde tipik TCD dalga formu değişiklikleri görülmektedir (Şekil 2). Ayrıca spektrum kontur detaylarının kaybı görülmektedir. Venöz TCD'de intrakranial venlerde akım hızı ve pulsatilitenin artışı erken bulgular arsındadır. Transorbital sonografide santral retinal arter akım hızındaki azalma da önemli bir bulgudur (33).



Şekil 2. TCD ile kafa içi basınç artışı değerlendirilmesi. Örnekte hidrosefali nedenli KİBAS gelişen bir hastada 55 mm derinlikte sol orta serebral artere ait seri TCD incelemeleri gösterilmektedir. Soldan sağa: KİBAS esnasında EDV'nin azaldığı, pulsatile indeksinin arttığı dalga formları, ekstraventriküler drenaj sonrası kafa içi basıncının normal düzeylere inmesi ile normal bir sistolo-diastolik oranın gözlendiği ve pik sistolik hızların azaldığı dalga formlarına dönüşmektedir. (Görüntüler Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'nun kişisel arşivinden alınmıştır)

Kafa içi basınç artışının önemli bulgularından biri pulsatilite indeksinin artışıdır. Pulsatilite indeksi (Pİ) kardiyak siklus boyunca kan akım hızı değişikliklerini ifade eden PSV'nin EDV'den farkının Vmean'a oranıdır. Pulsatilite indeksi (Pİ) belirli bir süpürme zamanı boyunca Gosling formulünü (PSV-EDV /Vmean) maksimum ve minimun akım hızlarına uygulayarak hesaplamaktadır.(30) Pulsatilite indeksinin normal değeri orta serebral arter için 0,6 ile 1,1 arasındadır. Sağ sol taraf farkı MCA için %20, posterior serebral arter (PCA) için %24 ve anterior serebral arter (ACA) için %30'dan daha azdır. İntrakranial arterler arasında pulsatilitenin, farklı günlerde veya gün içi farklı olması beklenmez. Pİ yaş ile artarken cinsiyet ile değişmez; Pİ'nin 1,2'den fazla olması durumunda atmış olduğu söylenebilir (33). Bradikardi, aort yetmezliği, hipokapni durumunda Pİ artar. Konjestif kalp yetmezliği, taşikardi ve hiperkapnide ise Pİ azalır.

Pulsatilite indeksi ile periferik vasküler rezistans arasında pozitif korelasyon mevcut olduğu söylenebilir. Pİ artışında distal vasküler yatakta rezistans artışı olmaktadır. Serebral dolaşım, periferik dolaşımdan farklı özellikler taşımaktadır. CCP'nin pik sistolik kan basıncı, PCO2 ve kalp hızı ile değişmesi, Pİ'nin kan basıncı dalgalanmalarından etkilenmesi nedeniyle TCD ile kafa içi basıncı ve serebral perfuzyon basıncını rakamsal olarak hesaplamak mümkün değildir. Pulsatilite indeksi, KİB ile doğru orantılı, serebral perfüzyon basıncı (SPB) ile ters orantılı olarak değişmektedir. Pİ ayrıca İV noradrenalin gibi vazoaktif ilaçlar, ateş ve hipertansiyon, sepsis, anemi, taşikardi durumunda artmaktadır (33).

Sonuç olarak hastanın takibindeki Pİ değerlerinin ve patern değişikliklerinin oldukça yol gösterici olduğunu belirtmek gerekir. BOS basınç azalması ile Pİ değerinde azalma hasta takibinde önemli bilgiler vermektedir. Bu nedenle, Pİ veya doğrudan Doppler dalga formu değişikliklerinin KİBAS hastalarının monitörize edilmesi, hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi konusunda klinisyene katkı sağlamaktadır (33).

Kafa içi basıncı ile intrakranial venöz basınç arasındaki ilişkiden dolayı, serebral venöz akım hızlarında oluşan yükselmenin, KİBAS'ın erken döneminde tanısal değeri olabileceği düşünülmektedir. Akımın pulsatilitesinin artışı (arterializasyon), pik sistolik akım hızının sinus rektus ve transvers sinuste 30 cm/s, diğer sinus ve venlerde 20 cm/sn'i geçmesi KİBAS için anlamlıdır (33). Kafa travması ve SAK olgularında venöz akım hızlarında meydana gelen değişikliklerin prognozu ön görmede klinisyene yardımcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. İntrakranial venlerin varyasyonunun fazla olması ve KİBAS'ta venöz ultrason deneyimi ihtiyacı tekniğin dezavantajları arasında sayılabilir (33).

Beyin ölümü, TCD'nin serebral dolaşımın durduğunu tespit etme yeteneği nedeniyle, TCD'nin destekleyici test olarak kullanıldığı klinik bir tanıdır. Artmış kafa içi basınç, pulsatilitenin artmasına neden olur, bunu diyastolik akışın azalması, ortadan kalkması ve tersine dönmesi izler. Ardından yankılanan bir akış paterni ortaya çıkar. TCD ile beyin ölümünde tam serebral dolaşım durduğu doğrulanabilmektedir (27). TCD, Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından serebral dolaşım durması/beyin ölümünü belirlemek için Sınıf A, Düzey II kanıt olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (34).

Beyin ölümü tanısının konmasında destekleyici test olarak TCD, ulaşılabilirlik, hasta başı uygulanabilmesi, noninvaziv olaması nedeniyle TCD sonik pencerenin yeterli olduğu hastalarda tercih edilmektedir. Beyin ölümü tanısı için TCD'de doğrulayıcı sonogram paternleri olan osilatuar akım ve sistolik dikenlerin her iki karotis tepe ve baziler arterde kaydedilmesi gerekmektedir. Yarım saat sonra tekrarlanan testte bu bulguların tespit edilmesi gerekmektedir (33).

İskemik inmede TCD intrakraniyal stenozları, distal embolileri ve kollateral akışı tanımlamak için de kullanılmaktadır. TCD ayrıca ekstrakraniyal veya intrakraniyal steno-oklüzif lezyonların hemodinamik önemini belirlemeye, trombolitik tedavi sırasında rekanalizasyonu gerçek zamanlı olarak izlemeye, inme patojenik mekanizmayı belirlemeye de yardımcı olur (27). Rekanlizasyon takibi zarfında hızlı arteriyel rekanalizasyon, daha iyi kısa vadeli iyileşme ile ilişkiliyken, yavaş akım iyileşmesi ve azalmış 'The thrombolysis in brain ischemia' (TIBI) akış sinyalleri, mekanik trombektomi gibi daha ileri reperfüzyon tedavilerine ihtiyaç olduğunu gösteren prognostik işaretlerdendir (27). Akut iskemik inme veya geçici iskemik atakları olan hastalarda TCD izlemesi sırasında mikroembolik sinyal monitorizasyonu rekürrens riski tahmini ve embolik mekanizmayı tanımlama amacıyla kullanılabilir (27). Ayrıca TCD perioperatif emboli, tromboz, hipo ve hiperperfüzyonu saptamak için endovasküler stentleme, karotis endarterektomi ve kalp cerrahisinin izlenmesi endikasyonlarında da kullanılabilmektedir (31).

Transkraniyal Doppler (TCD) ultrasonografi subaraknoid kanama (SAK) sonrası serebral vazospazm takibinde de kullanılabilir. TCD, vazospazm bölgesinde artan kan hızı saptayarak vazospazmın şiddetini tahmin edebilmektedir. Bu amaçla vazospazm gelişmeden elde edilecek bazal TCD ölçümleri kritiktir. Hasta 7-10 gün boyunca veya vazospazm düzelene kadar her gün veya gün aşırı izlenir. MCA ve ipsilateral ekstrakraniyal ICA'daki hızı kaydederek, ortalama akış hızları (MCA/ICA) arasındaki bir Lindegaard oranı hesaplanır; Lindegaard oranı 6'dan büyük ise spazmı göstermektedir. Ayrıca hızlı günlük ortalama akış hızı artışı (%20'den fazla veya 65 cm/s'den fazla) ve MCA ortalama akış hızının 180

cm/s'den fazla erken ortaya çıkması gibi ikincil bulgular, olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (27). TCD ile şiddetli vazospazmın erken tanınması, hipertansiyon-övolemi ile veya invaziv olarak balon anjiyoplasti veya intraarteriyel vazodilatörler ile acil tedavisine imkan sağlayabilir (27). TCD kullanılarak hemodinamik değişiklikler tespit edilirken, yanlış yorumlamayı önlemek için TCD'yi klinik, ICP değerleri ve diğer görüntüleme verileriyle ilişkilendirmek önemlidir (30).

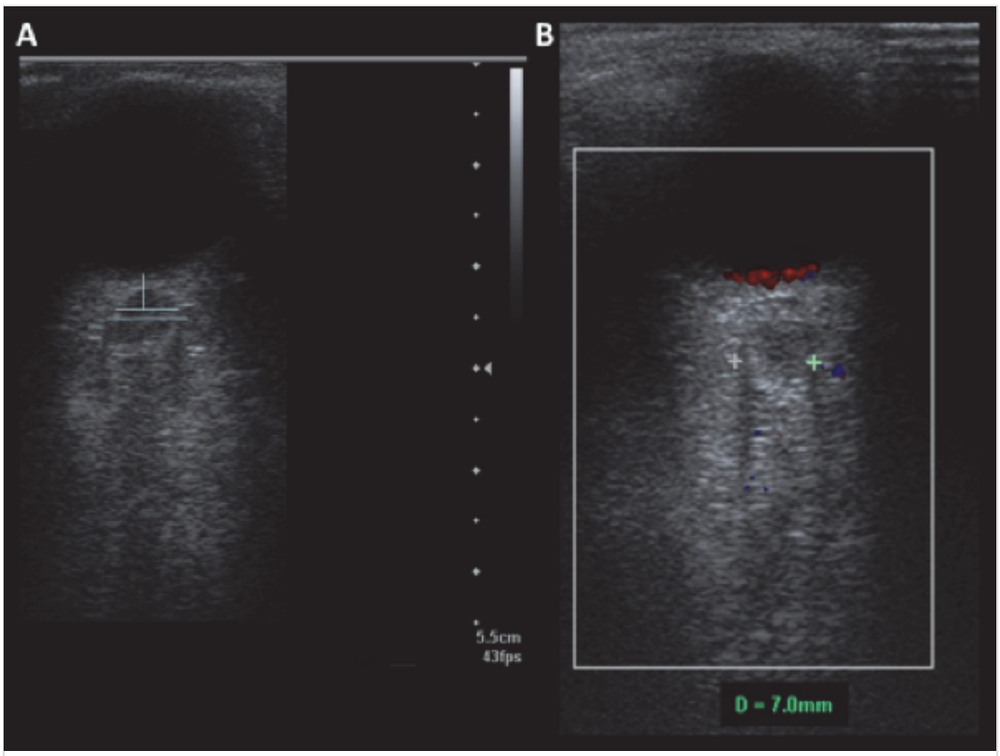
TCCS, intrakraniyal hematomları, epidural ve subdural hematomları, orta hat kaymasını, hidrosefali, beyin tümörlerini, serebral anevrizmaları ve arteriyovenöz malformasyonları saptamada yardımcı olabilir (30). Transtemporal B-mod sonografi ile diensefalik aksial planda 3. ventrikül ve her iki lateral ventrikül frontal horn (LVFH) oblik çapı ölçülebilir. LVFH çapının 20-mm'den büyük olması ventrikülomegali anlamına gelir. 3. ventrikül çapının 10 mm-'den büyük saptanması yine ventrikülomegali ile uyumludur. Normalde ultraasonografik olarak görüntülenemeyen lateral ventrikül oksipital hornlarının vizüalize edilmesi de hidrosefali bulgusudur (33). Transkranial ultrasonografi ile orta-hat şiftinin ölçümü, lateral ve üçüncü ventrikül çap ölçümü yapılabilir. B-mod ultrasonografi ile 3. ventrikülün orta hatta yer değiştirme miktarının ölçülmesi ile orta hat şifti belirlenebilir (33).

Orbital Sonografi

Optik sinir kılıfı çapının sonografik ölçümü (ONSD), intrakraniyal hipertansiyonu (ICP) tahmin etmek için kullanılan, non-invaziv bir yöntemdir. Optik sinirin kılıfı, subaraknoid boşlukta az miktarda BOS'u sınırlayan dura, araknoid ve pia materden oluşmaktadır. Optik siniri çevreleyen intraorbital subaraknoid boşluk, intrakraniyal subaraknoid boşluk ile aynı basınç değişikliklerine maruz kalmaktadır. Bu da klinik kullanımda non-invaziv basınç ölçümü için optik sinir ultrasonografisinin kullanımına olanak sağlamaktadır. Optik sinirin subaraknoid boşluk ile BOS boşlukları ile ilişkisi olduğundan, ICP'nin artması ONSD'yi değiştirebilir. Optik sinir çap ölçümü intrakraniyal kanama ve iskemik inme, menenjit ve ensefalit ve idiyopatik intrakraniyal hipertansiyonda intrakranaial basınç artışının ölçümü için kullanılabilir (35).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi standart nörogörüntüleme araçları ile karşılaştırıldığında, ONSD düşük maliyet, kısa inceleme süreleri, iyi tekrarlanabilirlik ve yatak başında kullanılabilirlik, non-invaziv ve basit bir tetkik olması gibi özellikleri ile yoğun bakım hastalarında avantajlı bir tetkik olarak gözükmektedir (35).

Orbital sonografi göz küresi üzerinden 7,5-9 MHz lineer transduser ile B-modda gerçekleştirilmekte ve USG ile optik sinir görüntülenmektedir (33). Çap ölçümünün optik diskin 3-mm arkasında yapılması önerilmektedir. Kafa içi basınç değerlendirmesi açısından optik sinir kılıf çapı (OSKÇ) ölçülmektedir. Normal OSKÇ 3,6±0,63 mm olup 5mm üst sınır olarak bildirilmiştir (36). OSKÇ değerinin KİB ile korelasyonu yüksektir (33). (Şekil 3)



Şekil 3. Optik sinir kılıf çapının sonografik ölçümü. A. Ölçüm göz küresi ve optik sinir bileşiminin 3 mm posteriorundan yapılmaktadır. Optik sinirin etrafındaki ekolüsen sınırların dışından yapılan ölçüm kılıfın dura içerindeki kısmına karşılık gelmektedir. B. Kafa içi basınç artışı olan bir hastada 7 mm olarak ölçülen bir optik sinir kılıf çapı örneği (Görüntüler Prof. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'nun kişisel arşivinden alınmıştır)

Serebral Mikrodiyaliz

1990'larda tanıtılan mikrodiyaliz, metabolik parametrelerin ölçülmesi yoluyla beyin parankim fizyolojisinin analizine yarayan bir yöntemdir. Yatak başında uygulanabilecek bir tekniktir. Klinik uygulamada, yarı geçirgen bir zar ucunda birleşen bir giriş ve çıkıştan oluşan bir kateterin dokuya implantasyonu sonrası, BOS'a benzer bir perfüzat solüsyonunun geçirilmesiyle elde edilen diyalizatın örneklenmesinde; glukoz, glutamat, laktat ve piruvat gibi metabolik belirteçler analiz edilir. Amaç lezyonun yakın çevresi ikincil hasar için risk altındaki bölgeden ölçüm yapmak ve beyin dokusu biyokimyasını yatak başı izlemektir. Küçük kalibreli bir kateter girişimi gerektiren mikrodiyaliz, uygulaması göreceli güvenlik avantajına sahiptir, ancak numunelerin alınması ve hasta başı analizinin gerçekleştirilmesi, klinisyenin önemli bir zaman ayırmasını gerektiği anlamına gelmektedir (26).

2014 Konsensüs önerileri; serebral iskemi, hipoksi, enerji yetmezliği ve glukoz yoksunluğu olan veya riski olan hastalarda serebral mikrodiyaliz ile izlem önermekte, mikrodiyaliz probunun yerinin tanıya, beyin lezyonlarının tipine ve konumuna ve teknik fizibiliteye bağlı olmasını önermektedir. (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi.) Sürekli olarak düşük beyin glukozu ve/veya yüksek laktat/piruvat oranı, mortalite ve olumsuz sonucun güçlü bir göstergesi olsa da, serebral mikrodiyalizin sadece prognostik belirleme için klinik göstergeler ve diğer izleme modaliteleri ile birlikte kullanılmalıdır. (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi.) Transfüzyon, terapötik hipotermi, hipokapni ve hiperoksi gibi tıbbi tedavilerin titrasyonuna yardımcı olmak için serebral mikrodiyaliz monitorizasyonu düşünülebilir. (Zayıf öneri, düşük kanıt kalitesi.)Sistemik glukoz kontrolü ve gecikmiş serebral iskeminin tedavisi gibi tıbbi tedavilerin titrasyonuna yardımcı olmak için de serebral mikrodiyaliz kullanılabilmektedir. (Zayıf öneri, orta kalitede kanıt) (5).

Beyin Dokusu Oksijenasyon Monitorizasyonu

Beyin dokusu oksijenasyonunun sürekli değerlendirmeye ve tedaviyi yönlendirmeye yönelik geliştirilen izleme teknolojisi, implante edilen beyin dokusu oksijen gerilimi (Pbt-O_2) sensörüyle yapılmaktadır. Pbt-O_2 normal değerleri, probun derinliğine ve primer hasar alanına yakınlığına bağlıdır. Implantasyon sonrası, BBT ile yerleşimin doğrulanması önemlidir (26). Perfüzyonu yansıttığı gibi serebral kan akımı, arteriyovenöz oksijen gerilimi ve doku oksijen ekstraksiyonu kombinasyonunu da yansıtır. Bu nedenle serebral perfüzyon basıncı (CPP), hemoglobin konsantrasyonu, oksijen doygunluğu, ateş, ajitasyon ve serebral vazospazm gibi pekçok faktör Pbt-O_2 'yi etkiler (26). Bu ölçüm yöntemi çoğunlukla, SAK ve TBI hastalarında çalışılmıştır. Azalmış Pbt-O_2 (20 mm Hg - 10 mm Hg arasında değişen eşiklerin altında) ile kötü sonlanım, düşük GKS ve mortalite arasında ilişki tanımlamıştır (37).

Bölgesel Serebral Akım Ölçümü

İnvaziv termal difüzyon akım ölçer (TDF) veya daha az yaygın olarak lazer Doppler akım ölçer (LDF) kullanılarak beynin tek bir küçük bölgesinde sürekli serebral akım monitörize edilebilir. Bu probların küçük görüş alanları ve nereye yerleştirileceklerinin belirsizliği gibi dezavantajları mevcuttur (5).

TDF kullanımın, ateş yüksekliği olan hastalarda güvenilirliği azalmaktadır. Termal difüzyon akış ölçer izlemesinin tahmin değerine veya kullanımına dayalı tedavi stratejilerine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Lazer Doppler akış ölçer doğrudan eritrosit akışını ölçmektedir. Cihazın ortam ışığı ve sıcaklığa duyarlılığı nedeniyle sınırlı araştırma için bir araç olmaya devam etmektedir (26).

Near-infrared Spektroskopi (NIRS)

Doku kandaki oksijen doygunluğu seviyesine bağlı olarak 700- 950 nm dalga boyu bandındaki ışığı farklı şekilde emer. Yansıyan ışığın zayıflamasını ölçmeye dayalı monitörler, periferik oksijen doygunluğunun ölçümünde uzun zamandır kullanılmaktadır (SaO_2). NIRS'ta bu teknoloji beyin parankim oksijenasyonu için uyarlanmış ve non invaziv sensörlerle ölçüm yapılmaktadır. Bu yöntemde uzamsal çözünürlük, ışık penetrasyonunun derinliği ile sınırlıdır. Ölçüm cilt tonu ve kafatası kalınlığından etkilenir. Cihazın çıktısına dayalı kararların hasta sonuçlarını iyileştirebileceğine dair kanıt yetersizliği klinik kullanımını sınırlamaktadır (26). NIRS in sistemik kan basıncı ve ICP monitörleri ile birlikte kullanıldığında serebral otoregülasyonu değerlendirmenin bir yöntemi olarak umut vaat ettiği düşünülmektedir (38).

Juguler Venöz Oksimetri

Juguler venöz oksimetri çoğunlukla TBI'lı hastalarda çalışılmıştır. Normal $SjvO_2$ düzeyleri %55 ile %75 arasındadır.İskemi için eşik ve müdahale için tetikleyici değer %55 in altında oksijen satürasyonudur. İnvaziv bir yöntem olması nedeniyle, enfeksiyon ve juguler ven trombozu gibi komplikasyonlarla ilişkilidir. Beyin oksijenasyonu izleminde, juguler venden indirekt ölçüm yerine Pbt-O_2 daha doğru sonuçlar vermektedir (5,26).

Uluslararası Multidisipliner Konsensüs Konferansı tarafından sürekli olarak düşük Pbt-O_2 veya tekrarlayan juguler venöz desatürasyon epizodları, mortalite ve olumsuz sonucun güçlü belirleyicileri olsa da, doğru prognoz için beyin oksijen monitörlerinin klinik göstergeler ve diğer izleme modaliteleriyle birlikte kullanılması önerilmektedir. (Güçlü öneri, düşük kanıt kalitesi) (5).

Multi Modal Serebral Otoregülasyon

Serebral perfuzyon basıncının istenen değerlerde tutulabilmesi için otoregülasyon kapasitesinin monitörize edilmesi yararlıdır. SPB hesabına ve monitorizasyonuna dayanan tedaviler ile Kİ-BAS tedavisinde avantaj sağlanabilir (33). Serebral otoregülasyon multimodal izleme teknolojisi, optimal MAP ve CPP'nin hesaplanmasının, klinisyenlerin CPP veya MAP hedeflerini kişiselleştirmesine ve potansiyel olarak bir hastanın sonuçlarını iyileştirmesine izin vermesi nedeniyle önemlidir.

Serebral kan akışı verileri invaziv olmayan (sürekli TCD, yakın kızılötesi spektroskopi ve ultrason etiketli yakın kızılötesi spektroskopi) veya invaziv (beyin dokusu oksijen monitörleri ve ICP monitörleri) yöntemlerden elde edilebilir. Elde edilen gerçek zamanlı veriler, belirlenmiş zaman frekansı korelasyonlarını hesaplayan ve bir otoregülasyon indeksi ile sonuçlanan bir bilgisayara yazılımına aktarılır (26).

Bu bağlamda kullanılan serebral otoregülasyon indeksleri, basınç reaktivite indeksi, CPP'ye dayalı ortalama hız indeksi ve otoregülatör reaktivite indeksidir. Basınç reaktivite indeksi 30 ardışık 10 saniyelik pencere kullanarak ICP ve MAP arasındaki bir korelasyondan türetilmiştir. CPP' ye dayalı ortalama hız indeksi, 30 ardışık 10 saniyelik pencere kullanılarak orta serebral arterden serebral kan akış hızı ile CPP arasındaki korelasyondan türetilmiştir. Otoregülatör reaktivite indeksi ise orta serebral arterden serebral kan akış hızı ile tilt table eğimi sırasındaki MAP arasında bir korelasyondan türetilmiştir (26).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut travmatik beyin hasarı, intraserebral kanama ve anevrizmal SAK hastaları yanı sıra diğer popülasyonlarda yatak başı optimal MAP veya optimal CPP'yi tanımlamak için bu teknolojiyi araştırılmıştır (26).Travmatik beyin hasarı olgularında basınç reaktivite indeksini kullanılarak ölçülen optimal seviyenin altındaki CPP'nin ölümcül sonuç insidansını ar–

tırdığını, aşırı yüksek CPP'nin ise artan ciddi sakatlık oranı ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (39). Buradan da anlaşılacağı gibi hipoperfüzyonun yanında, artan serebral ödem, intrakraniyal hipertansiyon ve hiperperfüzyonun da önlenmesi önemlidir. Serebral otoregülasyon indeksleri, invaziv ve invaziv olmayan teknolojiye karşı da doğrulanmıştır (26).

Uyarılmış Potansiyeller (EP)

Uyarılmış potansiyeller, somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SEP), görsel uyarılmış potansiyeller (VEP'), işitsel uyarılmış potansiyeller (AEP') ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (BAEP') gibi modalitelerinden oluşmaktadır.Yoğun bakım süreçlerinde özellikle SEP ve BAEP nöronal yol bütünlüğü, uyarı iletimi ve uyaranları işleme ve entegre etme hakkında klinisyene bilgi sağlayabilir ve beyin ölümü tanısında bir yardımcı yöntem olarak gündeme gelebilir (29). EP sedatiflerin ve diğer ilaçların etkisine duyarlı değildir. Beyin ölümü dışında da bilateral SEP yokluğu genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir (29).

Bispektral indeks (BIS)

Bispektral indeks (BIS), alın bölgesine yerleştirilen elektrodlardan kaydedilen EEG sinyallerinin işlenmesiyle elde edilen bir değerdir. Cihaz elektrodlar aracılığıyla topladığı EEG dalgalarını bispektral analiz veya hızlı Fourier dönüşümü yoluyla hesaplar ve analiz eder, temporal kasın elektromiyografik aktivitesi hesabı ile birlikte klinisyene 0 - 100 arasında sayısal değer verir.

BIS, hastanın özellikle anestetik ajan alan hastaların bilinç düzeyi ile ilgili bilgi sağlamak için tasarlanmıştır ve BIS 100 değeri, uyanıklığı (daha yüksek beta dalgaları frekansı) ve 0 kortikal sessizliği (EEG baskılaması) yansıtır. BIS 65-85 arası hastanın sedasyon altında olduğunu, 40-60 arası değerler genel anestezi altında derin anestezide olduğunu gösterir (29).2014 konsensus önerilerinde, yoğun bakım ünitesinde kritik nörolojik hastalar için BIS kullanımını desteklemek için şu anda yeterli veri olmadığı belirtilmiştir (5).

Elektromiyografi (EMG)

Elektrofizyolojik incelemeler nöromusküler hastalıkların değerlendirilmesinde önemli tanısal yöntemlerdir. Elektrofizyolojik incelemeler nöromusküler hastalığın varlığının tespit yanında kas, nöromusküler kavşak veya sinire bağlı patolojiyi ayırt etmek için kullanılır. Yoğun bakım ünitesinde başlıca elektrofizyolojik inceleme endikasyonlar kas güçsüzlüğü ve solunum yetmezliğidir.

Elektrodiagnostik çalışmalar YBÜ ortamında gerçekleştirmek lojistik zorluklar yanında, periferik ödem ve hipotermi gibi hasta koşulları nedeniyle kolay olmayabilir. Elektriksel uyarımdan kaynaklı artefaktlar da oluşabilir. Bilinç durumu kötü muayeneye katılamayacak hastalar tam bir değerlendirme yapılmasını sınırlayabilir (40). Teknik sorunları azaltmak için çalışılan ekstremiteler sıcak tutulmalıdır ve etraftaki gereksiz makineler kapatılmalıdır (41). Kayıt alanlarındaki ödem, düşük genlikli duyusal sinir aksiyon potansiyelini yorumlarken önemli bir sorundur. Sinir ileti çalışmaları için yeterli kayıt ve stimülasyon yeri bulmak da intravenöz ve intraarteriyel kanülasyonların varlığından dolayı zor olabilir (40). Eksternal kardiyak pacemakerı olan hastalara sinir ileti çalışması uygulanmamalıdır (42). Buna karşın potansiyel olarak işlem yerinde akut kanama, klinik müdahale gerektiren hematom, enfeksiyon gibi teorik komplikasyonları olan iğne EMG'sinin, çoklu komorbiditeleri olan yoğun bakım hastalarında güvenli olduğu belirtilmiştir (43).

Kritik hastalık polinöropatisinde, BKAP ve duyusal sinir aksiyon potansiyeli genlikleri azalır veya kaybolurken, kritik hastalık miyopatisinde, bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) dalga formları azalmış genlik ve artan süre olarak karşımıza çıkmaktadır. Kritik hastalık polinöropatisinde elektrofizylojik bulgular aksonal polinöropatinin bulgularıyla uyumludur, yani iletim hızlarında önemli bir yavaşlama olmaksızın hem duyusal sinir aksiyon potansiyellerinin hem de BKAP 'larin amplitüdünde azalma saptanır. Anormal bulgular genellikle kollara kıyasla bacaklarda daha sık saptanır (uzunluğa bağlı patern). Sinir iletim çalışması bulguları genellikle kritik hastalığın 13-14. günlerinde net bir şekilde saptanmaktadır (40). Ancak düşük amplitüdler, sepsis başlangıcından sonraki bir hafta içinde ve 72 saat kadar kısa bir süre içinde de kaydedilebilmektedir. İğne elektrot EMG'de distal ve proksimal kaslarda fibrilasyon potansiyelleri ve değişken şiddette multifokal pozitif dalgalar görülür. Fibrilasyon potansiyelleri genellikle sürecin başlangıcından iki hafta sonra saptanır (41). MUP'lerin morfolojileri, EMG zamanlamasına bağlı değişmekle birlikte azalmış recruitment görülür. Akut dönem, MUP morfolojisi normal iken haftalar içinde, düşük amplitüdlü, polifazik, reinnervasyon MUP'leri görülür (41).

Kritik hastalık myopatisinde sinir iletim çalışmasında en yaygın bulgu, BKAP amplütüdünde bir azalmadır. Elektrofizyolojik çalışmalarda miyopati bulguları görülür. Küçük amplitüdlü polifazik ve iyi interferans yapan MÜP'ler ile birlikte azalmış BKAP amplitüdü gözlenirken, duyusal potansiyeller normal olarak saptanır. Nekrotizan miyopatilerde aksonal hasara benzer EMG'de fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar görülebilmektedir (44).

Yoğun bakım şartlarında sıklıkla kullanılan bir EMG yöntemi nöromusküler kavşak fonksiyonlarının yatak başında değerlendirilmesine olanak sağlayan ve ulnar sinire bilekte 2 Hz frekansta ard arda dört uyarı verilerek başparmağın addüksiyon hareketlerine dayalı teknik olan "train-of-4" stimülasyonu dur. Genellikle noromüskuler kavşak blokerlerinin etkisinin monitörizasyonu için kullanılmaktadır. Nöromusküler nedenli ventilatörden ayrılamayan hastalarda frenik sinir iletimi ve diyafram EMG'si yapılabilir (44).

Yoğun bakımda başvurulabilecek diğer bir yöntem hem stimülasyon hem de kayıt elektrodunun kas içine yerleştirildiği direkt kas stimülasyonu yöntemidir. Kastan uyarı verilerek ölçülen BKAP ile sinirin uyarılması ile aynı kayıt elektrodundan BKAP karşılaştırılır. Kritik hastalık nöropatisinde sinir uyarımıyla elde edilen BKAP azalmış veya kaybolmuştur, kas stimülasyonu ile elde edilen BKAP ise normaldir. Kritik hastalık myopatisinde ise her iki BKAP da azalmış veya kaybolmuştur (44).

KAYNAKLAR

1. Kubota Y, Nakamoto H, Egawa S, Kawamata T. Continuous EEG monitoring in ICU. J Intensive Care 2018; 6: 39.
2. American Clinical Neurophysiology S. Guideline 1: Minimum technical requirements for performing clinical electroencephalography. J Clin Neurophysiol 2006; 23(2): 86-91.
3. Tanner AE, Sarkela MO, Virtanen J, et al. Application of subhairline EEG montage in intensive care unit: comparison with full montage. J Clin Neurophysiol 2014; 31(3): 181-6.
4. Caricato A, Melchionda I, Antonelli M. Continuous Electroencephalography Monitoring in Adults in the Intensive Care Unit. Crit Care 2018; 22(1): 75.
5. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. Neurocrit Care 2014; 21 Suppl 2: S1-26.
6. Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Crit Care 2010; 14(5): R173.
7. Rosenthal ES. Seizures, Status Epilepticus, and Continuous EEG in the Intensive Care Unit. Continuum (Minneap Minn) 2021; 27(5): 1321-43.

8. Öztüra İ KG, Tezer İ, Ağan K, Çokar Ö. Epilepsi Tanı ve Tedavi Reheberi, Türk Nöroloji Derneği Yayınları. 2021.
9. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. J Clin Neurophysiol 2021; 38(1): 1-29.
10. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. J Clin Neurophysiol 2015; 32(2): 87-95.
11. Yeni NS GC. Epilepsi çalışma grubu tanı ve tedavi rehberi. 2015.
12. Thompson SA, Hantus S. Highly Epileptiform Bursts Are Associated With Seizure Recurrence. J Clin Neurophysiol2016; 33(1): 66-71.
13. Johnson EL, Martinez NC, Ritzl EK. EEG Characteristics of Successful Burst Suppression for Refractory Status Epilepticus. Neurocrit Care 2016; 25(3): 407-14.
14. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. Clin Neurophysiol 2004; 115(12): 2699-710.
15. Kim JA, Rosenthal ES, Biswal S, et al. Epileptiform abnormalities predict delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage. Clin Neurophysiol 2017; 128(6): 1091-9.
16. Witsch J, Frey HP, Schmidt JM, et al. Electroencephalographic Periodic Discharges and Frequency-Dependent Brain Tissue Hypoxia in Acute Brain Injury. JAMA Neurol 2017; 74(3): 301-9.
17. Muniz CF, Shenoy AV, O'Connor KL, et al. Clinical Development and Implementation of an Institutional Guideline for Prospective EEG Monitoring and Reporting of Delayed Cerebral Ischemia. J Clin Neurophysiol 2016; 33(3): 217-26.
18. Rosenthal ES, Biswal S, Zafar SF, et al. Continuous electroencephalography predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: A prospective study of diagnostic accuracy. Ann Neurol 2018; 83(5): 958-69.
19. Öge AE BB, Gürses C, Gökyiğit A. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anablim Dalı Öğretim Üyeleri İkinci Baskı. 2015: 557-71.
20. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders. J Clin Neurophysiol 2013; 30(5): 505-16.
21. Le Roux PD LJ, Kofke WA. Monitoring in Neurocritical Care. 2013: 246-55.
22. Bora İ NYS. EEG Atlası. 2016: 421-57.
23. Lissak IA, Zafar SF, Westover MB, et al. Soluble ST2 Is Associated With New Epileptiform Abnormalities Following Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 2020; 51(4): 1128-34.
24. Vespa P, Tubi M, Claassen J, et al. Metabolic crisis occurs with seizures and periodic discharges after brain trauma. Ann Neurol 2016; 79(4): 579-90.
25. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. Neurology 2003; 60(9): 1441-6.
26. Rivera Lara L, Puttgen HA. Multimodality Monitoring in the Neurocritical Care Unit. Continuum (Minneap Minn)2018; 24(6): 1776-88.
27. Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Ultrasound in Neurology. Continuum (Minneap Minn) 2016; 22(5, Neuroimaging): 1655-77.
28. Le Roux PD LJ, Kofke WA. Monitoring in Neurocritical Care. 2013: 300-13.
29. Vinciguerra L, Bosel J. Noninvasive Neuromonitoring: Current Utility in Subarachnoid Hemorrhage, Traumatic Brain Injury, and Stroke. Neurocrit Care 2017; 27(1): 122-40.
30. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. J Ultrasound 2018; 21(1): 1-16.
31. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, et al. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. J Neuroimaging 2012; 22(3): 215-24.
32. Edmonds HL, Jr., Isley MR, Sloan TB, Alexandrov AV, Razumovsky AY. American Society of Neurophysiologic Monitoring and American Society of Neuroimaging joint guidelines for transcranial doppler ultrasonic monitoring. J Neuroimaging 2011; 21(2): 177-83.
33. Topcuoglu MA AE. Kafa içi basınç artışı nörosonolojisi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2011; 17(3): 77-87.
34. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2004; 62(9): 1468-81.
35. 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): 2447-57.
36. Le A, Hoehn ME, Smith ME, Spentzas T, Schlappy D, Pershad J. Bedside sonographic measurement of optic nerve sheath diameter as a predictor of increased intracranial pressure in children. Ann Emerg Med 2009; 53(6): 785-91.
37. Oddo M, Bosel J, Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality M. Monitoring of brain and systemic oxygenation in neurocritical care patients. Neurocrit Care 2014; 21 Suppl 2: S103-20.
38. Rivera-Lara L, Geocadin R, Zorrilla-Vaca A, et al. Validation of Near-Infrared Spectroscopy for Monitoring Cerebral Autoregulation in Comatose Patients. Neurocrit Care 2017; 27(3): 362-9.
39. Aries MJ, Czosnyka M, Budohoski KP, et al. Continuous determination of optimal cerebral perfusion pressure in traumatic brain injury. Crit Care Med 2012; 40(8): 2456-63.
40. Birch TB. Neuromuscular Disorders in the Intensive Care Unit. Continuum (Minneap Minn) 2021; 27(5): 1344-64.
41. Lacomis D. Electrophysiology of neuromuscular disorders in critical illness. Muscle Nerve 2013; 47(3): 452-63.
42. Al-Shekhlee A, Shapiro BE, Preston DC. Iatrogenic complications and risks of nerve conduction studies and needle electromyography. Muscle Nerve 2003; 27(5): 517-26.
43. Nagarajan E BP, Digala LP, Yelam A, Govindarajan R, Brannagan TH. Safety of Needle Electromyography in Critically Ill Intensive Care Unit RRNMF Neuromuscular Journal 2020; 1(1): 31-5.
44. MA T. Yoğun Bakım Ünitelerinde Nöromusküler Güçsüzlüğ Yaklaşım. Yoğun Bakım Dergisi 2008; 8(2): 82-92.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0231

Nörolojik Yoğun Bakım Ünitesinde Girişimsel İşlemler

Dr. Öğr. Üy. Hamza Gültekin, Prof. Dr. Mustafa Gökçe

ORCID; HG: 0000-0001-9394-4999, MG: 0000-0003-2965-8482

SANTRAL VENÖZ KATATER

1953'te Sven-Ivar Seldinger tarafından, Seldinger tekniği kullanılarak bir santral venöz kateter yerleştirilmesi tıpta devrim yarattı (1-2).

Santral venöz kateterizasyon için temel **endikasyonlar** şunlardır:

- Periferik yolla verilemeyen infüzyonlar (vazopressörler, paranteral beslenme ürünleri)
- Hemodinamik izleme- santral venöz basınç, venöz oksihemoglobin satürasyonunu
- Uzun süreli tedavi: haftalar, aylar veya yıllar
- Tekrarlayan kan ve kan ürünleri kullanımı
- Hemodiyaliz, plazmaferez
- Daha önceki yoğun tedavi, cerrahi ve doku hasarına bağlı periferal venöz yolların yokluğu

Venöz kateterizasyonda kullanılabilecek **venler** şunlardır:

- İnternal juguler ven
- Subklaviyan ven
- Femoral ven
- Eksternal juguler ven
- Kol venleri (antekübital, sefalik, bazilik)

Santral venöz kateterizasyonda kullanılan yolların bazı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (**Tablo 1**).

Tablo 1. Santral venöz kateterizasyonda kullanılan yolların avantaj ve dezavantajları

	Avantajları	*Dezavantajları*
İnternal juguler ven	Kateterizasyon basit Yüksek akım hızı Düşük tromboz riski Düşük pnömotoraks riski	Hasta konforu az Geç komplikasyon oranında (özellikle enfeksiyon) yükseklik
Subklavian ven	Hasta konforu daha iyi Geç dönem komplikasyon oranı düşük	Giriş yolu kıvrımlı Kanülasyon daha zor Akut komplikasyonlar daha sık (pnömotoraks, hemotoraks, sinir hasarı)
Femoral ven	Yüksek akım hızı, diyaliz için uygun Kolay yerleştirme	Enfeksiyon ve tromboz oranı yüksek Obez hastalarda yerleştirme zor

Tüm venöz yollar için genel teknik

Kateter yerleştirme için gerekli ekipman ve cihazları hazırlayın.

Hastayı hazırlayın (onay, sedasyon) ve hastayı konumlandırın.

Steril teknik kullanarak cildi hazırlayın ve hastayı örtün.

Ultrason kullanılsa bile ilgili anatomik noktaları tanımlayın. Mümkünse damarı ultrasonla doğrulayın.

Lokal anestezik ilacı işlem bölgesine uygulayın (örneğin, %1 lidokain).

Standart introdüser iğnesi aracılığıyla damarı kanüle edin. Mümkünse ultrason kullanarak yapın.

Kılavuz teli erişim iğnesi aracılığıyla damara sokun. Mümkünse ultrason yoluyla intravenöz kılavuz teli onaylayın.

Kılavuz telin neden olduğu aritmileri belirlemek için telemetri izlemeyi sürdürün. Bir aritmi meydana gelirse, çözülene kadar teli geri çekin.

Kılavuz tele bitişik ponksiyon bölgesinde ciltte tek bir küçük bıçak kesiği yapın.

Kılavuz teli kontrol etmeye dikkat ederek doku dilatörünü kılavuz tel üzerinden damara doğru ilerletin, ardından doku dilatörünü çıkarın.

Kateteri kılavuz tel üzerinden geçirin.

Kateteri kontrol etmeye özen göstererek kılavuz teli çıkartın.

Kateteri tüm erişim bölgelerinden sırayla kan aspire edin ve salinle yıkayın.

Kateteri yerine sabitleyin ve bölgeyi steril teknikle kapatın.

Komplikasyonlar

Santral venöz kateterizasyonun acil ve geçikmiş komplikasyonları mevcuttur (**Tablo 2**) .

İnternal juguler ven

İnternal juguler ven (IJV) santral venöz kateterizasyonda sık kullanılır. Kanülasyon subklavian yola göre daha az komplikasyonludur.

Anatomi

Boyunda karotid kılıf içinde vertikal olarak aşağıya doğru seyreder. Ven başlangıçta karotid arterin arkasında iken daha sonra lateral ve anterolateralinde seyreder ve klavikula sternal ucunun arkasında subklavian ven'e (SKV) katılarak brakiosefalik veni oluşturur ve toraksa girer.

Hasta hazırlığı ve pozisyonu

Erişim bölgesine klorheksidin-alkol cilt antiseptik solüsyonu uygulanmalı. Klorheksidin bazlı solüsyonlar kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu riskini azaltmada povidon-iyottan üstündür (3-5).

Hasta supin, her iki kolu yanda ve hava embolisini önlemek ve venin doluşunu sağlamak amacıyla yatağın başı aşağı pozisyonda olmalıdır.

Baş girilecek tarafın aksi yöne hafifçe çevrilmelidir. Başın fazla döndürülmesi arteriyel ponksiyon riskini artırır.

Teknik

Hastanın baş tarafında dururken krikoid kıkırdak bulunur ve bu seviyede karotid arter palpe edilir.

Mümkünse ultrason kullanarak IJV'yi görüntüle (**Resim 1**).

Parmak hafifçe arteri hissedecek şekilde tutulurken iğne deriye 30-40 derece açıyla batırılır ve aynı taraftaki meme başına doğru yönlendirilir.

Ven genellikle deriye girdikten sonra 2-3 cm içinde bulunur. Ven bulunamazsa iğne ikinci denemede biraz daha laterale yönlendirilir.

Subklavian ven

Subklavian ven (SKV) geniş çaplı bir vendir (yetişkinlerde 1- 2 cm).

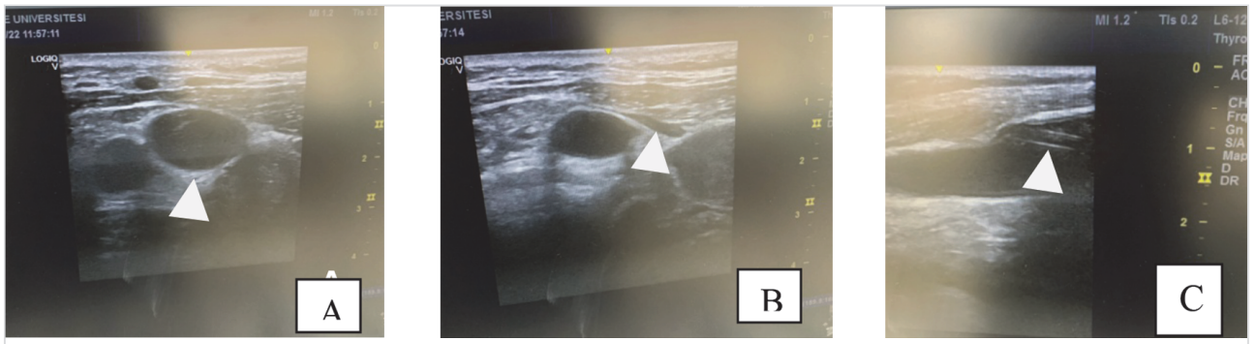
Baş hareketlerinden etkilenmemesi nedeniyle bilinçli hastalarda ve servikal zedelenme kuşkusu olan travma hastalarında sıklıkla tercih edilir.

Kateterizasyonda başarı oranı yüksek olmasına rağmen diğer yollara göre ciddi komplikasyon oranı daha yüksektir.

Pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda, kazara girilmesi halinde arter kompresyonu zor olduğu için, ponksiyondan kaçınılmalıdır.

Tablo 2. Santral venöz kateterizasyonun komplikasyonları

Acil
Kanama
Arter ponksiyonu
Aritmi
Hava embolisi
Torasik kanal yaralanması (sol SKV veya sol IJV yaklaşımı ile)
Kateter malpozisyonu
Pnömotoraks veya hemotoraks
Gecikmiş
Enfeksiyon
Venöz tromboz, pulmoner emboli
Venöz stenoz
Kateter arızası
Kateter yer değişikliği
Kateter embolizasyonu
Miyokard perforasyonu
Sinir hasarı



Resim 1. İnternal juguler ven (IJV)- ok ile işaretli (Resim A). Ultrason probu ile kompresyon uygulandığında IJV kollabe olur (Resim B). Ultrason ile kateterin yeri doğrulanır (Resim C)

Anatomi

İçte sternokleidomastoid kasın arka kenarı, aşağıda klavikula 1/3 orta kısmı ve dışta trapezius kasının ön yüzü ile sınırlıdır.

SKV önde tüm seyri boyunca klavikula tarafından kaplanır. Birinci kostayı geçerken arterin altında ve önünde uzanır. Arterin altında da klavikulanın sternal ucuna kadar çıkan servikal plevra yer alır.

Hasta hazırlığı ve pozisyonu

Hasta supin pozisyonda, her iki kol yanda ve venlerin distansiyonunu ve hava embolisini önlemek için yatağın baş tarafı hafif aşağıda olmalıdır.

Baş kanülasyon yapılacak tarafın tersine çevrilir.

Solda torasik duktusun olması ve bazen kanülasyon sırasında zarar görme olasılığı nedeniyle sağ taraf tercih edilir.

Teknik

Kateter takılacak tarafta hastanın yanında durulur ve klavikulanın orta noktası ve sternal çentik belirlenir.

İğne klavikulanın orta noktasının 1 cm altında ve dışında deriye batırılır. İğne horizontal planda tutularak ucu sternal çentiğe doğru olacak şekilde klavikulanın arkasına doğru ilerletilir.

İğne ucu klavikulaya değerse geri çekilir ve biraz daha derine gidecek şekilde yönlendirilir. İğne ucu klavikulanın sternal başını geçmemelidir.

Femoral ven

Ciddi komplikasyon riskinin az olması nedeniyle deneyimsiz operatörler tarafından da tercih edilen bir yoldur.

Femoral ven yolu derin ven trombozu, kasık bölgesinden kontaminasyon ve enfeksiyon riski nedeniyle birkaç günden fazla

kullanılmamalıdır.

Anatomi

Femoral üçgende arterin iç kısmında yer alır.

Femoral kılıfın orta kompartmanını doldurur ve arter ile femoral kanal arasında yer alır.

Hasta hazırlığı ve pozisyonu

Supin pozisyonda, uyluğa hafif abduksiyon ve dışa rotasyon yapıtırılır.

Teknik

İngüinal ligamanın 1-2 cm altında arter bulunur.

İğne pulsasyonun 1 cm medialine batırılır ve yukarı ve içe doğru, deri ile 20-30 derece açı yapacak şekilde ilerletilir.

Yetişkinlerde normalde deriden 2-4 cm alttadır.

TRAKEOSTOMİ

Hem cerrahi hem de perkütan trakeostomiler için kontrendikasyonlar şunları içerir:

- Düzeltilemeyen kanama diyatezi (örneğin, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran >2.0, trombositler <50.000 x 109 / L).
- Hemodinamik kararsızlık.
- Şiddetli hipoksemi (örneğin, solunan oksijen fraksiyonu [FiO 2] >0,6 ve/veya pozitif ekspirasyon sonu basıncı [PEEP] >12 cm H 2 O).

Perkütan trakeostomi, yaşlı hastalarda (örn. >80 yaş), 3. derece obezitesi olan hastalarda ve daha önce trakeostomi öyküsü olan hastalarda başarıyla uygulanmıştır (6-9).

Prosedür

- **Ciaglia tekniği**

Skapulanın altına küçük bir omuz rulosu yerleştirilerek ve başı küçük bir yastıkla desteklenerek boyun uzatılmış olarak sırtüstü yatırılır.

Hasta uygun şekilde sedasyona tabi tutulur ve ventilatör ayarları, yüksek hava yolu basıncı ve 1,0' da solunan oksijen fraksiyonu şekilde ayarlanır.

İlk yaklaşım cildi temizlemek, örtmek ve trakeayı açığa çıkarmaktır.

Operasyon bölgesine lidokain ve epinefrin lokal uygulanır.

Deride tipik olarak 1,5 ila 2 cm'lik dikey bir kesi yapılır.

Daha sonra bronkoskop ETT'ye (endotrakeal tüp) sokulur ve trakea lümeninin tam görüntülenmesi sağlanır.

Bronkoskobun ucu, ETT'nin kaudal (yani distal) ucu ile hizalanır.

ETT'nin kafı söndürülür ve ETT trakeanın proksimal ucuna (yani subglottik alana) yavaşça çeker. Bu noktada manşet yeniden şişirilir.

Bir kateter içeren introduser iğne, tipik olarak ikinci ve üçüncü kıkırdak halkaları arasından ön duvar boyunca trakeaya dik olarak sokulur.

Hava yoluna girdikten sonra, lümende ortalanmış bir konum korunurken, iğne kaudal olarak açılıp çıkarılır ve plastik kateter yerinde bırakılır.

Kılavuz tel kateterden beslenir ve bronkoskopist tarafından görsel olarak doğrulanan karinaya doğru trakeaya kaudal (distal) bir yol izler.

İntrodüser kateter çıkarılır ve modifiye Seldinger tekniği kullanılarak kılavuz telin üzerine küçük bir delgi dilatör yerleştirilir, böylece telin trakeal duvardan ve göbeğe kadar ilerlemeden önce dilatörün her iki ucunda da görüntülenmesi sağlanır. Dilatördaha sonra kılavuz tel yerinde tutulurken çıkarılır.

Koruyucu kılavuz kateter yüklendiğinde, tek aşamalı progresif dilatör, aynı modifiye Seldinger tekniği kullanılarak dilate yol boyunca kılavuz tel üzerinden ilerletilir. Dilatör daha sonra kılavuz kateter ve tel yerinde tutularak çıkarılır.

Trakeostomiye (önceden) yerleştirilmiş olan yükleme dilatörü, kılavuz kateter/kılavuz tel üzerinden trakeaya yerleştirilir.

Tel, kılavuz kateter ve yükleme dilatörü çıkarılır ve trakeostomi yerinde bırakılır. Manşet şişirilir.

Trakeostomi tüpü, yumuşak bağlarla boyuna sabitlenir. Deri ülserasyonunu önlemek için flanşın altına steril gazlı bez yerleştirilir.

- **Forseps Dilatasyon Metodu (Griggs)**

Bu teknikte, yeniden kullanılabilir sette özel bir forseps mevcuttur. Forsepsin uç bölümünde kılavuz telin içinden geçebileceği bir kanal vardır. Kılavuz telin yerleştirilmesine kadar Ciaglia yönteminin aynısıdır.

Forsepsin ucundaki delikten kılavuz tel geçirilir, bir veya iki aşamada cilt altı dokular ve trakea forseps açılarak dilate edilir. Stoma, kanül yerleştirebilecek büyüklüğe geldiğinde kanül trakeaya yerleştirilir ve tespit edilir.

ARTERİYEL KATATER

Arteriyel kateterler kritik hastalarda kan örneklemesi, invaziv kan basıncı (IKB) izleme ve intravasküler erişim için sıklıkla yerleştirilir.

Endikasyonlar:

- Arteriyel KB'nin sürekli izlenmesi
- Sıvı yanıtını tahmin etmek (Sistolik basınç varyasyonunun (SPV) veya nabız basıncı varyasyonunun (PPV))
- Sık kan örneklemesi

Arteriyel Kanülasyonla ilişkili Komplikasyonlar

Tüm giriş yerleri

- Ağrı ve şişlik
- Tromboz
- Embolizasyon
- Hematom
- Kanama
- Ekstremite iskemisi
- Katater ile ilişkili enfeksiyon
- Diyagnostik kan kaybı
- Psödoanevrizma Heparine bağlı trombositopeni

Radiyal arter

- Serebral emboli
  Periferal nöropati

Femoral arter

- Retroperitoneal kanama
  Barsak perforasyonu

Aksiller arter

- Serebral embolizasyon
  Brakiyal pleksopati

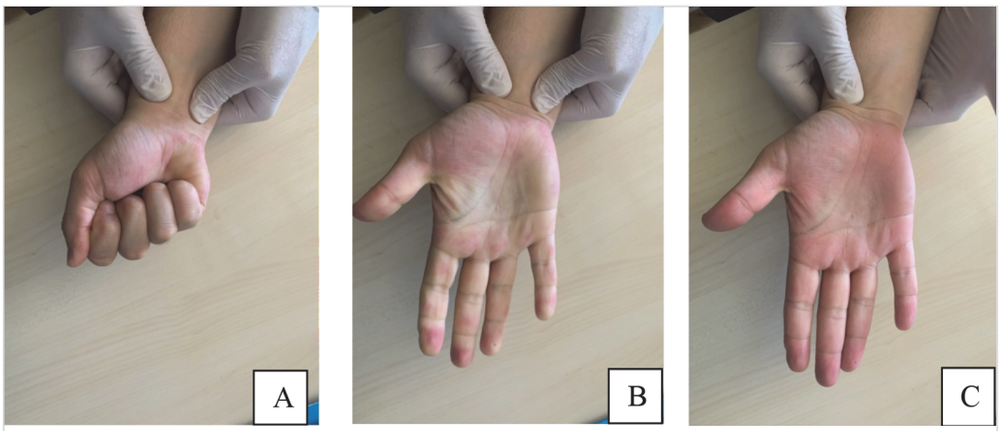
Brakiyal arter

- Medyan sinir hasarı
  Serebral emboli

Radiyal Arter Kateterizasyonu

Kateterizasyon için sık kullanılan bölgelerden birisi radiyal arterdir. Kanülasyon işleminin kolay olması ve kollateral dolaşımın yeterli miktarda sağlanması nedeniyle sıklıkla tercih edilir.

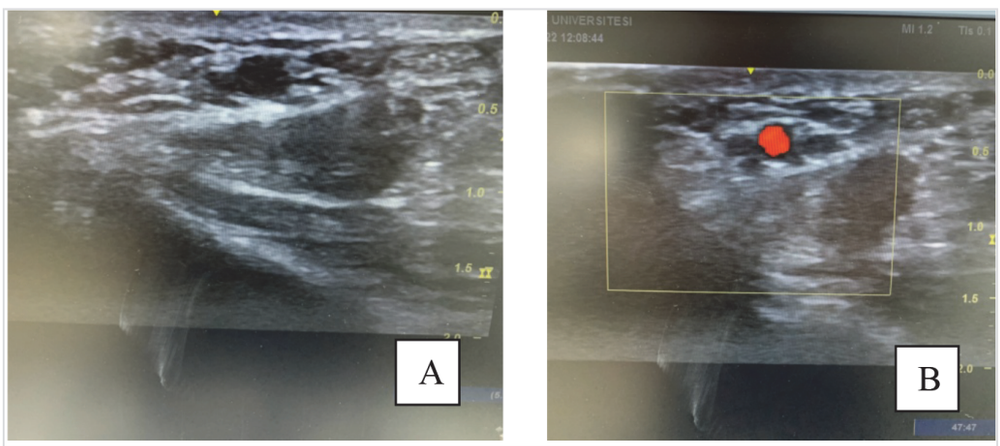
Kateterizasyon işlemi yapılmadan önce kan dolaşımının yeterli olduğundan emin olunmalıdır. Sıklıkla Allen testi veya modifiye Allen testini içeren bir fizik muayene kullanılır (**Resim 2**) (10-13).



Resim 2. Allen testi: Elini yumruk yapmış konuma getiren hastada radiyal ve ulnar arterlerin eş zamanlı oklüze edilmesi ile uygulanır (Resim A). Uygun pozisyon sağlandığında hasta elini açar (Resim B). Palmar alanda yedi saniyeden daha kısa sürede kızarıklık olması kollateral akımın iyi olduğunu gösterir (Resim C)

Radiyal arter, "musculus fleksor carpi radialis" ve radius başı arasında palpe edilir.

Obezlerde veya damar yapısı ince ve küçük olan hastalarda, pulsasyonu zor hissedilen damarların kanülasyonu ultrasonografi (US) kılavuzluğunda yapılmalıdır (**Resim 3**) (14).



Resim 3. Radyal arter tespit edilir- mavi ok (Resim A). Color ile radyal arter doğrulanır (Resim B).

Arteriyel basınç ölçümü için yapılacak olan kanülasyonda sıklıkla ince lümenli (20-21 G) ve 2.5-5 cm uzunluğundaki radiyal arter kateterleri kullanılır.

Kateter farklı teknikler uygulanarak radiyal artere yerleştirilir. Direkt kanülasyon tekniğinde bilek dorsofleksiyona alınır. 20 G'lik teflon kateter ile cilde 45 derece açıyla girilir. İğne radiyal arter hattı boyunca ilerletilir. Kateter iğne üzerinden arter içerisine gönderilir. Artere girildiğinde iğne ile cilt arasındaki açı 30 dereceye indirilir.

Seldinger tekniğinde ise radiyal artere iğne ile ponksiyon yapılır. Ponksiyon iğnesinin içinden kılavuz tel geçirilir. İğne çıkarıl–

dıktan sonra arter kanülü kılavuz tel içerisinden artere yerleştirilir ve kanülasyon tamamlanır (15).

LOMBER PONKSİYON

Beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesiyle birlikte lomber ponksiyon (LP), çeşitli enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nörolojik durumlar için önemli bir tanı aracıdır.

LP, bakteriyel, fungal, mikobakteriyel ve viral merkezi sinir sistemi (CNS) enfeksiyonlarının tanısında faydalı ve subaraknoid kanama (SAK), CNS maligniteleri, demiyelinizan hastalıklar ve Guillain-Barré sendromu gibi durumların teşhisinde yararlıdır.

Acil LP hala iki ciddi durumu teşhis etmek için endikedir (16-17):

- Şüpheli CNS enfeksiyonu
- Negatif BT taraması olan bir hastada şüpheli SAK (18)

Acil olmayan LP endikasyonları:

- İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon (psödotümör serebri)
- Karsinomatöz menenjit
- Normal basınçlı hidrosefali
- Merkezi sinir sistemi lenfoması
- Otoimmün ensefalit
- Multipl skleroz
- Guillain-Barré sendromu ve kronik inflamatuar demiyelinizan polinöropati
- Paraneoplastik sendromlar
- Nörosarkoidoz
- CNS vasküliti

Kontrendikasyonlar:

Mutlak kontrendikasyon olmamasına rağmen, aşağıdaki hastalarda dikkatli olunmalıdır:

- Obstrüktif hidrosefali, beyin ödemi veya yer kaplayan lezyon nedeniyle serebral herniasyon riski olan olası kafa içi basıncı (ICP) artışı
- Devam eden antikoagülan tedavi dahil olmak üzere trombositopeni veya diğer kanama diyatezi
- Şüpheli spinal epidural apse

Teknik:

Hasta lateral yatar veya dik otururken LP yapılabilir.

Lateral pozisyonda açılma basıncı daha doğru ölçüldüğü için dik pozisyona tercih edilir.

İlyak çıkıntının en yüksek noktası görsel olarak tanımlanmalı ve palpasyonla doğrulanmalıdır; bunları birleştiren doğrudan bir çizgi, dördüncü lomber vertebra gövdesine bir kılavuzdur.

L3, L4 ve L5'in lomber spinöz süreçleri ve aralarındaki boşluklar genellikle doğrudan palpasyonla tanımlanabilir.

Spinal iğne, çoğu hastada omuriliğin sonlanmasının çok altında olduğundan, L3-4 veya L4-5 aralığındaki subaraknoid boşluğa güvenli bir şekilde yerleştirilebilir.

LP öncesinde omurilik görüntülemesi gerekli görülmemektedir, ancak yapılırsa, LP öncesi konusun konumunu doğrulamak için görüntüler gözden geçirilmelidir.

- Cilt alkol ve povidon-iyodin veya klorheksidin (alkolde yüzde 0,5, yüzde 70) gibi bir dezenfektanla temizlenmelidir ; işlem başlamadan önce antiseptik kurumaya bırakılmalıdır.
- Cilt temizlenip kurumaya bırakıldıktan sonra hastanın üzerine lomber omurga üzerinde açıklığı olan steril bir örtü serilir.
- Lokal anestezi (örneğin lidokain) önceden tanımlanmış lomber intervertebral boşluğa infiltre edilir ve lomber intervertebral boşluğa bir stile içeren 20 veya 22 gauge bir spinal iğne sokulur.
- Spinal iğne, göbeği hedef alıyormuş gibi, kafaya doğru hafifçe açılı olarak yavaşça ilerletilir.
- Birçok klinisyen iğneyi aşamalı olarak ilerletmeyi, BOS akışını kontrol etmek için stileyi periyodik olarak çıkarmayı ve ardından subaraknoid boşluğa girilene kadar stileyi yeniden yerleştirmeyi tercih eder (19).

Komplikasyonlar:

- LP sonrası baş ağrısı
- Enfeksiyon
- Kanama
- Beyin fıtığı
- Radiküler ağrı veya uyuşukluk gibi küçük nörolojik semptomlar
- Sırt ağrısı

Sistemik antikoagülasyon alan bir hastada elektif prosedürler için, gözlemsel çalışmalar ve uzman görüşü, spinal anestezi veya LP öncesinde ajanların belirli bir süre durdurulmasını önermiştir:

- Fraksiyone olmayan intravenöz heparin damlaları - İki ila dört saat
- Düşük moleküler ağırlıklı heparin - 12 ila 24 saat.
- Warfarin - Beş ila yedi gün.
- Daha yeni oral antikoagülanlar (NOAC'ler), apixaban , edoxaban ve rivaroxaban - 72 saat. Dabigatran böbrek fonksiyonuna göre 48 ila 96 saat arasında tutulmalıdır.
- Subkutan heparin - günde <10.000 ünite kanama için önemli bir risk oluşturduğuna inanılmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ivar Seldinger, S., Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. Acta radiologica, 2008. 49(sup434): p. 47-52.
2. Higgs, Z., et al., The Seldinger technique: 50 years on. The Lancet, 2005. 366(9494): p. 1407-1409.
3. Mimoz, O., et al., Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. The Lancet, 2015. 386(10008): p. 2069-2077.
4. Chaiyakunapruk, N., et al., Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. Annals of internal medicine, 2002. 136(11): p. 792-801.
5. Mimoz, O., et al., Chlorhexidine-based antiseptic solution vs alcohol-based povidone-iodine for central venous catheter care. Archives of internal medicine, 2007. 167(19): p. 2066-2072.
6. Kluge, S., et al., Percutaneous tracheostomy is safe in patients with severe thrombocytopenia. Chest, 2004. 126(2): p. 547-551.
7. Meyer, M., et al., Repeat bedside percutaneous dilational tracheostomy is a safe procedure. Critical care medicine, 2002. 30(5): p. 986-988.
8. Heyrosa, M.G., et al., Percutaneous tracheostomy: a safe procedure in the morbidly obese. Journal of the American College of Surgeons, 2006. 202(4): p. 618-622.
9. Drendel, M., et al., Outcome of tracheostomy in patients over 85 years old (oldest-old patients).Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2009. 140(3): p. 395-397.

10. Brzezinski, M., T. Luisetti, and M.J. London, Radial artery cannulation: a comprehensive review of recent anatomic and physiologic investigations. Anesthesia & Analgesia, 2009. 109(6): p. 1763-1781.
11. Barone, J.E. and R.V. Madlinger, Should an Allen test be performed before radial artery cannulation? Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2006. 61(2): p. 468-470.
12. Hamon, M., et al., Consensus document on the radial approach in percutaneous cardiovascular interventions: position paper by the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions and Working Groups on Acute Cardiac Care and Thrombosis of the European Society of Cardiology. EuroIntervention, 2013. 8(11): p. 1242-51.
13. Bertrand, O.F., P.C. Carey, and I.C. Gilchrist, Allen or no Allen: that is the question! 2014, American College of Cardiology Foundation Washington, DC. p. 1842-1844.
14. Levin, P.D., O. Sheinin, and Y. Gozal, Use of ultrasound guidance in the insertion of radial artery catheters.Critical care medicine, 2003. 31(2): p. 481-484.
15. Beards, S., et al., A comparison of arterial lines and insertion techniques in critically ill patients. Anaesthesia, 1994. 49(11): p. 968-973.
16. Gorelick, P.B. and J. Biller, Lumbar puncture: technique, indications, and complications. Postgraduate Medicine, 1986. 79(8): p. 257-268.
17. Health and P.P. Committee, American College of Physicians. Bone mineral densitometry. Ann Intern Med, 1987. 107(6): p. 932-6.
18. Vermeulen, M. and J. Van Gijn, The diagnosis of subarachnoid haemorrhage. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1990. 53(5): p. 365.
19. Ellenby, M.S., K. Tegtmeyer, and S. Lai, and Dana AV Braner, MD. N Engl J Med, 2006. 355: p. e12.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0237

Ateş, Enfeksiyon ve Sepsis Yönetimi

Uzm. Dr. Çağla Erdoğan, Prof. Dr. Hadiye Şirin

ORCID; ÇE: 0000-0001-8772-6565, HŞ: 000-0003-0262-3706

Yoğun Bakımda Ateş Yönetimi

Ateş, yoğun bakım ünitelerinde sıkça karşımıza çıkmakta olup, mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Bu bölümde ateş ile yatan hastadan ziyade, yoğun bakım yatışı sırasında ateş semptomu olan hastaya yaklaşım anlatılacaktır.

Normal vücut ısısı yaklaşık 37°C'dir ve 36,0 ila 37,5°C arasında değişir. Amerika Yoğun Bakım Tıbbı Koleji ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin oluşturduğu ateş tanımı yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre, vücut ısısının 38.3°C ve üstünde olması ateş olarak kabul edilmektedir (1). İmmünsuprese hastalarda daha düşük sıcaklıklar da ateş olarak sayılabilmektedir.

Hipertermi, genellikle 41°C'yi (aşan yüksek ateşle ilişkili sendromları ifade eder. Hipertermi sendromlarının etyolojisinde enfektif olmayan süreçler bulunmaktadır (farmakolojik, endokrin vb.). Bu durumlar çok hızlı progrese olup, fatal seyredebilmektedir. Enfektif bir ateş yüksekliğine göre tedavileri farklıdır. Örnek olarak; nöroleptik malign sendrom, malign hipertermi, tirotoksikoz, feokromositoma ve adrenal kriz verilebilir.

Vücut Isısı Ölçümü

Santral veya periferal yolla ölçülebilmektedir. Santral ölçüm daha net ilgi vermekle beraber, kullanım kolaylığı nedeniyle yaygın olarak periferal ölçüm kullanılmaktadır. Önemli olan, ölçümlerin sürekli aynı bölgeden ve aynı yöntemle yapılmasıdır.

Santral ölçümler, intravasküler (pulmoner arter kateteri vb.), intraveziküler ve rektal olarak örneklendirilebilmektedir. Periferal ölçümler ise tipik olarak oral veya aksiller yolla yapılmaktadır ancak timpanik ve temporal arter ölçümü de kullanılabilmektedir. Altın standart intravasküler ölçümdür ancak yoğun bakımlarda sık olarak kullanılmamaktadır (1-3).

Epidemiyoloji

Tüm yoğun bakım yatışlarının %70'inde ateş mutlaka görülmektedir ve genel durumu kötüleştirmektedir. Yapılan bir çalışmada 24.204 yetişkin yoğun bakım ünitesine yatış incelenmiş olup, ≥39.5°C ateş ve 39.5°C'nin altındaki ateşle karşılaştırılmıştır. Vücut ısısı daha yüksek olan grupta mortalitede belirgin bir artış (%20-%12) görülmüştür. Ateş ayrıca hastanede kalış süresinin uzaması, bakım maliyetinin artması ile ilişkilendirilmiştir (4).

Ayırıcı Tanı

Yoğun bakım hastalarında ateş etyolojisi enfektif veya nonenfektif olabilmektedir. Sık görülen etyolojiler tabloda özetlenmiştir (Tablo 1) (5).

Tanı:

Etyolojiye yönelik araştırma yapılması, spesifik tedaviler ve ampirik tedavilerin verilmesi açısından önemlidir. Bazı hastalarda, immünsüprese bir durum yok ise yatış sırasında ortaya çıkan düşük dereceli ateşler (örn. <38,3°C) mutlaka ele alınmayabilir. Bununla birlikte 38,3°C 'nin üstündeki tüm ateşler özellikle yeniyse, tekrarlıyorsa veya devam ediyorsa araştırılmalıdır.

Tablo 1. Sık görülen Ateş Nedenleri

Enfektif Nedenler	Enfektif Olmayan Nedenler
Bakteriyemi	Adrenal Yetmezlik
İntravasküler Katater İlişkili Enfeksiyon	Benign Post-operatif Ateş
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	İlaç Ateşi
Ventilatör İlişkili Pnömoni	Pankreatit
Üriner Sistem Enfeksiyonları	Transfüzyon Reaksiyonu
Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları (kolanjit, psödomembranöz kolit vb)	Akut Respiratuvar Stress Sendromu (ARDS) (geç dönemi)
Endokarditler	İlaç overdozları (Antikolinerjikler, aspirin vb.)
Ampiyem	İlaç yoksunluğu
Menenjit	İntrakraniyal Hemoraji
Septik Artrit	Malignensi
Selülit	Nöbetler
Tromboflebit	Nöroleptik Malign Sendrom
Nekrotizan Fasiit	Malign Hipertermi
	Myokardiyal İskemi
	Serotonin Sendromu
	Feokromositoma
	Vaskülit
	Tromboembolik Olaylar

Yoğun bakım ünitesinde bir hastada ateş geliştiğinde, etyoloji için tıbbi öykünün kapsamlı bir incelemesi ve tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Yapılması ve dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır (6-8):

- Yeni veya karakteri değişmiş balgam ve endotrakeal sekresyonlarının renk,koku ve kıvam açısından incelenmesi gerekmektedir. Klinisyen pnömoni açısından detaylı akciğer muayenesi yapmalıdır.
- İntravasküler kataterler, üriner kataterler ve mevcut ise drenler sorgulanması ve incelenmelidir.
- Clostridium difficile enfeksiyonu açısından ishal sorgulanmalıdır.
- Ayrıntılı batın muayenesi yapılarak kolesisteit, pankreatit, mezenter iskemi ön tanılarına yönelik defans, rebound ve hassasiyet bakılmalıdır.
- Kalp sesleri dinlenerek endokardit lehine olabilecek yeni başlangıçlı üfürüm varlığı araştırılmalıdır.
- Yara enfeksiyonları, selülit, lenfadenit, septik artrit, osteomyelit ön tanılarına yönelik ağız, cilt ve eklemler ince–

lenmelidir. Pansuman ile kapatılmış tüm yaralar açılarak incelenmelidir.
- Tromboembolik olaylar açısından ektremiteler muayene edilerek çap,renk farklılığı açısından dikkatli olunmalıdır.
- Daha önce alınan ilaçlar, total parenteral nutrisyon, transfüzyonlar öğrenilmelidir.
- Daha önceki hastane veya yoğun bakım yatışları, antibiyotik kullanımı sorgulanmalıdır.

Ateş yüksekliğinin derecesi ayırıcı tanıya yardımcı olabilmektedir (6-8):

1. 38.3°C ve 38.8°C arasındaki vücut ısılarında etyoloji enfektif veya non-enfektif olabilmektedir.Bu aralıkta ayırıcı tanı zorlayıcıdır.
2. 38.9°C ve 41°C arasında çoğunlukla enfektif etyolojiler rol oynamaktadır.
3. ≥41.1°C gibi yüksek ısılarda ise neredeyse tamamen etyoloji enfeksiyonlar değildir.Buna örnek olarak ilaç ateşi, transfüzyon reaksiyonları, adrenal yetmezlik, tiroid fırtınası, nöroleptik malign sendromigüneş çarpması ve malign hipertermi verilebilir.

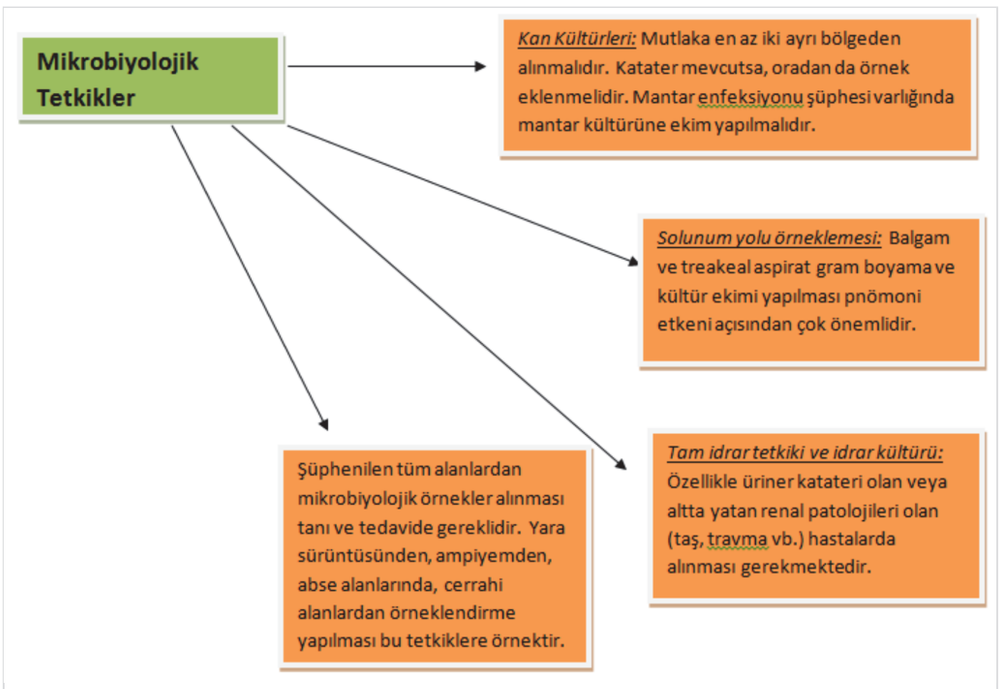
Tüm enfektif etyolojiler sepsis ve septik şoka ilerleme potansiyeline sahiptir. Enfektif olmayan etyolojilerde ise özellikle tiroid fırtınası, adrenal yetmezlik ve akut transfüzyon reaksiyonlarında distribütif şok tablosu görülebilmektedir (9, 10).

Laboratuvar Tetkikleri:

Tüm hastalarda rutin olarak tam kan ve biyokimya çalışılmalıdır. Kan tetkiklerine mutlaka tam idrar tetkiki ve idrar kültürü eklenmelidir. Ön tanıları yönelik spesifik kan tahlilleri de istenebilmektedir. Bu tetkiklerin verdiği ipucular şu şekilde sıralanabilir (6-11):

- Lökositoz, laktat yüksekliği bizi sepsis yönlendirebilmektedir. Özellikle prokalsitonin yüksekliği özellikle bakteriyel enfeksiyonların tanısı ve takibinde kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), enfeksiyon ön tanısına yönelik sık kullanılan bir test olmakla beraber birçok nedene bağlı olarak yükselebilmektedir.
- Hiponatremi, hiperkalemi ve hipoglisemi görülen hastalarda adrenal yetmezlik düşünülebilir. Kortizol düzeyine bakılması ön tanıya yardımcı olmaktadır.
- Üre ve kreatini yüksekliği olan ateşli hastalarda üriner system enfeksiyonları ve obstrüktif patolojiler ön planda akılda tutulmalıdır.
- Transaminazlar, bilirubin düzeyleri ve alkalen fosfataz biliyer patolojileri göstermekte kullanılmaktadır.
- Pankreatit ön tanısı olan hastalarda amilaz ve lipaz yüksekliği tanıya destek vermektedir.
- Tiroid fırtınası düşünülen hastalarda mutlaka tiroid stimule edici hormone (TSH), T3 ve T4 düzeyleri ölçülmelidir.
- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında hemoglobin, bilirubin, haptoglobulin düzeyleri bakılabilmektedir.

Ateş etyolojisinde enfeksiyon düşünülmekte ise mutlaka mikrobiyolojik tetkikler yapılmalıdır. Örnekleme yapılması tanı ve tedavide yön göstericidir. Tanıya yönelik yapılması gereken mikrobiyolojik ve radyolojik tetkikler Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Tanıda kullanılan Mikrobiyolojik Tetkikleri

Radyolojik Tetkikler:

Göğüs direct grafisi, yoğun bakımlarda sık kullanılan ve ulaşımı kolay bir tetkiktir. Yeni gelişen pnömonik infitrasyonları, plevral effüzyonları ve ampiyemi saptayabilmektedir. Ancak hali hazırda akciğer patolojisine sahip (interstisyel akciğer hastalığı, akut respiratuvar distress sendromu-ARDS) olan hastalarda progresyonu veya eklenen enfektif tabloyu belirlemekte güçsüz kalmaktadır. Bu tür durumlarda bilgisayarlı tomografi(BT) tetkiklerinden faydalanmak gerekmektedir (6-11).

Diğer görüntüleme tetkikleri ön tanılara yönelik yapılmalıdır. Biliyer problemlerde ve ürner sistemde ultrasonografi, abse veya diğer intraabdominal patolojilerde abdomen BT kullanılabilmektedir.

Ateşe Neden Olan Özel Durumlar

Burda daha çok karşımıza sık çıkan non-enfektif durumlarda örnek verilecek ve bu durumlara yaklaşım anlatılacaktır.Hipertermi sendromları diğer başlıklarda anlatıldığından burada bahsedilmeyecektir. Enfektf tablolar ilerleyen kısımda anlatılacaktır.

Transfüzyon reaksiyonları:

Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Tranfüzyon reaksiyonları (Sazama K ve ark. "Practice parameter for the recognition, management, and prevention of adverse consequences of blood transfusion" 'dan adapte edilmiştir.) (11)

Reaksiyon	Klinik Bulgular	Laboratuvar Bulguları	Sorumlu Ürünler
Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları	Ateş, titreme, hipotansiyon, sırt ağrısı, DIC (dissemine intravasküler koagülopati)	Hemoglobinemi, hemoglobinüri, pozitif COOMBS testi, DIC bulguları (uzamış PT, uzamış aPTT, azalmış fibrinojen, trombositopeni)	Eritrosit süspansiyonları (ES), plasma (daha az oranda), nadir olarak trombosit süspansiyonları (TS) Uygunsuz kan transfüzyonları (ABO uyuşmazlığı)
Anaflaktik Transfüzyon Reaksiyonu	Hipotansiyon, anjioödem, wheezing, dispne	Hipoksemi, IgA eksikliği, anti-IgA	ES,plazma ürünleri ,TS
Transfüzyon Ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)	Dispne, ARDS, hipotansiyon	Anormal göğüs direct grafisi, hipoksemi, transient lökopeni, anti-nötrofil veya anti-HLA	ES,plazma ürünleri ,TS
Transfüzyon İlişkili Dolaşım Aşırı Yüklenmesi (TACO)	Solunum yetmezliği, raller	Anormal göğüs direct grafisi, hipoksemi, artmış BNP veya NT-proBNP	ES,plazma ürünleri ,TS ve diğer sıvılar
Sepsis- Bakteriyel Enfeksiyon	Ateş, titreme, hipotansiyon, DIC	Bakteriyemi, lökositoz, DIC	Plateletler en yüksek oranda suçlu bulunsa da tüm ürünlerde olabilir. Ürünlerde bakteriyel kontaminasyon gösterilebilir.
Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu	ateş	yok	Tüm ürünler, plasma daha nadir
Alerjik Transfüzyon Reaksiyonu	Ürtiker	yok	Tüm ürünler

İlaç Ateşi:

İlacın başlamasından birkaç gün sonra ortaya çıkabilir, ilacın kesilmesinden sonra birkaç gün sürebilir ve başka belirtiler olmaksızın yüksek ateşlere (yani >38.9°C neden olabilir. Dışlama tanısıdır. Antiepileptikler (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital), heparin, antimikrobiyal ilaçlar (betalaktam grubu, sulfonamidler), allopurinol ve immune check-point inhibitörleri ilaç ateşi yapan başlıca medikasyonlardır (15,16).

Adrenal kriz:

Yoğun bakım yatışlarında nadir görülmekle beraber fatal olabilmektedir. Genelde adrenal yetmezlik tanısı olmayan hastaların ağır sepsis veya travmaya maruz kalmaları sonrasında glukokortikoid almamaları nedeniyle görülür. Bilateral adrenal hemorajisi olan veya daha öncede glukokortikoid tedavisi alıp aniden tedavisi kesilenlerde görülebilir. Distribütif şok, adrenal krizin baskın belirtisidir, ancak ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, yorgunluk, uyuşukluk, hipoglisemi, konfüzyon veya koma, hiponatremi ve hiperkalemi de görülebilmektedir (13).

Tiroid fırtınası:

Nadir görülen bir ateş nedeni olan tiroid fırtınası, ciddi, yaşamı tehdit eden tirotoksikozu ifade eder. Genellikle cerrahi, enfeksiyon, travma veya akut iyot yükü gibi akut bir stresör tarafından tetiklenir. Klinik belirtiler arasında şiddetli ateş (>40°C), distribütif şoku, şiddetli taşikardi (>140 atım/dk), konjestif kalp yetmezliği, bulantı, kusma, diyare, ajitasyon, deliryum, psikoz, stupor, ve koma bulunmaktadır. Tiroid fırtınası tanısı, şiddetli ve yaşamı tehdit eden semptomların varlığında biyokimyasal hipertiroidizm kanıtlanması ile konulur. (Serbest T4 ve/veya T3'ün yükselmesi ve TSH'nin baskılanması) (14).

Tedavi

Primer tedavi altta yatan etyolojinin tedavisidir. Enfektif tablolarda antibiyogram çalışılarak etkene uygun ve yeterli sürelerde antimikrobiyal tedavi uygulanması esastır. Diğer durumlar için tedaviler şunlardır:

- Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında, acil olarak transfüzyonun sonlandırılması ve hemodinamik destek verilmesi hayatidir. Genellikle 100-200 ml/saat infüzyon

hızı ile verilen salin solüsyonu akut böbrek hasarını engellemekte yeterli olabilmektedir. İdrar çıkışı 1 ml/kg/saat düzeyinde olmalıdır. Ringer laktat ve dekstroz içeren sıvılardan mutlaka uzak durulmalıdır. İçlerindeki kalsiyum ve dekstroz içeriği nedeniyle tabloyu kötüleştirebilir. Derin hipotansiyonda vazopresörlerin kullanımı gerekebilmektedir. DIC açısından takipte olunmalıdır.

- Anaflaktik transfüzyon reaksiyonunda, transfüzyon acil durdurularak intramuskuler epinefrin 0.01 mg/kg (max. 0.5 mg) dozunda yapılır. 5 ila 15 dakikada bir doz tekrarlanabilmektedir. Bunun dışında gerekli görüldüğü taktirde vazopresör ve mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. H1-reseptör antagonistleri de destek amaçlı verilebilmektedir (loratadin veya setirizin, oral 10 mg veya difenhidramin, oral veya intravasküler yoldan 25 veya 50 mg).
- Transfüzyon Ilişkili Akut Akciğer Hasarı (TRALI)'nda, transfüzyon acil sonlandırılmalıdır. Tedavide asıl amaç ventilasyon desteğidir. Non-invaziv veya gerek görülürse entübe edilerek invaziv mekanik ventilator desteği verilmelidir. Steroid kullanımını destekleyen çalışmalar henüz mevcut değildir.
- Transfüzyon İlişkili Dolaşım Aşırı Yüklenmesi (TACO)'nde, tedavi kardiyojenik pulmoner ödem tedavisi ile benzerdir. Tanıdan kuvvetle şüphelenildiğinde, transfüzyon durdurulmalıdır. Oksijen desteği, hemodinaik destek sağlanmalı, diürez yapılmalıdır.
- Febril Non-Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonunda, transfüzyon durdurularak daha ciddi durumlar açısından araştırma yapılmalıdır. Bulunmaması durumunda antipiretikler ile semptomatik tedavi yapılır.
- İlaç ateşinde, şüphenilen ilaç kesildikten 72-96 saat içinde ateş tamamen gerilemektedir.
- Adrenal krizde, ilk başta 2 ila 3 lt salin veya %5 dekstroz iv olarak verilmelidir. Hidrokortizon 100 mg intravenöz bolus, ardından her 6 saatte bir 50 mg intravenöz (veya ilk 24 saat boyunca sürekli intravenöz infüzyon olarak 200 mg/24 saat) olarak verilmelidir. Hidrokortizon yoksa, alternatifler arasında metilprednizolon ve deksametazon bulmaktadır. Hidrokortizon yerine deksametazon verilmişse salin uygulanmalıdır. Sıvı desteği ilk 24-48 saatte devam etmelidir. Bu sırada altta yatan neden bulunmalıdır. Iv steroid bir-üç gün arasında azaltılmalıdır.
- Tiroid fırtınasında, tiroid hormone seviyelerini azaltmak ve üretimi kısıtlamak amaçlı antitiroid ilaçlar ve inorganik iyot tedavisi verilebilmektedir. Semptomatik açıdan beta bloker kullanımı düşünülmelidir.

Ateşe yönelik semptomatik tedavinin belirgin kanıtlanmış bir yararı yoktur. Hasta stabilizayonunu bozması durumunda uygulanabilir. Basit antipiretikler ile tedavi yapılabilir. Ateşin kesin düşürülmesi gereken durumlar (KİBAS vb.) veya çok yüksek vücut ısıları (41°C'den yüksek) olmadığı sürece agresif düşürme önerilmemektedir.

Yoğun Bakımda Enfeksiyon Yönetimi

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ) çoğu hastanede toplam yatakların yüzde 10'undan daha azını oluşturmasına rağmen, tüm hastane enfeksiyonlarının yüzde 20'sinden fazlası yoğun bakımlarda görülmektedir. YBÜ kaynaklı enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebidir.Enfeksiyonlar ve sepsis, koroner yoğun bakım üniteleri dışındaki ünitelerde önde gelen ölüm nedenidir ve tüm yoğun bakım harcamalarının yüzde 40'ını oluşturur (17).

Epidemiyoloji

1265 yoğun bakım ünitesini kapsayan uluslararası bir çalışmada, anket sırasında yoğun bakım hastalarının yüzde 60'ı enfekte olduğu belirlendi ve enfeksiyon, mortalite için güçlü bir bağımsız risk faktörü olarak hesaplanmıştır (olasılık oranı [OR] 1.51, p<0.001) (17). Genel olarak enfeksiyon ve özellikle dirençli bir patojen ile enfeksiyon riski, hastanın YBÜ'de kalış süresiyle birlikte artmaktadır. Yoğun bakım ünitesinde bu enfeksiyonların yüksek insidansına ve bununla ilişkili mortaliteye çeşitli faktörler neden olur:

- Genel hastane popülasyonundaki hastalarla karşılaştırıldığında, yoğun bakım ünitelerindeki hastalar daha fazla kronik komorbid hastalıklara ve daha şiddetli akut fizyolojik düzensizliklere sahiptir ve bu nedenle nispeten bağışıklığı baskılanmıştır (18).
- Yoğun bakım ünitelerinde kataterlerin yüksek oranda kullanımı patojenlere giriş kapısı oluşturmaktadır.
- Metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), Acinetobacter baumannii, Enterobacteriaceae gibi geniş spektrumlu betalaktamazlar ve/veya karbapenemazlar üreten çoklu ilaca dirençli patojenler (örn. sırasıyla GSBL'ler ve CRE'ler), ve karbapenem dirençli Pseudomonas aeruginosa, yoğun bakım ünitelerinde artan sıklıkta izole edilmektedir (19).

YBÜ ile ilişkili enfeksiyonların çoğu çalışması sanayileşmiş ülkelerden gelse de, Orta ve Güney Amerika, Hindistan, Fas ve Türkiye'deki 46 hastanenin çok merkezli ileriye dönük bir kohort sürveyans çalışmasının gösterdiği gibi, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon oranları daha da yüksek olabilir. Enfeksiyonlara genel bakıldığında %14.7 oranı (1000 YBÜ günü için 22 vaka) saptandı. Cihaz ilişkili oranlara bakıldığında ise ventilator ilişkili pnömoni (VİP)'de 1000 ventilatör günü için 24.1 vaka, katater ilişkili kan enfeksiyonlarında her 1000 kataterli gün için 12.5 vaka, katater ilişkili üriner system enfeksiyonunda her 1000 kataterli gün için 8.9 vaka gözlemlenmiştir (20).

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı yukarıda ateşe yaklaşımda anlatıldığı gibidir. Enfeksiyon düşünülen hastalarda mutlaka düşünülen alandan örneklendirme yapılarak kültüre ekilmelidir. Etken tayini ve sonrasındaki antibiyogram çalışmaları ile tanı konulmalı ve tedavi planı yapılmalıdır. Ayırıcı tanısı ateşe sebep olan non-enfektif durumları kapsamaktadır.

Bakteriyel enfeksiyonların tanısı ve takibinde prokalsitonin değerli bir araçtır.Viral ve fungal enfeksiyonlarda yükselme görülmemektedir. CRP gibi akut faz reaktanları da tanıya destek veren parametrelerdir.

Yoğun Bakım Ünitelerinde Sık Görülen Enfektif Tablolar

Ventilatör İlişkili Pnömoni (VİP): entübasyondan en az 48 saat sonar gelişen hastane kaynaklı pnömoni türüdür. Şu özellikler görülebilmektedir:

- Semptomlar: Dispne
- Bulgular: ateş, takipne, sekresyon artışı, hemoptizi, ral ve ronküs, bronkospazm
- Ventilator değerlerinde değişiklik: azalmış tidal volüm, artmış solunum yolu basıncı
- Laboratuvar: yeni başlangıçlı veya artmış hipoksemi, lökositoz
- Radyolojik: Göğüs direkt grafisinde veya BT'sinde yeni gelişen konsolidasyon alanları

Sepsis veya septik şoka doğru ilerleyebilen tablolar görülebilmektedir.

Tanısı klinik ile konulmaktadır. Mutlaka solunum yolu sekresyonları alınarak mikroskobik ve kantitatif olarak incelenmeli, kültürlere ekilmeli ve antibiyogram çalışılmalıdır.

Ayırıcı tanısında; ARDS, aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, pulmoner hemoraji, tümörler ve vaskülitler bulunmaktadır.

İntravasküler katater ilişkili enfeksiyonlar: Damar içi kateterle ilişkili enfeksiyonlar (venöz, arteriyel) genellikle lokalize semptom veya bulgular olmaksızın ateş olarak ortaya çıkar. Diğer bulgular; yerleştirme yerinde selülit, yerleştirme yerinden pürülan drenaj, tesadüfen saptanan bakteriyemi, sepsis (ateş, taşikardi, takipne, lökositoz) veya septik şoku içerir. Nadiren bir hasta süpüratif tromboflebit, endokardit veya septik apse ile başvurabilir. Tanı, diğer potansiyel kaynakları ekarte ederek ve periferik ve kateterle ilgili kültürlerde tipik mikroorganizmaları (örneğin, Staphylococcus veya Streptococcus türleri) tanımlayarak doğrulanabilir.

Cerrahi Alan Enfeksiyonu: Ateşi ve/veya şok belirtileri olan herhangi bir postoperatif hastada cerrahi alan enfeksiyonu (yara veya iç organ) düşünülmelidir. Batın belirtileri analjezi veya sedasyon ile maskelenebilir, ancak cerrahi drenlerden artan çıkış veya pürülan materyal akıntısı görülebilir. Ameliyat yeri enfeksiyonlarının çoğu ameliyattan bir ila dört hafta sonra ortaya çıkar, ancak bazen ameliyattan sonraki ilk hafta veya ameliyattan bir aydan daha uzun bir süre sonra da ortaya çıkabilir. Klinik belirtiler olası patojen ve cerrahi bölgeye bağlıdır (örneğin, abdominal cerrahiden kaynaklanan Gram negatif enfeksiyonlar).

Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları: Semptom veya bulguları lokalize etmeden ateş olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda belirlenmesi zor olabilen sistit (suprapubik ağrı, hematüri, piyüri) veya piyelonefrit (yan ağrısı, kostovertebral açı hassasiyeti, bulantı ve kusma) semptom ve bulguları da görülebilir. Bazen sepsisin sistemik belirtileri ile ortaya çıkarlar. Üriner system enfeksiyonu klinik özellikleri ile birlikte bakteriürinin tanımlanması tanıyı kolaylaştırır.

Bakteriyemi: Herhangi bir enfeksiyona ikincil olabilir. Ateş, bakteriyeminin tek belirtisi olabilir, ancak hızla septik şoka ilerleyebilir. Transfüzyonla bulaşan bakteriyel enfeksiyon, her zaman transfüzyon sırasında ortaya çıkmayan, nadir, ancak yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Kontaminasyondan ziyade patojenik mikroorganizmalar (örn., Staphylococcus aureus) ile bakteriyemi,klinisyeni bir kaynak aramaya sevk etmeli ve antibiyotiklerle ampirik tedavi başlanmalıdır.

Tedavi

Bu bölümde ön planda ampirik tedaviden bahsedilecektir. Etkene yönelik tedavi antibiyogram ile belirlenmekte olup enfeksiyon hastalıkları bölümü ile konsültasyon ile karar verilmektedir. İlerleyen bölümde anlatılacak olan sepsisde ampirik tedavinin erken başlanması hayat kurtarıcıdır. Bu sebeple ön tanılara yönelik kullanılabilecek ampirik antibiyotiklerin bilinmesi faydalı olacaktır.

Bazı durumlarda ampirik antibiyotik tedavisi başlatılırken diğerlerinde ateş tekrarlayana kadar ertelenebilir. Genel olarak, enfeksiyondan şüphelenildiğinde, özellikle sıcaklığı ≥38.9°C olan hastalarda ve sepsis veya şok, nötropeni ile başvuran, bağışıklığı baskılanmış ve/veya şüphelenilen cihazlara (katater, entübasyon vb.) sahip hastalarda ampirik antimikrobiyaller önerilmektedir. Diğer hastalarda tanının netleşmesi ve etken belirlenmesi beklenilebilmektedir (21, 22).

Ampirik tedavi seçenekleri belirlenirken mevcut ünitenin üremeleri, kolonizasyonu ve hastanın risk faktörleri değerlendirilmelidir. Hastanın daha önceki yatışı, immunsuprese olup olmadığı, yaşı bu riskler arasındadır. Çoklu ilaç direnci olan bakteriler (MDR), metisilin dirençli s. aeureus (MRSA) ve gram negative basiller tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu bakterilerle alakalı risk faktörleri mevcut ise ona göre ampirik antibiyoterapi seçilmesi önerilmektedir (23).

VİP için ampirik tedavi:

Katater ilişkili kan enfeksiyonları için ampirik tedavi:

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun (CRBSI) tedavisi için ilk ampirik antibiyotik tedavisi seçimi, hastalığın ciddiyetine, enfeksiyon için risk faktörlerine ve olası patojenlere bağlıdır. Ampirik tedavi gram boyama sonuçlarına göre belirlenmesi önerilmektedir (24):

- Gram pozitif etkenler için ampirik tedavi vankomisindir. Vankomisin rezistansı olan MRSA ve enterokok riski yüksek olan ünitelerde daptomisin kullanılabilmektedir.
- Gram negatif boyamada hastanın durumuna göre tedavi çeşitlenmektedir:
    - Nötropeni, ağır yanık, hemodinamik instabilite mevcutsa antipsödomonal betalaktamlar kullanılabilir:seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, meropenem, imipenem. Eğer ünitede yüzde 90'ın üzerinde bu tedavilere direnç biliniyorsa ek bir antipsödomonal tedavi verilebilir (aminoglikozidler, siprofloksasin gibi).
    - Nötropeni, ciddi yanıklar veya hemodinamik instabilite yokluğunda, seftriakson veya gram negatif organizmalara karşı aktiviteye sahip başka bir ajanla monoterapi mantıklıdır; ampirik antipsödomonal kapsama genellikle gerekli değildir.

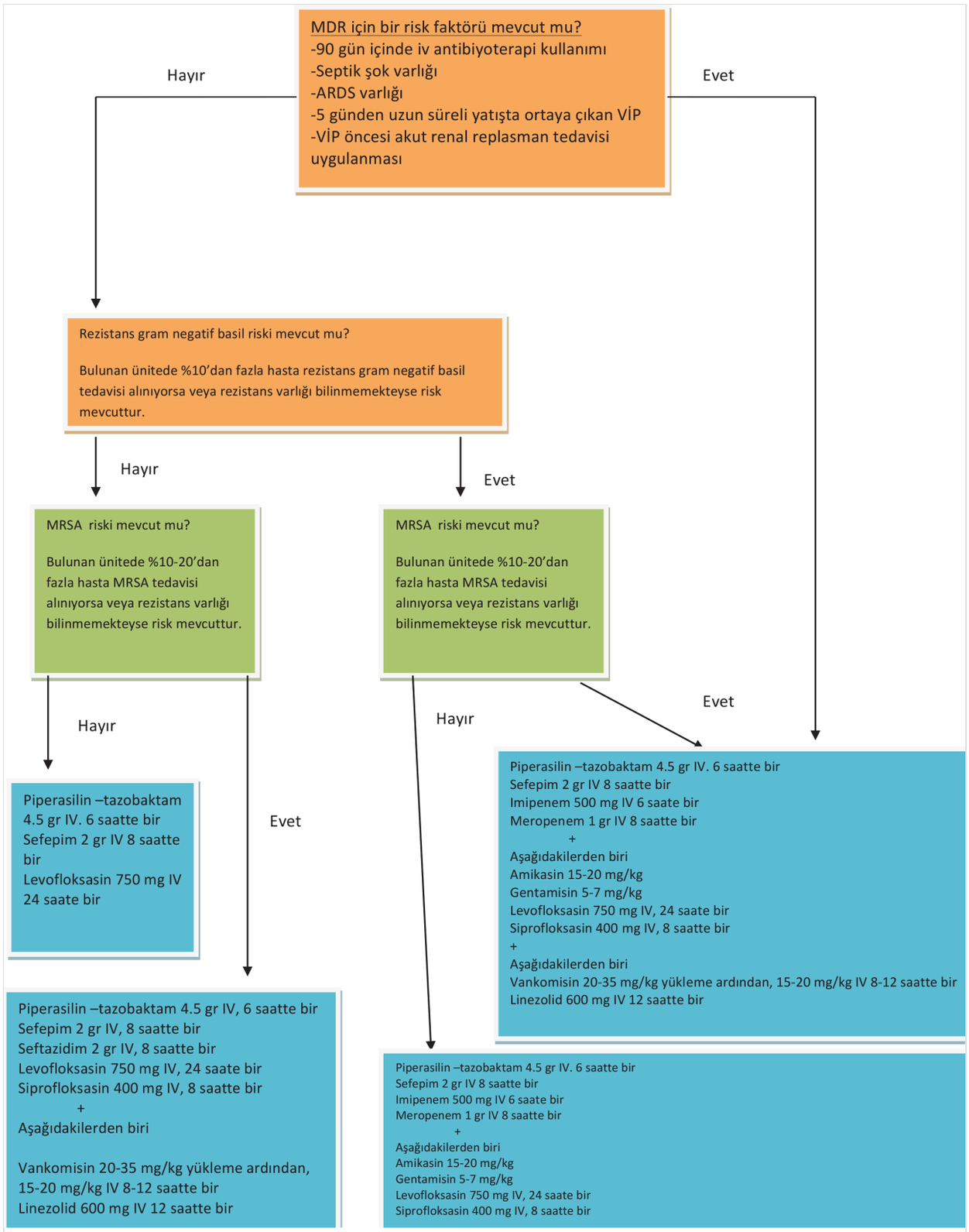
Katater ilişkili üriner sistem enfeksiyonları için ampirik tedavi:

Ağır sepsis durumlarında ESBL'ye etkin hem gram pozitif hem de gram negative etkinliği olan geniş spektrumlu antibiyoterapi seçimi yapılmalıdır. Genellikle meropenem /imipenem ile vankomisin kombinasyonu uygulanmaktadır.

Daha hafif vakalarda, MDR riskine bakılması gerekmektedir. MDR riski mevcut ise ESBL riski yoksa sefepim, piperasilin-tazobaktam, ESBL riski mevcut ise meropenem, imipenem kullanılabilmektedir. MDR riski yoksa seftriakson, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, levofloksasin kullanılabilmektedir (25).

Tüm vakalarda etken belirlendikten sonar ampirik tedavi etkene göre modifiye edilmelidir.

Katater çıkarılması: Ateşli bir hastada intravasküler kateterin (veya başka bir cihazın) çıkarılıp çıkarılmaması kararı zordur. Damar içi kateterin çıkarılması kararında dikkate alınacak hususlar; hastalığın ciddiyeti, kateterin süresi, kateterin ateş kaynağı olma olasılığı ve kateterin çıkarılmasının verebileceği sonuçlarını içerir. Örneğin, sepsisli bir hastada, yerleştirme bölgesinin enfekte göründüğü bir intravasküler kateterin çıkarılması uygundur, ancak yerleştirme bölgesi temizse ve kateter henüz yeni takılmışsa çıkarılması gerekli olmayabilir. Kateterin enfekte olduğu biliniyorsa veya metastatic enfeksiyon valığı kanıtlandıysa veya persistan bakteriyemi varsa çıkarılması önerilmektedir. Özellikle Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, ilaca dirençli organizmalar ve Candida türleri ile enfeksiyon tablosu mevcutsa çıkarılmalıdır.



Şekil 2. VİP ampirik antibiyoterapi şeması (23) - Dozlar normal böbrek fonksiyonları olan hastalar için geçerlidir. Metabolik tablolarda doz ayarı yapılması gerekmektedir.

Önleme

Yoğun bakımda enfeksiyonlara karşı savaşın en önemli kuralı enfeksiyonları önlemektir. SAğlık çalışanlarının bu konuda eğitilmesi önem arz etmektedir. Bu önlemler ile ilaca dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkışı ve yayılması engellenebilir. Yapılabilecek girişimler şunlardır:

- Klinisyenlerin gereksiz antibiyotik kullanımı açısından eğitimi sağlanması
- El hijyeni konusunda eğitimler ve denetlemeler
- İşlem öncesi- sırası ve sonrasında hijyen kurallarına dikkat edilmesi(önlük giyilmesi, eldiven değişimi, hastalar arası temasın azaltılması)
- Günlük klorheksidin banyosu ile kolonizasyon önlenmesi
- Sürveyans çalışmaları yapılarak feedbackler ile eksiklerin giderilmesi.

Yoğun Bakımda Sepsis Yönetimi

Sepsis, vücudun enfeksiyon etkenine karşı oluşturduğu disregüle yanıttır ve birçok organ bozukluğu bu duruma eşlik eder. Erken teşhis ve uygun tedavi, mortalitede ve morbiditede belirgin azalma sağlamaktadır. Sepsise yönelik düzenlenen ve sürekli güncellenen kılavuzlar bulunmaktadır. Bu bölümde 2021 Sepsis kılavuzu'ndan öneriler aktarılacaktır (26).

- Hastanelerin ve yoğun bakım ünitelerinin sepsis açısından yüksek riskli hastalarda tarama yöntemleri, takip prosedürleri oluşturması ilk yapılması gereken uygulamalardan biridir. Erken tanı sepsisde çok önemlidir. Sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların ilk 6 saat içinde yoğun bakım ünitelerine alınması önerilmektedir.
- Kılavuz, takip parametresi olarak qSOFA (quick SOFA) kullanımını önermektedir. SIRS, NEWS veya MEWS tarama gereçleri daha arka planda kalmıştır (Tablo 3).
- Sepsis ve septik şok acil durumlardan biridir, tedavi ve resüsitasyon anında başlanmalıdır.

Tablo 3. qSOFA skorlaması (2 veya daha fazlası sepsis lehine yorumlanmaktadır.)

qSOFA kriterleri
Sistolik kan basıncı <100 mmHg olması
Solunum sayısı ≥20/dk olması
Glasgow koma skalası ≤ 14 olması

Resüsitasyon önerileri:

- Sepsis kaynaklı hipoperfüzyon veya septik şoklu hastalar için en az 30 mL/kg intravenöz (IV) kristaloid sıvının canlandırmadan sonraki ilk 3 saat içinde verilmelidir. Eski kılavuzlarda daha güçlü bir öneriyken fazla volüm yüklemenin yaratabileceği komplikasyonlar nedeniyle yakın takip gerekliliği önerilmiştir. Sıvı verirken hastanın komorbiditeleri göz önünde bulundurulmalıdır.
- Hastanın sıvı yükü takibinde fizik muayene ve statik parametrelerden ziyade, dinamik ölçümler önerilmektedir. Dinamik parametreler, atım hacmi (SV), atım hacmi varyasyonu (SVV), nabız basıncı varyasyonu (PPV) veya varsa ekokardiyografi kullanılarak pasif bacak kaldırmaya veya sıvı bolusuna yanıtı içerir.
- Sepsis tanılı hastalarda mutlaka laktat düzeyi çalışılması önerilmektedir. Burada önemli olan laktat yüksekliğidir. Resüsitasyonda, yükselmiş laktat düzeyinin düşürülmesi amaçlanabilmektedir. Ancak laktat yüksekliği yapabilecek diğer durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.
- Septik şok için, diğer perfüzyon önlemlerine ek olarak resüsitasyona rehberlik etmesi için kapiller dolum süresinin kullanılması önerilmektedir. Doku perfüzyonunu göstermekte etkili ve kolay bir yoldur.
- Vazopresör kullanan septik şoklu yetişkinler için, daha yüksek ortalama arter basıncı (MAP) hedeflerine kıyasla 65 mm Hg'lik bir başlangıç hedef MAP önerilmektedir. Daha yüksek kan basıncı hedeflerinde kronik hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gelişme olasılığı yüksektir.

Enfeksiyon önerileri:

- Sepsis ve septik şok tanılı ancak enfeksiyon odağı bulunamayan hastalarda, sürekli yeniden gözden geçirme ve altermatif tanıların araştırılması önerilmektedir. Alternatif tanılar konulduğunda ampirik antibiyoterapi kesilmesi uygundur.
- Antibiyotik zamanlaması hayati öneme sahiptir. Burada sepsis ve septik şok olasılığı yüksek olan hastalarda 1 saat içinde ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Sepsis tanısı muhtemel olan hastalarda şok var ise, yine 1 saat içinde başlanmalıdır. Ancak şok varlığı yok ise hızlı bir değerlendirme ile tablonun enfektif olup olmadığı belirlenmelidir. Enfektif olduğu düşünülüyorsa ampirik tedavi ilk 3 saatte başlanmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Antibiyotik Başlama Süreleri

	Şok Mevcut	**Şok Yok**
Büyük olasılıkla/ kesin Sepsis	**Antibiyotikleri hemen veya en geç 1 saat içinde başla!!**	
Muhtemel Sepsis	**Antibiyotikleri hemen veya en geç 1 saat içinde başla!!**	Tablonun enfektif olup olmadığı açısından yeniden değerlendir. Enfeksiyon şüphesi mevcutsa ilk 3 saatte antibiyotik başla!!

- MRSA yüksek riskli hastalarda, mutlaka bu etkeni kapsamına alan ampirik antibiyoterapi kullanılması önerilmektedir. Ancak riski düşük veya hiç yoksa, geniş kapsamlı antibiyoterapi kullanımı önerilmemektedir. MRSA riskleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. MRSA risk faktörleri

Daha önce MRSA enfeksiyonu geçirmiş olmak
Yakın zamanda IV antibiyoterapi almak
Yakın zamanda cilt enfeksiyonu mevcudiyeti
Kronik yara mevcudiyeti
İnvaziv araçların bulunması (entübasyon, katater vb.)
Hemodiyaliz
Yakın zamanda hastane yatışı
Hastalığın ağırlığı

- Çoklu ilaç direnci olan mikroorganizmaların (MDR) riski yüksek olduğunda ampirik olarak gram negatif kapsaması olan iki antibiyoterapi önerilmektedir. Ancak risk az veya hiç yoksa, etken belirlenmiş ise iki antibiyotik verilmemelidir. Risk faktörleri ise MRSA ile benzerdir. Yoğun bakım kolonizasyonu ve hastanın daha önceki yatışları da önemlidir.
- Mantar enfeksiyonlarında da aynı şekilde risk yüksek ise, ampirik antifungal kullanımı önerilmektedir. Ancak risk az veya yoksa kullanım önerilmemektedir. Bu risk faktöleri arasında nötropeni, immunsupresyon, total parenteral nutrisyon kullanımı, madde kullanımı, hemodiyaliz, uzun yoğun bakım yatışı, acil gastrointestinal veya hepatobiliyer operasyonlar, geniş spektrumlu uzun süreli antibiyoterapi kullanımı sayılabilir.
- Ampirik antiviral tedavi önerilmemektedir.
- Hastalarda, enfeksiyonun kaynağın acil olarak belirlenmesi ve en uygun şekilde, kısa zamanda kaynak kontrolü sağlanması önerilmektedir. Eğer kaynak bir intravasküler katater ise, damar yolu güvenceye alındıktan sonar çıkarılması önerilmektedir.
- Antibiyotik süreleri olabildiğince kısa tutulmalı ve günlük muayeneler ile karar verilmelidir.

Hemodinamik takip önerileri:

- Sıvı resüsitasyonunda ilk tercih kristalloidler olmalıdır. Dengeli solüsyonlar, saline göre daha çok tercih edilmelidir. Yüksek volümde sıvı replasmanı gerekliliğinde maliyet hesabı yapılarak albumin ile birlikte verilmesi düşünülebilir. Jelatin ve nişasta içeren solüsyon kullanımı önerilmemektedir.
- Vazopresör olarak ilk tercih norepinefrin olmalıdır. Norepinefrin olmadığı zamanlarda dopamine ve epinefrin kullanılabilir ancak mümkünse norepinefrin temini sağlanarak mutlaka ilk tercih olmalıdır.
- Norepinefrin ile yeterli MAP sağlanamayan hastalarda, doz arttırılımı yerine vazopressin eklenmesi önerilmektedir. Vazopressin genellikle norepinefrin 0,25-0,5 µg/kg/dk aralığında iken başlanması uygundur. İkili ajana ragmen sağlanamaz ise, epinefrin eklemesi uygundur. Terlipresssin kullanımı komplikasyonları nedeniyle önerilmemektedir.
- Septik şok ve kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda yeterli sıvı replasmanı ve kan basıncına rağmen hipoperfüzyon bulgularının devam etmesi halinde noradrenaline dobutamin eklenmesinin ya da adrenalinin tek başına kullanılmasının uygundur. Levosimendan kullanımı önerilmemektedir.
- Kan basıncı takibi eğer koşullar elverişli ise, invaziv olarak yapılmalıdır. Vazopresörler santral yolla uygulanmalıdır. Ancak santral yol elde edilene kadar kısa süreli periferal yoldan verilebilir.
- İlk resüsitasyon sonrasında devam eden hipoperfüzyon ve sıvı açığı bulguları olan sepsis veya septik şoklu hastalarda, resüsitasyonun ilk 24 saatinde liberal ya da kısıtlayıcı sıvı tedavilerinin kullanılmasına yönelik öneri sunulması için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Sıvı resüsitasyonu yalnızca hipoperfüzyon bulguları devam eden hastalarda yapılmalıdır.

Ventilasyon önerileri:

- Sepsis ilişkili hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde konservatif oksijen hedeflerinin kullanımına ilişkin öneride bulunmak için yeterli kanıt yoktur.
- Sepsis ilişkili hipoksemik solunum yetmezliği olan erişkinlerde, non-invaziv ventilasyon yerine yüksek akımlı nazal oksijen tedavisinin kullanılması önerilmektedir.
- ARDS (akut respiratuar distress sendrom) koruyucu mekanik ventilasyon yapılmalıdır. Düşük tidal volüm (6 mL/kg), yüksek PEEP, plato basıncı için 30 cm H2O limiti belirlenmesi önerilmektedir.
- Sepsis ilişkili orta ve ağır ARDS' li hastalarda geleneksel rekruitment manevralarının kullanılmasının uygun olduğunu düşünülmektedir. Artan PEEP titrasyon stratejisi önerilmemektedir.
- Sepsis kaynaklı orta-şiddetli ARDS'li yetişkinler için günde 12 saatten fazla pron ventilasyon önerilmektedir.
- Sepsis kaynaklı orta-şiddetli ARDS'li yetişkinler için, sürekli nöromusküler bloker ajan (NMBA) infüzyonu yerine aralıklı NMBA boluslarının kullanılmasını tavsiye edilmektedir.
- Sepsis kaynaklı şiddetli ARDS'li yetişkinler için, deneyimli ve kullanımını destekleyecek altyapıya sahip merkezlerde geleneksel mekanik ventilasyon başarısız olduğunda veno-venöz (VV) ECMO kullanılması önerilmektedir.

Diğer Öneriler:

- Septik şok tablosunda olan yetişkinlerde vazopressör tedavinin devamı gerekiyorsa iv kortikosteroid kullanılması önerilmektedir. Septik şok tablosunda olan yetişkinlerde kullanılan tipik kortikosteroid, her 6 saatte bir 50 mg iv verilen veya 200 mg/gün doz sürekli iv infüzyon olarak verilen hidrokortizondur. Bunun, en az 4 saattir ≥ 0.25 µg/kg/dak. dozunda norepinefrin veya epinefrin alan hastalarda başlanması tavsiye edilir.
- Polimiksin B hemoperfüzyonu önerilmemektedir.
- IVIG kullanımı önerilmemektedir.
- C vitamin kullanımı önerilmemektedir.
- Kısıtlayıcı kan transfüzyonları önerilmektedir. 7 g/dL hemoglobin transfüzyon için eşik değeri kabul edilmekle beraber; hastanın kliniği, kardiyak kapasitesi, hipoksemi ve kanama varlığına göre değerlendirilmelidir.
- Stres ülser profilaksisi ve kontraendikasyon yoksa farmakolojik venöz tromboembolizm profilaksisi önerilmektedir.
- Renal replasman tedavisi gerektiren sepsis veya septik şoklu ve ABH'li erişkinlerde, ya sürekli veya aralıklı renal replasman tedavisi uygulanması önerilmektedir.
- Sepsis veya septik şoku olan yetişkinler için, ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L) glukoz seviyesinde insülin tedavisinin başlatılması uygundur.
- Enteral beslenebilen sepsis veya septik şoklu erişkin hastalarda, enteral nütrisyonun erken (72 saat içinde) başlatılması önerilmektedir.
- Septik şok ve hipoperfüzyona bağlı laktik asidemisi olan yetişkinler için, hemodinamiyi iyileştirmek veya vazopressör gereksinimlerini azaltmak için sodyum bikarbonat tedavisinin kullanılmamalıdır. Ancak, şiddetli metabolik asidemi (pH ≤ 7.2) ve ABH (AKIN skoru 2 veya 3) olan yetişkinlerde sodyum bikarbonat tedavisinin kullanılması uygundur.

KAYNAKLAR

1. O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. Crit Care Med 2008; 36:1330.
2. Niven DJ, Laupland KB, Tabah A, et al. Diagnosis and management of temperature abnormality in ICUs: a EUROBACT investigators'

vey. Crit Care 2013; 17:R289.
3. Giuliano KK, Scott SS, Elliot S, Giuliano AJ. Temperature measurement in critically ill orally intubated adults: a comparison of pulmonary artery core, tympanic, and oral methods. Crit Care Med 1999; 27:2188.
4. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, et al. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. Crit Care Med 2008; 36:1531.
5. Circiumaru B, Baldock G, Cohen J. A prospective study of fever in the intensive care unit. Intensive Care Med 1999; 25:668.
6. Marik PE. Fever in the ICU. Chest 2000; 117:855.
7. Cunha BA. Fever in the critical care unit. Crit Care Clin 1998; 14:1.
8. Cunha BA. Fever in the intensive care unit. Intensive Care Med 1999; 25:648.
9. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. Chest 2002; 122:1784.
10. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. Crit Care Clin 2001; 17:59.
11. Niven DJ, Shahpori R, Stelfox HT, Laupland KB. Management of febrile critically ill adults: a retrospective assessment of regional practice. Ther Hypothermia Temp Manag 2011; 1:99.
12. Sazama K, DeChristopher PJ, Dodd R, et al. Practice parameter for the recognition, management, and prevention of adverse consequences of blood transfusion. College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:61.
13. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003; 348:727.
14. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. Crit Care Clin 2001; 17:59.
15. Zhang C, Van DN, Hieu C, Craig T. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: Determine the cause and prevention. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 123:483.
16. Meyboom R. Intentional rechallenge and the clinical management of drug-related problems. Drug Saf 2013; 36:163.
17. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA 2009; 302:2323.
18. Hynes-Gay P, Lalla P, Leo M, et al. Understanding sepsis: from SIRS to septic shock. Dynamics 2002; 13:17.
19. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. Am J Infect Control 2000; 28:429.
20. Rosenthal VD, Maki DG, Salomao R, et al. Device-associated nosocomial infections in 55 intensive care units of 8 developing countries. Ann Intern Med 2006; 145:582.
21. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med 2010; 38:1045.
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006; 34:1589.
23. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis 2016; 63:e61.
24. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:1.
25. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52:e103.
26. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181-1247. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0247

Sedasyon, Analjezi ve Nöromüsküler Blokaj Protokolü

Arş. Gör. Uzm. Dr. Tamer Bayram, Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

ORCID; TB: 0000-0003-0417-3542, EMA: 0000-0002-6527-4139

GİRİŞ

Ağrı, "gerçek veya olası doku hasarı ile ilişkili veya bu hasar açısından tanımlanan hoş olmayan bir duyusal ve emosyonel deneyim" olarak tanımlanmaktadır. Ağrı paternlerinin oldukça değişken olması (örneğin, akut/ kronik ağrı veya kronik üstüne akut alevlenmelerle seyreden ağrı), farklı ağrı kaynakları olabilmesi (örneğin, somatik, viseral ve nöropatik), hastaların ağrı algısının subjektif ve değişken tolere edilebilirliğe sahip olması nedeniyle ağrı yönetimi karmaşıktır. Ağrı değerlendirmesi ve tedavisine yönelik tutarlı bir yaklaşım kritik hastaların bozulmuş iletişim, değişen mental durum, mekanik ventilasyon, prosedürler ve invaziv cihazların kullanımı, uyku bozukluğu ve immobilite/mobilite durumunu içeren özellikleri göz önüne alındığında çok önemlidir.

Kritik hastaların büyük çoğunluğu istirahatte ve standart bakım prosedürleri sırasında orta ile şiddetli düzeyde ağrı yaşarlar. Endotrakeal tüp, hastaya pozisyon verilmesi, dekübit ülseri, aspirasyon, santral kateter yerleştirilmesi, göğüs tüpü takılması veya çıkarılması, arter kanülasyonu, nazogastrik sonda yerleştirilmesi, yara bakımı yoğun bakımlarda sık görülen ağrı nedenleridir. Ağrıya cevaben oluşan sempatoadrenerjik yanıt sonucu dolaşımda artan katekolaminler oksijen tüketiminde artışa neden olur ve katabolik bir süreç ortaya çıkar. Kalbin iş yükü artar, immun cevap baskılanır ve yara iyileşmesinde gecikmeye neden olur. Hiperventilasyon gelişir ve hasta- mekanik ventilatör uyumsuzluğuna neden olur. Kan şekeri yükselir, hiperkoagülasyon gibi tromboembolik olaylara yatkınlık artar. Tüm bu sebepler yoğun bakımlarda sedatif ve analjezik ilaçların kullanılması ihtiyacını doğurmuştur.

Ağrı, deneyimleyen kişinin söylediği "her ne ise" ve deneyimleyen kişinin "ne zaman" var olduğunu söylediği şekliyle ele alınmalıdır. Referans standart ağrı ölçüsü hastanın kendi beyanı olmasına rağmen, yoğun bakım hastalarında net bir şekilde iletişim kuramamak, hastanın ağrı deneyimini veya uygun ağrı yönetimi ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Yine yoğun bakım hastalarında sedatif ve nöromüsküler bloker ilaç kullanımı sırasında ağrı ve farkındalığı değerlendirmek zor olabilir. Ağrının şiddetini değerlendirmek için objektif ve subjektif yöntemler kullanılabilir. Objektif yöntemler; plazma kortizol ve katekolamin düzeyi ölçümü, kardiyovasküler değişikliklerin tespiti, plazma beta endorfin düzeyi ve cilt ısısının ölçümü, sinir iletim hızı ve uyarılmış yanıtlar gibi ölçümlerdir. Subjektif yöntemler; ise valide edilmiş davranışsal ağrı ölçekleri gibi ağrılarını tam ifade edemeyen hastalarda ağrı değerlendirmesi için geliştirilmiş değerlendirmelerdir (**Tablo 1 ve Tablo 2**) (1-8).

Hastanın çevresel faktörlere farkındalığını, dış uyaranlara cevabını azaltmak ve dolayısıyla deliryum gelişmesini önlemek amacıyla sedasyon önemlidir. Sedasyondan optimal yararlanım için analjezik ile kombine edilmesi gerekir ve sedasyon için kullanılacak ilaçların amnezik, hipnotik ve anksiyolitik özelliği olmalıdır. Sürekli ilaç kan düzeyi sağlaması açısından ilaçların infüzyon şeklinde kullanımı daha uygundur. Ağrı ve sedasyon yönetimi; yoğun bakım tedavi stratejilerini, morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir **(Tablo 3)** bu yüzden sedasyonun ne kadar derinlikte ve sürede uygulanacağı klinisyen tarafından sıkı takip edilmelidir.

Tablo 1. DAVRANIŞSAL AĞRI ÖLÇEĞİ (ERİŞKİN)*
(Entübe, Sedatize Yoğun Bakım Hastalarında ve Kendini İfade Edemeyen Erişkin Hastalarda)

	1	2	3	4
YÜZ İFADESİ	Rahat	Kısmen gergin	Tamamen gergin (gözlerini kapama)	Yüzünü buruşturma
ÜST EXTREMİTELER	Hareket yok	Kısmen bükülmüş	Parmak fleksiyonuyla tamamen bükülmüş	Sürekli kasılma
VENTİLASYONLA UYUM	Ventilasyonu tolere ediyor	Öksürüyor fakat çoğu zaman ventilasyonu tolere ediyor	Ventilatörle uyumsuz	Ventilasyonu kontrol edemiyor

* (9). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir

Tablo 2. Yoğun Bakım Ağrı Gözlem Ölçeği (YBAGÖ)*

Göstergeler	Puan		Tanım
	Gevşek, nötral	0	Hiçbir kas gerilimi yok
	Gergin	1	Kaşlarda çatılma olması, alnını indirmiş, gözler sıkılmış, kasları kasılmış ve diğer değişiklikler (örnek olarak, göz açma veya uyarı esnasında gözyaşı akması)
	Yüz buruşturma	2	Önceki tüm yüz hareketlerine ek olarak gözler sıkı bir şekilde kapalı (hastanın ağzını açması veya endotrakeal tüpü ısırması)
Vücut hareketleri	Vücut hareketi olmaması veya normal pozisyon	0	Hiç hareket olmaması (ağrı olmadığını belirtmek için yeterli değil) veya normal pozisyon (hareketler ağrı yerine doğru değil veya korunmak amaçlı olarak yapılmamış)
	Koruma	1	Yavaş, dikkatli hareketler, ağrılı bölgeye dokunma veya ovalamaya çabalama, hareketlerle dikkat çekmeye çalışma
	Huzursuzluk/ajitasyon	2	Tüpü çekme, oturmaya çalışma, bacakları hareket ettirme/ vurmaya çalışma, emirleri dinlememe, görevliye vurma, yatak dışına çıkmaya çalışma
Ventilatör uyum(Entübe hastalarda) veya Çıkarılan sesler (Ekstübe hastalarda)	Ventilatör veya hareketlerde uyum	0	Alarmlar aktive olmamakta, rahat ventilasyon
	Öksürür ama tolere eder	1	Öksürük mevcut, alarmlar uyarı verebilmekte ama spontan olarak durmakta
	Ventilatörle savaşma	2	Asenkronize; ventilasyonda engellenme, alarmlar sıklıkla active
	Normal tonda konuşma veya konuşmama	0	Normal tonda konuşma veya konuşmama
	İç çekme, inleme	1	İç çekme, inleme
	Ağlama, hıçkırarak ağlama	2	Ağlama, hıçkırarak ağlama
Kas gerilimi Hasta dinlenme pozisyonunda iken fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirme veya hasta döndürülürkendeğerlendirme	Gevşek	0	Pasif hareketlere direnç yok
	Gergin, katılık hali	1	Pasif hareketlere direnç var
	Aşırı gerginlik veya kaskatı olma hali	2	Pasif hareketlere ciddi direnç veya hareketleri tamamlamada yetersizlik
Toplam		-/8	

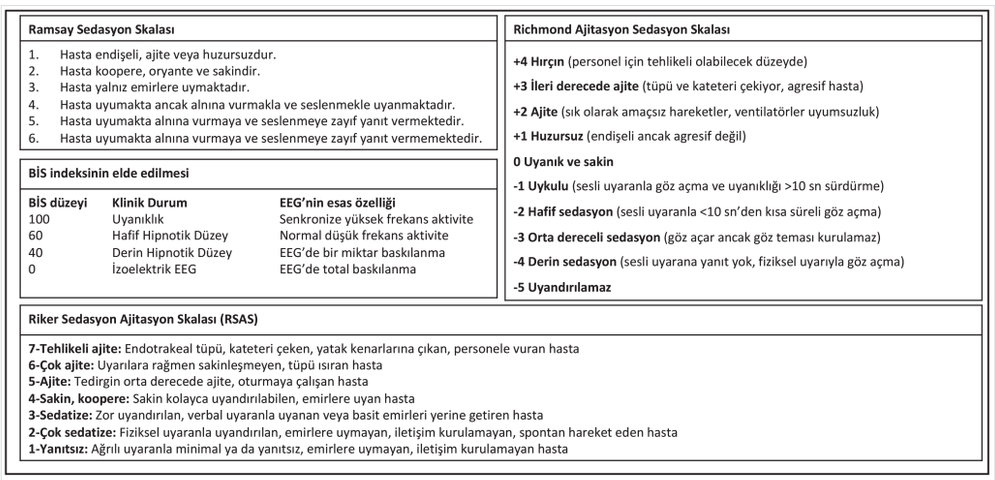
*(10). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir

Tablo 3. Yetersiz veya aşırı sedasyonun komplikasyonları*

Yetersiz sedasyon	Aşırı sedasyon
Ajitasyon	Uzamış sedasyon
Ağrı ve huzursuzluk	Solunum depresyonu
Yetersiz ventilasyon	Hipotansiyon
Kateter yer değişikliği	Bradikardi
Hipertansiyon	İleus
Taşikardi	Artmış protein yıkımı
	Böbrek fonksiyon bozukluğu
	Derin ven trombozu
	İmmünsüpresyon

*(11). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir

Sedasyon düzeyini ayarlamada hemodinamik yanıtlar yanında Ramsay, Richmond, Riker gibi skorlama sistemleri kullanılmaktadır **(Şekil 1)**. Skorlamalar sadece uyku ve uyanıklık hakkında değil, sedasyon derinliği hakkında da bilgi vermelidir. Sedasyonun cihaz yardımı ile de ölçümü yapılabilir. Bunun için elektroensefalografi (EEG) ve bispektral indeks (BIS) kullanılabilir. EEG'nin uygulanması kullanımı ve değerlendirilmesi için ekipman ve deneyim gerektirmesi nedeniyle nöroloji yoğun bakımı dışı yoğun bakımlarda çok pratik olmayabilir; BIS ise oldukça pratiktir. 0-100 arasında kantitatif ölçüm yapar. Sıfır değer EEG aktivitesinin sessiz olmasına karşılıktır; 100 ise tam uyanıklığı gösterir. BIS ölçeğine göre 40-60 arası değerler yeterli sedasyon derinliği olarak kabul edilmektedir. Ayrıca pek çok çalışma da BIS ile Ramsay sedasyon skalası arasında tam korelasyon olduğunu göstermiştir.



Ramsay Sedasyon Skalası

1. Hasta endişeli, ajite veya huzursuzdur.
2. Hasta koopere, oryante ve sakindir.
3. Hasta yalnız emirlere uymaktadır.
4. Hasta uyumakta ancak alnına vurmakla ve seslenmekle uyanmaktadır.
5. Hasta uyumakta alnına vurmaya ve seslenmeye zayıf yanıt vermektedir.
6. Hasta uyumakta alnına vurmaya ve seslenmeye zayıf yanıt vermemektedir.

BİS indeksinin elde edilmesi

BİS düzeyi	Klinik Durum	EEG'nin esas özelliği
100	Uyanıklık	Senkronize yüksek frekans aktivite
60	Hafif Hipnotik Düzey	Normal düşük frekans aktivite
40	Derin Hipnotik Düzey	EEG'de bir miktar baskılanma
0	İzoelektrik EEG	EEG'de total baskılanma

Richmond Ajitasyon Sedasyon Skalası

+4 Hırçın (personel için tehlikeli olabilecek düzeyde)
+3 İleri derecede ajite (tüpü ve kateteri çekiyor, agresif hasta)
+2 Ajite (sık olarak amaçsız hareketler, ventilatörler uyumsuzluk)
+1 Huzursuz (endişeli ancak agresif değil)
0 Uyanık ve sakin
-1 Uykulu (sesli uyaranla göz açma ve uyanıklığı >10 sn sürdürme)
-2 Hafif sedasyon (sesli uyaranla <10 sn'den kısa süreli göz açma)
-3 Orta dereceli sedasyon (göz açar ancak göz teması kurulamaz)
-4 Derin sedasyon (sesli uyarana yanıt yok, fiziksel uyarıyla göz açma)
-5 Uyandırılamaz

Riker Sedasyon Ajitasyon Skalası (RSAS)

7-Tehlikeli ajite: Endotrakeal tüpü, kateteri çeken, yatak kenarlarına çıkan, personele vuran hasta
6-Çok ajite: Uyarılara rağmen sakinleşmeyen, tüpü ısıran hasta
5-Ajite: Tedirgin orta derecede ajite, oturmaya çalışan hasta
4-Sakin, koopere: Sakin kolayca uyandırılabilen, emirlere uyan hasta
3-Sedatize: Zor uyandırılan, verbal uyaranla uyanan veya basit emirleri yerine getiren hasta
2-Çok sedatize: Fiziksel uyaranla uyandırılan, emirlere uymayan, iletişim kurulamayan, spontan hareket eden hasta
1-Yanıtsız: Ağrılı uyaranla minimal ya da yanıtsız, emirlere uymayan, iletişim kurulamayan hasta

*Yildirim, Fatma, I. Kara, and E. Ortaç Ersoy. "Sedation During Noninvasive Mechanical Ventilation| Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Sırasında Sedasyon." Tuberk Toraks 2016;64(3):230-239.

Şekil 1. Sedasyon Düzeyinin Belirlenmesinde Kullanılan Skalalar *
*(12). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir

Ek olarak nöromüsküler bloker ilaçlar yoğun bakım ünitelerinde; mekanik ventilatör desteği alan hastalarda hasta-ventilatör uyumsuzluğunu ortadan kaldırmak, intraabdominal basıncı azaltıp, göğüs duvarı kompliyansını arttırarak gaz değişimini kolaylaştırmak, akciğerlerde barotravma riskini azaltmak, titremeyi önleyerek kasların oksijen tüketimini azaltmak, havayolu uyarısına bağlı intrakraniyal basınç artışını sınırlamak gibi amaçlarla sedatif ve analjeziklerle birlikte kullanılmalıdır.

YOĞUN BAKIMDA KULLANILAN SEDATİF VE ANALJEZİKLER

1. Anestezikler (Propofol, Tiyopental, Etomidat, Ketamin, Volatil Anestezikler)
2. Nöroleptikler (Haloperidol, Droperidol, Klorpromazin)
3. Benzodiazepinler (Midazolam, Lorazepam, Diazepam)
4. Alfa agonistler (Klonidin, Deksmetedomidin)
5. Opioidler (Morfin, Fentanil, Alfentanil, Remifentanil)

A) Anestezikler

1. Propofol: Propofol, kimyasal olarak 2,6-diizopropil fenol olup alkilfenol grubuna dahildir. Beyinde GABA A, glisin, nikotonik ve M1 reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Sedatif, hipnotik, anksiyolitik, amnestik, antiemetik ve antikonvulzif etkileri vardır ancak aneljezik etkisi yoktur. Bolus veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Yağda çözünürlüğü yüksek olduğundan kan beyin bariyerini hızla geçer, bu yüzden etkisi hızlı başlar. Kısa sürede karaciğerde konjugasyonla suda çözünebilen inaktif glukuronit ve sülfatlara metabolize olur. Propofolun %1'i değişmeden idrarla ve %2'si feçesle atılır. Kan basıncını düşürür. Periferik damar yolundan uygulama sırasında yanmaya neden olur. Yaşlı hastalarda ve infüzyon şeklinde kullanılırsa eliminasyon yarı ömrü uzar. Solunum sayısını değiştirir, karbondioksite duyarlılığı azaltır. Direk laringoskopi ve entübasyona karşı olan kardiyostimülatör yanıtı azaltır.

Yoğun bakımda sürekli infüzyon şeklinde istenilen sedasyon düzeyini sağlar. Uzamış infüzyonlarda (> 48 saat) ve yüksek dozlarda kullanımda (>70 mcg/kg/dk) propofol infüzyon sendromu (PRIS) denilen metabolik asidoz, hipotansiyon, hipertrigliseritemi, hiperkalemi, rabdomiyoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve aritmilere sebep olan bir tabloya yol açabilir. Düşük dozlarda da PRIS gelişebileceği bildirilmiştir. Patofizyolojisinde yağ asidi oksidasyon bozukluğu ve mitokondriyal disfonksiyon rol almaktadır. Yine kullanımı sırasında akut pankreatit ve miyoklonus gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Propofol Dozu: 5 µg/kg/dakika yükleme, 5-50 µg/kg/dk infüzyon şeklinde kullanılır. Yaşlılarda doz %20-50 azaltılır.

2. Barbitüratlar (Tiyopental): Bu grubun en sık kullanılan ilacı tiyopentaldir. Sedatif ve hipnotik etkilidir. Hepatik yolla elimine olur. Normovolemik, kafa travması mevcut ve kardiyovasküler fonksiyonları normal hastalarda ideal ilaçtır. Yaşlı ve hipovolemik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Barbitüratların kardiyovasküler yan etkileri ve sınırlı sedasyon etkileri nedeniyle yoğun bakımda kullanımları sınırlıdır. Tiyopentalin kısa etkili olmasına rağmen redistürbisyon özelliği nedeniyle eliminasyon yarı ömrü 10-12 saattir. Tiyopental gibi kısa etkili barbitüratlar yoğun bakım hastalarında artmış intrakranial basıncı akut olarak azaltmak için kullanılabilir. Barbitüratlar serebral kan akımını ve oksijen tüketimini azaltır, böylece serebral metabolizmadaki oksijen sunum ve tüketim dengesi korunmuş olur. Albümine yüksek oranda bağlanır. Yoğun bakım hastalarının büyük kısmının hipoalbüminemisi olduğu için ilacın serbest kısmı artar ve kardiyovasküler depresyona neden olma ihtimali artar. Tiyopental yağ dokusunda toplandığı için uzun süre infüzyon halinde kullanılırsa uyanma haftalarca sürebilir.

Tiyopental dozu: İndüksiyonda %2,5'luk solüsyondan 3-6 mg/kg bolus olarak, infüzyon gerektiğinde %0,4-1'lik solüsyondan 4-6mg/kg/saat kullanılabilir. Yaşlılarda doz %50 azaltılmalıdır.

3. Ketamin: Sedatif, hipnotik, analjezik ve amnezik etkilidir. Hepatik yolla elimine olur, hipovolemi veya bronkospazmı olan hastalarda öncelikle tercih edilecek ilaçtır. Oluşturduğu anesteziye, korteks ve limbik sistemi suprese ettiği için dissosiyatif anestezi denilmektedir. Oral, intramüsküler, intravenöz ve rektal olarak kullanılabilir.

Aktif metaboliti norketamin nedeniyle etkisi uzun sürer. Solunumu deprese etmediği için entübasyona gerek kalmadan kullanılabilir. Hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonu inhibe etmez. Sekresyonları ve kan basıncını artırır, taşikardi yapar.

Pulmoner hipertansiyonu mevcut hastalarda sağ ventrikül diyastol sonu basıncını artırdığı için ventriküler iskemiye neden

olabilir. İntrakraniyal basıncı artırdığı söylenmesine rağmen hiperkapni olmadığı sürece ve kontrollü solunum altında bu etkisi görülmez. Miyokardı katekolaminlere karşı duyarlı kılar. Trombosit agregasyonunu inhibe eder. Daha çok yetişkinlerde cinsel içerikli rüya görme, hallüsinasyon ve deliryum gibi yan etkileri vardır. Benzodiazepinler ile kullanımı bu yan etkilerini önler. Koroner arter hastalarında kullanılmak istenirse diazepam veya sufentanil ile kombine edilmelidir.

Ketamin Dozu: 1-2 mg/kg iv, 4-6 mg/kg im olarak verilir.

4. Etomidat: Barbitüratlara alternatif olarak geliştirilmiş sedatif ve hipnotiktir. Karaciğer ve plazma esterazları tarafından elimine olur. Emniyetli bir ilaçtır. Uyuma ve uyanma hızlıdır. Kardiyovasküler yan etkileri yoktur. Minimal solunum depresyonu yapar. Histamin salınımına neden olmaz. Bu nedenle, reaktif solunum yolu hastalığı veya kardiyopulmoner hastalığı olan yüksek riskli hastalar için anestezi indüksiyonu, idamesi ve sedasyonda ideal bir ajandır. Ancak plazma kortizol seviyesi düşük hastalarda uzun süre kullanılırsa mortaliteyi artırabilir. Verildikten sonra 6-8 saat adrenokortikal süpresyon yapar. Addisonlu hastalarda glukokortikoid verilmeden kullanılmaz. Miyoklonik kasılmalara neden olabilir. Bu kasılmaların EEG değişikliği ile epileptik korelasyonu tespit edilmemiştir. Sıvı açığı olan posttravmatik hastalarda tek doz veya infüzyon şeklinde kullanılabilir. Yoğun bakımda uzun süreli kullanımı, kortikosteroid ve minerolokortikoid sentezini inhibe etmesi nedeniyle sakıncalı olduğu belirtilmekle beraber yüksek riskli immunsupresif veya kritik hastaların kısa prosedürlerinde (havayolu açılması, fleksibl bronkoskopi gibi) kullanılmasıyla ilgili raporlar vardır. Tiyopentalden farklı olarak diğer anesteziklerle presipite olmaz. 0,3 mg/kg verildiğinde distrübüsyon yarılanma zamanı 2-3 dakika, redistrübisyon yarılanma zamanı ortalama 29 dakikadır. Eliminasyon zamanı, 3-6 saat arasında değişir. Bulantı-kusma, enjeksiyon yerinde ağrı, myokloni ve hıçkırık yan etkileridir.

Etomidat dozu: İndüksiyonda 0,2-0,4 mg/kg bolus kullanılır. Etomidatın infüzyon dozu için değişik öneriler vardır. Başlangıçta 10 dak süreyle 100 mg/kg/dak, sonra 10 mg/kg/ dak ile devam edilmesi veya 3 dak 100 mg/kg/dak, 27 dak 20 mg/kg/dak, sonra 10 mg/kg/dak ile devam edilmesi önerilir.

5. Volatil anestezikler: Halotan, enfluran ve izofluran yoğun bakım hastalarında bazı durumlarda uygulanabilir. Santral sinir sistemi aktivitesini derin ve reversibl olarak deprese ettikleri için status epileptikus tedavisinde etkilidirler. En sık olarak izofluran düşük dozda sedatif olarak kullanılır. Kardiyovasküler etkileri minimaldir, hepatotoksik ve nefrotoksik etkisi yoktur. İzofluran ile derlenme oldukça iyidir. Volatil anesteziklerin yoğun bakımda kullanımları pratik değildir. Vaporizatör ve atık gazların ortamdan temizlenmesi ihtiyacı vardır. Bu altyapı eksiklikleri nedeniyle volatil anesteziklerin yoğun bakımda kullanımları çok yaygın değildir.

B) Nöroleptikler (Haloperidol, Droperidol, Klorpromazin): Nöroleptikler beyin sapı retiküler formasyon ve talamus üzerinden motor aktivite ve anksiyeteyi azaltırlar. Çevreye karşı ilgiyi azaltır, sakinleştirir, hareketsizlik sağlar. Hasta uyur gibi görünür ancak emirlere uyar. Haloperidol santral dopaminerjik D2 reseptör blokajı yaparak etki gösteren antipsikotik bir ilaçtır. Klinikte motor hareketler azalır, anksiyoliz oluşur ve dışarıdan gelen uyarılara yanıt azalır. Postoperatif dönemde gelişebilecek psikoz ve deliryumu azaltır, sedasyon ve minimal solunum depresyonu yapar. Genellikle iv 1-2,5 mg uygulanır. Kullanımları sonucunda yan etki olarak ekstrapiramidal hareket bozuklukları ve hipotansiyon görülebilir. Q-T intervalini uzatır, aritmi görülme riskini arttırabilir. Karaciğerde metabolize olur, ancak %1'i idrarla atılır. Ekstrapiramidal yan etkileri nedeniyle çok tercih edilmez. Onun yerine yan etkisi daha az olan droperidol daha uygundur. Antiemetik ve antiaritmik etkileri belirgindir, analjeziklerin ve kas gevşeticilerin etkilerini potansiyalize eder. Klinik dozlarda yan etkisi yoktur. Fentanil ile kombine edilerek nörolept anestezi oluşturur. 0,2-0,3 mg/kg droperidol 0,5 mg fentanil ile kombine kullanılır. Klorpromazine'nin etki mekanizması haloperidol ile benzerdir. Muskarinik, noradrenerjik, histaminerjik ve serotinerjik reseptörlere antagonist etkisi vardır. Sempatik sinirlere norepinefrin alımını inhibe eder. Sedatif etkisi haloperidole göre fazladır, solunum depresyonu daha güçlüdür.

C) Benzodiazepinler (Midazolam, Diazepam, Lorazepam vb.): Sedatif, hipnotik, amnestik, anksiyolitik ve antikonvülzandırlar ancak analjezik etkileri yoktur. Hepatik yolla elimine olurlar. Sedasyon amacıyla tek başlarına veya ağrılı durumlarda opioidlerle kombine olarak kullanılırlar. Diazepam santral eksitatör cevabı suprese, retiküler aktive edici sistemi deprese eder. Benzodiazepinler gamma-aminobutyric acid'in (GABA) reseptörlerine olan afinitesini artırırlar. Midazolam ve lorazepam diazepamdan üç kez daha potenttir.

Midazolam anterograd amnezi oluşturur. İntravenöz enjeksiyonu daha az ağrılıdır. Eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir. Obez ve yaşlılarda bu süre uzar. Diazepamın sedatif etkileri günlerce sürebilir ve nedeni aktif metabolitleridir. Benzodiazepinler hiperaljeziye neden olmaz ve adrenal steroidleri suprese etmezler, barbitüratlara benzer şekilde serebral kan akımını azaltırlar, ketaminin oluşturduğu taşikardi ve hipertansiyonu önlerler, psikotik reaksiyonları tedavi ederler. Belirgin solunum depresyonu yaparlar, küçük dozlarda kalp hızını ve sistemik vasküler direnci artırırlar. Benzodiazepinler içinde bilinen en eski ilaç diazepam olmasına rağmen, kısa etkili olması, etkinin hızlı başlaması, dozunun titre edilebilmesi gibi nedenlerle midazolam yoğun bakım için daha uygun bir ilaçtır. Kas gevşetici ihtiyacını azaltır ve antagonisti olan flumazenil ile etkilerinin pek çoğu geri döndürülebilir. Sepsis ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda uyanma gecikebilir. Oluşturduğu sedasyon propofol ve izoflurana benzerdir. Lorazepamın aktif metaboliti olmadığı için infüzyon şeklinde kullanımı uygundur. Diazepamın ise uzun yarı ömürlü aktif metabolitleri kullanımını karmaşık hale getirir. Oral medikasyonda daha uygun bir seçenektir. Benzodiazepinler kesildikten sonra hastalarda çekilme sendromu oluşabilir. Bu nedenle doz azaltılarak kesilmeli ve hastalara psikoterapi uygulanmalıdır.

Diazepam dozu: Analjezik gerektirmeyen girişimlerde 5-10 mg iv, sedasyon için 0,15 mg/ kg iv, anestezi indüksiyonu için 0,3-0,6 mg/kg iv olarak kullanılabilir. Midazolam dozu, hastanın cevabına göre titre edilmelidir. Başlangıçta 0,05 mg/kg iv verilir, istenilen sedasyon düzeyine erişene kadar 1-2,5 mg dozlarla devam edilir veya 1-2,5 mg'lık yükleme dozundan sonra (sedatize veya anestezi altındaki hastalarda gerek yoktur) 0,03-0,2 mg/kg/ saat infüzyona geçilir. Yaşlı, hipovolemik, vazokonstrüktif veya hipotermik hastalarda doz düşük tutulur. Tüm hastalarda düşük doz ile başlanmalı ve veriliş hızı giderek arttırılmalıdır. Nedeni tolerans gelişme riskidir. Opioidlerle kombinasyonu söz konusu ise 0,01-0,1 mg/kg/saat hızla infüze edilmelidir.

D) Alfa agonistler (Klonidin ve Dexmetedomidin): Klonidin mekanik ve spontan ventilasyon sırasında kullanıma uygun sedatif bir alfa agonisttir. Solunum depresyonu yapmaksızın analjezi ve sedasyon yapar. Ekstübe hastada güvenli kullanılır. Santral sinir sistemi etkileri nedeniyle güçlü hemodinamik yan etkiler oluşabilir. Önce kan basıncı yükselmesi sonra hipotansiyon ve bradikardi görülebilir. Kesilmesinden sonra hipertansif kriz tarif edilmiştir. Eliminasyon yarı ömrü 8,5 saattir. %50 si karaciğerde elimine olur ve idrarla atılır.

Tablo 4. Yoğun Bakım Ünitesinde Sıklıkla Kullanılan Sedatifler*

İlaç	Etki Mekanizması	Etki Başlama Süresi	Yarı Ömrü	Uygulama Dozu	Yan Etki
Diazepam	GABA-A agonist	2-5 dk	20-120 saat	5-15 mg yükleme, 0.03-0.1 mg/kg (0.5-6 saatte)	Solunum depresyonu, Hipotansiyon, Flebit
Midazolam	GABA-A agonist	1-3 dk	3-12 saat	0.01-0.05 mg/kg yükleme, 0.03-0.2 mg/ kg/saat idame	Solunum depresyonu, Hipotansiyon
Propofol	GABA-A agonist, Kanabinoidler ve glutamat reseptörler üzerine de etkili	1-2 dk	25-30 saat	5 µg/kg/dakika yükleme, 5-50 µg/kg/dakika infüzyon	Enjeksiyon yerinde ağrı, Solunum depresyonu, Hipertrigliseridemi, Pankreatit, Allerjik reaksiyon, PRIS
Haloperidol	Santral dopaminerjik (D2) reseptör blokajı	3-20 dk	18-56 saat	Genellikle iv. 1-2,5 mg, 0.04-0.15 mg/kg/saat infüzyon	QT uzaması
Deksmedetomidin	α2 agonist	6 dk	2-3 saat	1 µg/kg bolus, 0.2-0.7 µg/kg/ saat infüzyon	Bradikardi, hipotansiyon, yükleme dozunda hipertansiyon

*(13). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir.

Dexmetedomidin klonidinden daha potenttir. Kısa eliminasyon yarı ömrü (2 saat) nedeniyle yoğun bakım hastalarında daha çok tercih edilir, 1 µg / kg bolus ve 0.2-0.7 µg/kg/ saat infüzyon kullanılabilir. Etkileri klonidin ile benzerdir.

E) Opioidler (Morfin, Alfentanil, Fentanil, Remifentanil vb.): Analjezik etkileri belirgin olduğundan hipnotiklerle kombine edilerek kullanılırlar. Tek başlarına anestezik olarak kullanılabilmeleri için yüksek doz gerekir. Bu dozlarda da bulantı, kusma, solunum depresyonu, kaşıntı, rijidite gibi yan etkileri belirgin olarak görülür. Fentanil infüzyonu ile konvülzyon görüldüğüne dair olgu sunumları vardır. Hepatik ve renal yolla elimine olurlar. Doğal olanları morfin, kodein ve papaverindir. Yarı ömrü en kısa olan, sentetik opioidlerden, alfentanildir.

Opioidler, bolus ve sürekli infüzyon şeklinde kullanılırken dozu kolay titre edilebilir. Kısa etkili sedatiflerle kombine edilebilirler. Opioidler ağrı duyusunu seçici olarak inhibe ederler, dokunma gibi diğer duyuları önlemezler. Sürekli ağrının önlenmesinde aralıklı gelen ağrıya göre daha etkilidirler. En olumlu özellikleri bilinci etkilememeleridir. Yeterli dozlarda opioidler laringoskopi, entübasyon ve cerrahi insizyon gibi uyaranlara karşı oluşan hemodinamik yanıtı deprese ederler. Yüksek dozlarda histamin salınımına neden olurlar. Fentanil ve sufentanil hızlı etkili olmaları, kolay titre edilebilmeleri ve histamin salınımına neden olmamaları nedeniyle morfine göre yoğun bakım hastalarında daha uygundurlar. Kan-beyin bariyerini geçer, analjezik dozlarda apne yaparlar. Gençlerde solunum 20 dakikada düzelmesine rağmen, yaşlılarda 2 saatten fazla sürebilir. Bu yan etkisi naloksan tarafından antagonize edilebilir. Morfinde daha çok olmak üzere bulantı, kusma, kabızlık, hipotansiyon, bradikardi ve santral solunum depresyonu görülebilir. Etki hızı ve komplikasyonlar açısından diğer opioidlere göre yoğun bakım hastalarında en uygunu alfentanildir.

Remifentanil yeni, çok kısa etkili bir opioiddir. Potent ve pür µ agonistidir. Kan ve doku esterazlarınca parçalanır. Etki başlangıç ve bitiş zamanı çok hızlıdır. Yarılanma ömrü 3-10 dakikadır. Kısa etkisi yoğun bakım hastalarının respiratörden ayrılması sırasında avantaj olabilir. İnfüzyon hızı 0,5-15 µcg/ kg/saat infüzyon ile başlanır yeterli sedasyona ulaşana kadar 5 dakika aralıklarla 0,025 µg/kg/dk artırılır. Hemodinamik etkileri diğer opioidlere benzerdir. Kan basıncı ve kalp hızını minimal düşürebilir. Hiperaljeziye neden olabilir ve opioid sedasyonuna tolerans gelişebilir. Tedavi sonlanırken çekilme sendromu görülebilir.

YOĞUN BAKIMDA GİRİŞİMSEL AĞRI TEDAVİLERİ

Ağrı çoğunlukla doku hasarlanması sonucu ortaya çıkan nöromediatörlerin salınımı ile başlar ve sinir lifleri ile iletilir. Bu nedenle ağrı tedavisi prensip olarak, nöromediatör salınımını baskılayarak veya iletimini bloke ederek gerçekleştirilir. Ağrı tedavi yöntemleri; periferik düzeyde etkili nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), lokal infiltrasyon, periferik bloklar, sinir iletimini bloke eden epidural ve intratekal infüzyonlar ile sistemik opioidler şeklinde uygulanır.

Lokal enjeksiyon: Lokal anestezikler doğrudan anestetize edilmesi istenilen yara veya lezyon bölgesine verilir. Bu yöntemle nosiseptif afferent impulslar önlenir ve aljezik madde salınımı azalır. Uzun etkili lokal anestezikler tercih edilmelidir. Adjuvan olarak adrenalin veya steroid ilavesi etki süresini uzatabilir. Enfekte sahada etkisi azalır. Sık olarak % l-2 lidokain veya %0,25-0,5 bupivakain ile steroid kombine edilerek kullanılır.

Tablo 5. Yoğun Bakımda Sık Kullanılan Opioid Analjezikler*

İlaç	Etki Mekanizması	Etki Başlangıç Süresi	Yarılanma Ömrü	Analjezik Doz (İV)	Aralıklı Doz	İnfüzyon Dozu
Fentanil	Mü ve kappa opioid reseptör agonisti	1-2 dk	2-6 saat	200 µg	0.35-1.5µg/kg iv/ 0.5-1 saat	50-100 µcg bolus, 0.7-10 µg/kg/saat infüzyon
Morfin	Mü ve kappa opioid reseptör agonisti	4-10 dk	2-7 saat	10 mg	0.01-0.15 mg/kg iv/ 1-2 saat	2-5 mg bolus, 2-30 mg/saat infüzyon
Meperidin	Mü ve kappa opioid reseptör agonisti	4-15 dk	3-5 saat	75-100 mg	Kullanımı yok	Kullanımı yok
Remifentanil	Mü ve kappa opioid reseptör agonisti	1-4 dk	3-10 dk	-	-	1,5 µcg/kg yükleme dozu, 0,5-15 µcg/ kg/saat infüzyon

* (13). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir.

Sinir blokları: En sık kullanılanlar interkostal, paravertebral, intraplevral bloklardır.

İnterkostal blok; toraks yaralanmaları ve cerrahisinden sonra, interkostal nevralji ve plörezide sık olarak uygulanır. Bu teknikle sempatik blok olmaz. Tekrarlama zorunluluğu, pnömotoraks ve lokal anesteziğe bağlı sistemik toksik reaksiyon riski vardır. Kas spazmı ve ağrıyı azaltır, sedasyon veya solunum depresyonu görülmez. Antikoagülan alanlarda hematom riski nedeniyle uygulanmamalıdır. İlgili kot seviyesinin bir alt ve üstüne de blok uygulanmalıdır. Bir kez blok yapılacaksa sistemik analjeziklerle birlikte başlanmalıdır. İnterkostal mesafeye katater yerleştirerek sürekli analjezi tekniği de uygulanmaya başlanmıştır. %0,5-2'lik lidokain veya %0,25-0,5'lik bupivakain ile steroid kombinasyonu her interkostal mesafeye 5'er ml kadar verilebilir.

İntraplevral blok; renal cerrahi ve meme cerrahisi, kolesistektomi, özefajektomi, pankreatit, pankreas kanseri, karaciğer metastazı, toraks yaralanmaları ve torakotomi sonrası analjezi amacıyla uygulanır. Enjeksiyon visseral ve parietal plevra yaprakları arasına yapıldığı için interplevral blok da denilmektedir ve kateter yerleştirerek sürekli de uygulanabilir. İnterkostal sinirler yüzeyel olarak bloke olur. Toraks tüpü olan hastalarda tüp içersinden verilebilir, pnömotoraks, plevral fibrozis, interplevral mesafede kan ve sıvı birikmesi, enfeksiyon ve lokal anestezik toksisitesi riski vardır, %0,25-0,5' lik bupivakainden 10-30 ml yeterli olur.

Paravertebral blok; tek enjeksiyon veya sürekli olarak birkaç seviyeden uygulanabilir. Torakal veya lumbal bölgede ağrının dermotomal yayılımına göre medulla spinalisdeki seviyesi tespit edilerek paravertebral bölgeye uygulanır. Toraks ve batın ameliyatları, nevralji, kozalji, toraks yaralanmalarında etkilidir. Pnömotoraks, epidural blok ve toksik reaksiyon riski vardır. %2 lik 10 ml lidokain veya %0,375'lik 15 ml bupivakain kullanılır.

Epidural ve intratekal blok: Afferent nosiseptif bilginin santral seviyede engellenmesi amaçlanır. Genellikle lokal anestezikler kullanılmasına rağmen dorsal kökteki opioid reseptörlerinin varlığının keşfedilmesinden sonra opioidlerin epidural ve intratekal kullanımı da gündeme gelmiştir. Kombine olarak da kullanılabilirler. Tek enjeksiyon veya sürekli infüzyon şeklinde uygulanabilir. Epidural teknik postoperatif analjezi, kanser ağrılarının tedavisi, dekübitis ağrısı gibi ağrı tedavilerinde; intratekal uygulama daha çok cerrahi amaçla tercih edilir. Kronik ağrı tedavisinde en uygun yöntem epidural kateter yerleştirilmesidir. İşlemlerde kullanılan lokal anestezikler ile hipotansiyon, bradikardi, idrar retansiyonu, baş ağnsı, bel ağrısı, bulantı, kusma, nörolojik sekeller, menenjit gibi komplikasyonlar görülebilirken; opioidler ile solunum depresyonu, kaşıntı, idrar retansiyonu, bulantı-kusma, sedasyon, tolerans gibi sorunlarla karşılaşılabilir.

YOĞUN BAKIMDA KULLANILAN NÖROMÜSKÜLER BLOKER İLAÇLAR

Nöromusküler blokerler ilaç kullanımının yoğun bakımda gündeme geleceği bazı durumlar şu şekilde özetlenebilir:

- Akut Respiratuar Distress Sendromu
- Status astmatikus
- Artmış intrakraniyal basınç
- Artmış intraabdominal basınç
- Ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyak arrest sonrası terapötik hipotermi uygulamaları

Nöromüsküler bloker ilaçların özellikle uzun süre kullanımına bağlı yoğun bakımda edinilmiş güçsüzlük, epileptik nöbetlerin maskelenmesi, uzamış mekanik ventilasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin uzayabilmesi, paralizi sırasında farkındalık, derin venöz tromboz, kornea abrazyonları ve anaflaksi gibi yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda; uygun endikasyon ve kullanım pratiği önem kazanmaktadır. Mutlaka eşzamanlı sedasyon yapılmalı, gerekli hastalarda ağrı kontrolü ve analjezi uygulanmalıdır. Oküler yüzey hasarı riski arttığından uygun göz koruması ihmal edilmemelidir.

Uzun dönem paralitik ajan kullanılan hastalarda, hastaların monitörizasyonu yapılmalıdır. Klinik değerlendirme ve periferik sinir stimülatörü ile hastalar izlenmelidir. Periferik sinir stimülatörünün paralitik ajan dozlanmasında kullanımı mutlaka önerilir. Nöropati ve miyopati gelişen hastaların çoğunda nöromusküler fonksiyonların monitorize edilmediği görülmektedir. Ancak rutin monitörizasyonun uzamış paralizi riskini azaltıp azaltmadığı da kesin değildir. Klinik monitörizasyonda "Train-of-Four (TOF)" stimülasyonu en yaygın kullanılan metottur.

Tablo 6. Nöromüsküler Bloker İlaçlar*

	Etki Başlama Süresi (dk)	Etki Sonlanma Süresi (dk)	Doz (bolus) (mg kg-1)	Doz (infuzyon) (mcg kg-1 dk-1)	Eliminasyon	Yan etki
Panküronyum	2-3	60-100	0,05-0,1	0,8-1,7	%45-70 renal, %15 hepatik	Vagal blokaj,sempatik stimülasyon
Veküronyum	3-4	20-35	0,08-0,1	0,8-1,7	%10-50 renal, %35-50 hepatik	Yüksek dozlarda vagal blokaj
Roküronyum	1-2	20-35 (hızlı indüksiyon dozuyla 60-80)	0,6-1 (hızlı indüksiyon için 1-1,2)	8-12	%33 renal, <%75 hepatik	Yüksek dozlarda vagal blokaj
Atraküryum	3-5	20-35	0,4-0,5	5-20	%5-10 renal, Hoffman eliminasyonu	Histamin salınımı, minimal ganglionik blokaj
Cisatraküryum	2-3	30-60	0,1-0,2	1-3	%5-10 renal, Hoffman eliminasyonu	Yok
Süksinilkolin	≤ 1	5-10	1 (çocuklarda daha yüksek dozlar)	Genelde infüzyon kullanımı yok	Plazma kolinesterazı	Minimal histamin salınımı, muskarinik stimülasyon (bradikardi)

*(14). numaralı kaynaktan adapte edilmiştir

KAYNAKLAR

1. Sarıhasan B., Üstün, Y. "Yoğun bakımda sedasyon ve analjezi ihtiyacı." Journal of Experimental and Clinical Medicine 30.1s. 2013: 25-31.
2. Tezcan B, Turan S, Özgök A. Current Use of Neuromuscular Blocking Agents in Intensive Care Units. Turk J Anaesthesiol Reanim 2019; DOI: 10.5152/TJAR.2019.33269
3. Martin, Jörg, et al. "S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin-Kurzversion." GMS German Medical Science 8. 2010: 1-31.
4. Page, V., McKenzie, C. Sedation in the Intensive Care Unit. Curr Anesthesiol Rep 11,2021, 92-100.
5. Devlin, J. W. "Skrobik Y, Gelinas C, et al." Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. Crit Care Med 46, 2018: e825-73.
6. SEO, Yijun, et al. 2021 KSCCM clinical practice guidelines for pain, agitation, delirium, immobility, and sleep disturbance in the intensive care unit. Acute and Critical Care, 2022, 37.1: 1-25.
7. NEME, Derartu, et al. Evidence-based guideline for adult sedation, pain assessment, and analgesia in a low resource setting intensive care unit. International Journal of General Medicine, 2020, 13: 1445.
8. Akın Korhan, E. "Yetişkin Yoğun Bakım Hastasında Ağrının Değerlendirilmesi". Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi 16 (2014): 57-65
9. Gündoğan, Onur, et al. "Erişkin Yoğun Bakım Hastasında Ağrı Değerlendirmesi: Critical-Care Pain Observation Tool Ölçeği'nin Türkçe Versiyonunun Geçerlik Güvenirlik Araştırması." Journal of the Turkish Society of Intensive Care/Türk Yogun Bakim Dernegi Dergisi 14.3 (2016).
10. Yildirim, Fatma, I. Kara, and E. Ortaç Ersoy. "Sedation During Noninvasive Mechanical Ventilation| Noninvaziv Mekanik Ventilasyon Sırasında Sedasyon." (2016).
11. Murray MJ, DeBlock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. Crit Care Med 2016; 44: 2079-103.
12. Warr J, Thiboutat Z, Rose L, Mehta S, Burry LD. Current therapeutic uses, pharmacology, and clinical considerations of neuromuscular blocking agents for critically ill adults. Ann Pharmacother 2011; 9: 1116-26.
13. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46: e82573.
14. FOSTER, Jan. Complications of sedation in critical illness: an update. *Critical Care Nursing Clinics*, 2016, 28.2: 227-239.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0255

Yoğun Bakımda Glisemi Yönetimi

Uzm. Dr. Mustafa Eser, Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu

ORCID; ME: 0000-0002-5650-4465, MAT: 0000-0002-7267-1431

Hiperglisemi

Hastanede yatan hastada kan şekerinin 140 mg/dL üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanır (1). Hiperglisemi diyabet öyküsü olmayanlar dahil olarak yoğun bakımda yatan hastalarda yaygın olarak görülür ve kötü prognozu işaret eder. Yoğun bakım tipi ile ilişkili olmaksızın önceden diyabeti olan veya olmayanlarda kabulde, erken (ilk 2 gün) veya izlemde hiperglisemi saptanması ile yüksek yoğun bakım mortalitesi birliktedir. Ek olarak, yoğun bakımda normoglisemide geçirilen sürenın göreceli olarak kısa olması ve glikoz düzeyinin çok varyasyon göstermesi kısa dönem prognozunu olumsuz etkiler. Hiperglisemi KIBAS'ı kötüleştirir ve nozokomiyal enfeksiyon oranlarını artırır (2).

Yoğun Bakımda Hiperglisemi Yönetimi

Hedef kan şekeri sıkı glikoz kontrolünün sonuçlarının incelendiği çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinden dolayı kritik hastalarda ideal kan şekeri hedefinin ne olduğu konusunda bir uzlaşı bulunmamaktadır. Amerikan Diyabet Derneği çoğu kritik hastada optimal kan şekeri aralığını 140–180 mg/dl olarak önermektedir (3). Hemşire desteği yeterli merkezlerde, hipoglisemi riski az olan hasta grubunda, kardiyak cerrahi hastalarında ve travmatik beyin hasarı olmayan travma olgularında daha düşük glikoz değerleri hedeflenebilir (110–140 mg/dL). Türk Yoğun Bakım derneği hedef kan şekeri düzeyini sürekli IV insülin infüzyonu ile 110–180 mg/dl arasında tutmayı önermektedir (4). Hedef kan glikoz değerinin 80-110 mg/dl belirlenmesi hipoglisemi riskini arttırarak olumsuz sonuçlara neden olmaktadır (5,6).

Hiperglisemiden kaçınmak için dekstroz gibi glukoz içeren iv mayilerin kullanımını minimize etmek gerekir. Böylece gereksiz insülin kullanımı da önlenmiş olur. Kan şekeri düzeyi radiyal arterde periferik venden 4mg/dL ve süperior vena kavadan 5–7mg/dL daha yüksektir. Parmak ucu glukometre sonuçları laboratuvar değerlerine göre daha yüksek sonuçlar verir ve sırf bu nedenle hipoglisemi atlanabilir (4). Ciddi periferik ödemi olan, hipotansif, periferik dolaşım bozukluğu olan, vazopressor tedavi alan hastalarda kapiller yani parmak ucundan bakılan kan şekeri yanlış sonuç verebilir; bu yüzden venöz veya arteryel ölçüm ile doğrulanmalıdır (7).

Yoğun bakımda yatan hastalarda etkinliği ve güvenliği ile ilgili verilerin sınırlı olması nedeni ile oral antidiyabetik ajanların kullanımı önerilmemektedir. Yoğun bakımda glisemi kontrolünde insülin tercih edilmelidir. Yoğun bakımda yatan hastalar için evrensel olarak kabul edilmiş bir insülin protokolü yoktur. Bununla birlikte genel olarak kısa etkili insülinlerin kullanımı optimal hedef değere (140-180mg/dl) ulaşmak için sürekli infüzyon şeklinde kullanılması önerilmektedir (7).

Kan glikoz değerinin 180 mg/dl üzerine çıkması durumunda insülin infüzyonuna başlanır. Başlangıç ve idame dozlar Tablo 1'de belirtilmiştir (1). Uzun etkili insülin kullanımı yoğun bakımda ihtiyacın hızlı değişim göstermesi nedeniyle ve hipoglisemi riskini artırabileceğinden özellikle yatışın erken dönemlerinde ve hasta stabil hale getirilmeden önce önerilmemektedir. Hasta düzenli yemek yemeğe başladığında ve glisemik değerler hedefler içinde seyretmeye başladıktan sonra infüzyonun yerini cilt altı insülin enjeksiyonları alabilir (7). Yine yoğun bakım ünitesi dışında ancak hastanede yatan hastalarda da önerilen insülin uygulama yöntemi cilt altı uygulamadır. Belirlenen doz genellikle infüzyon günlük dozunun %75-80'i civarındadır (8).

Bu doz bazal ve prandiyal dozlara bölünerek uygulanabilir. Bu değişiklikte dikkat edilmesi gereken husus; cilt altı uygulanacak dozun infüzyonu sonlandırmadan 1-4 saat önce yapılmasına özen gösterilmesidir. Aksi takdirde hiperglisemi ortaya çıkabilir. Cilt altı insülin uygulamasına geçilmesiyle birlikte glisemi takip sıklığı da buna göre düzenlenebilir (8).

Klinik pratikte insülin infüzyonu farklı şekillerde hazırlanabilir. Sürekli IV insülin infüzyonu için 50 ml %0,9 NaCl içine 50 ünite insülin konularak hazırlanan mayi doz hesaplamada kolaylık sağlar. Hazırlanan insülin solüsyonlarında insülinin polivinil klorid torba ve setlerde saatler içinde absorpsiyonu nedeniyle etkinliğini kaybedeceği unutulmamalıdır (9). Bu durum polipropilen torbalarda daha az görülmektedir. Bu nedenle insülin infüzyon solüsyonlarının belli aralıklarla yenilenmesi gerekmektedir. Yayınlanan son Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzunda insülin solüsyonlarının 5 saatte bir yenilenmesi önerilmekle birlikte literatürde insülinin polipropilen torbalarda 24 saate kadar etkinliğini koruduğunu belirten yayınlar mevcuttur (9,10).

İnsülin infüzyonu almakta olan hastanın kan şekeri monitorizasyonu

Bu hastalarda ölçülen kan şekeri >180mg/dL seyrettiği sürece kan şekeri her saat, ardışık 3 saat ölçülen kan şekeri hedef sınırları içinde ise kan şeker ölçümü 2 saatte bir ölçülür. 24 saat kan şeker takibi stabil seyrettiğinde kan şeker takip aralığı 4 saatte bire geçilebilir. Hipoglisemi gelişimi, dekstroz içerikli diyalizat ile yapılan diyaliz başlanır veya kesilirse, total Parenteral Nütrisyon veya enteral beslenme başlanır veya kesilirse, insülin infüzyon hızında değişiklik yapıldığında ve hastanın klinik durumunda önemli değişiklik olduğunda kan şekeri takibi saatte bir sıklığına çıkarılır. Steroid tedavisi başlandığı ve kesildiğinde 0,5 Ü/saat dozunda insülin infuzyonu almakta olan hastanın 1 saat ara ile bakılan 2 ardışık kan şeker düzeyi stabil ise insülin infüzyonu kesilir (1).

Hipoglisemi

Birçok çalışma kan glikoz değerinin <70 mg/dl'nin altında olması olarak tanımlanırken ≤54 mg/dL altına düşmesini klinik önemli hipoglisemi ya da ≤ 40 mg/dl altına düşmesini şiddetli hipoglisemi olarak tanımlayan farklı çalışmalar mevcuttur (6,11). Uzun süreli ve/veya şiddetli hipoglisemi global iskemik beyin hasarına benzer şekilde kalıcı nörolojik hasarına neden olabilir. Bu nedenle tespit ve tedavisi çok dikkatli yapılmalıdır. Ancak entübe ve sedasyon altındaki hastalarda mental durum değişiklikleri tespit edilemeyeceğinden kan düzeyi takibi gerekir. Yoğun bakımda hipogliseminin en sık nedeni insülin başta olmak üzere kan şekerini düşüren ilaçların gereğinden yüksek dozlarda kullanımıdır. Daha seyrek olarak adrenal yetmezlik, miksödem koma, hepatik yetmezlik, sepsis ve elbette yetersiz kalori alınmasıdır.

Tablo 1. Kan şekerine göre insülin titrasyonu

Kan şekeri mg/dl	Kan şekerinde artış ya da Kan şekerinde bir önceki ölçümden <30 mg/dl azalma	Kan şekerinde bir önceki ölçümden ≥30 mg / dl azalma
≥ 241	3Ü / saat artırılmalı	Aynı dozdan devam edilmeli
211-240	2Ü / saat artırılmalı	Aynı dozdan devam edilmeli
181-210	1Ü / saat artırılmalı	Aynı dozdan devam edilmeli
141-180	Aynı dozdan devam edilmeli	Aynı dozdan devam edilmeli
110-140	Aynı dozdan devam edilmeli	%50 doz azaltılmalı
91-109	%50 doz azaltılmalı	İnfuzyon durdurulmalı, 1 saat sonra kontrol KŞ görülmeli
71-90	İnfuzyon durdurulmalı 30 dk sonra KŞ kontrolü, KŞ>90mg/dl ise KŞ takibi 1 saatte bir yapılmalı KŞ>180mg/dl ise insülin infüzyonu önceki dozu %50 azaltarak tekrar başlanmalı	
≤70	İnsülini kesip İV dekstroz infüzyonu başla KŞ>70mg/dl oluncaya kadar 15 dakikada bir >90mg/dl oluncaya kadar 30 dakikada bir kş düzeyi kontrol et KŞ>90mg/dl ise KŞ takibi 1 saatte bir yapılmalı, KŞ>180mg/dl ise insülin infüzyonu önceki doz %50 azaltarak tekrar başlanmalı	

Tablo 2. Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum, labaratuvar ve sıvı elektrolit değişiklikleri (10).

Parametre	DKA			HHS
Hafif	Orta	Şiddetli		
Plazma Glukoz mg/dl	>250	>250	>250	>600
Arteryel pH	7.25 - 7.30	7.00 - 7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat mEq/L	15 - 18	10 - 15	<10	>18
Serum ozmolalitesi	Değişken	Değişken	Değşken	>320
Anyon açığı	>10	>12	>12	Değişken
İdrar ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonu	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Mental durum	Alert	Alert/hafif uykulu	Stupor/koma	Stupor/koma

Tablo 3. DKA ve HHS sıvı ve elektrolit defisitleri(10).

	DKA	HHS
Total su (L)	6	9
Su (mL/kg)	100	100 - 200
Na+ (mEq/kg)	7 - 10	5 - 13
Cl- (mEq/kg)	3 - 5	5 - 15
K+ (mEq/kg)	3 - 5	4 - 6
PO4 (mmol/kg)	5 - 7	3 - 7
Mg++ (mEq/kg)	1 - 2	1 - 2
Ca++ (mEq/kg)	1 - 2	1 - 2

DKA: Diyabetik ketoasidoz, HHS: Hiperozmolar hiperglisemik durum, Efektif serum ozmolalitesi: 2x Sodyum + Glukoz/18, Anyon açığı: Sodyum - (klor + bikarbonat)

Hipoglisemi semptomları: Adrenerjik ve hipoglisemiye sekonder nörolojik bulgular olarak iki ana gruba ayrılır: Adrenerjik (sempatik hiperaktivasyon) belirti ve bulgular titreme, soğuk terleme, anksiyete, çarpıntı, bulantı ve açlık hissi iken nörolojik olanlar başlıca dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon kusuru, konuşma güçlüğü, konfüzyon ve halsizliktir(10).

Hipoglisemi Tedavi: Unutulmaması gereken hipogliseminin hiperglisemiden çok daha tehlikeli olduğu ve kritik bakım ortamında insülin dozlarken, hastayı hafif hiperglisemik aralıkta izlemenin her zaman daha güvenli olduğudur. Hipoglisemi tespit edildiğinde hastaya 75-100 ml %20 dekstroz ya da 150-200 ml %10 dekstroz hızlı bir şekilde verilir (10).

Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD) diyabetin en ciddi akut komplikasyonlarından ikisidir. DKA ve HHD ketoasidoz varlığına ve genellikle hiperglisemi derecesine göre klinik olarak farklılık gösterir. DKA'de ön planda insülin eksikliği mevcutken HHD'de dehidratasyon ön plandadır. DKA, karakteristik olarak tip 1 diyabet ile ilişkilidir. Ayrıca tip 2 diyabette ciddi enfeksiyon, travma, kardiyovasküler veya diğer acil durumlar gibi aşırı stres koşulları altında ve daha az sıklıkla tip 2 diyabetin bir tezahürü olarak "ketozis eğilimli diyabet" adı verilen bir bozukluk olarak ortaya çıkar. HHD ise daha çok tip 2 Diyabet hastalarında görülür (12).

Diyabetik Ketoasidoz

Tanıda hiperglisemi (>250mg/dl) ile beraber asidoz (bikarbonat <15 mmol/litre, pH<7,3) ve ketonemi veya ketonüri olmalıdır (13). Başlıca klinik bulgular halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, karın ağrısı, kramplar, nefes darlığı ve dehidratasyona bağlı kilo kaybıdır. Fizik muayene bulguları taşikardi, müköz membranların kuruluğu, deri turgorunda azalma, sıcak ve kuru cilt, dehidratasyon, hipotansiyon, takipne, Kussmaul-benzeri solunum, zihinsel küntleşme, karında hassasiyet, ağızda keton kokusu, letarji ve komadır. İnfeksiyona rağmen çoğu vakada vazodilatasyon nedeniyle ateş seyrektir. Hatta bazı kötü prognozlu hastalar hipotermiktir (10). Tablo 2 ve Tablo-3'de DKA ve HHD'de klinik, laboratuvar ve sıvı-elektrolit değişiklikleri kıyaslamalı olarak gösterilmiştir.

Tedavi: DKA tedavisi hipergliseminin, dolaşım hacmi ve doku perfüzyonunun, eşlik eden asit-baz ve elektrolit bozukluğunun, ketozisin ve altta yatan nedenin düzeltilmesini içerir (1).

DKA'lı hastaların ortalama sıvı açığı 5-7 litre kadardır. Sıvı replasmanına %0,9 NaCl ile başlanması önerilir. İlk saat içinde 1-1,5 litre (15-20 ml/kg) kadar sıvı verilmesi önerilir. Serum sodyum düzeyi düşük ise %0,9 NaCl, normal ya da yüksek ise %0,45 NaCl 4-14 ml/kg/saat hızında hemodinamik monitörizasyon, elektrolit ve sıvı dengesinin takibi ve klinik değerlendirilmeyle azaltılarak devam edilir. Sıvı kaybının 24-36 saate yayılarak düzeltilmesi önerilir. Kan şekeri <250 mg/dl altına inerse tedaviye 150-250 ml/saat %5 dekstroz eklenir. Renal ve kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda düzeltme daha dikkatli yapılmalıdır (10).

İlk 24 saatte tahmini toplam sıvı açığının %75'inin yerine konulması hedeflenmeli ve idrar çıkışı 0,5 ml/kg/saat civarında tutulmalıdır. "Sıvı eksikliği = vücut kitlesi (kg) x 0.6 x (serum sodyumu - 140) / 140" formülü ile hesaplanabilir (7).

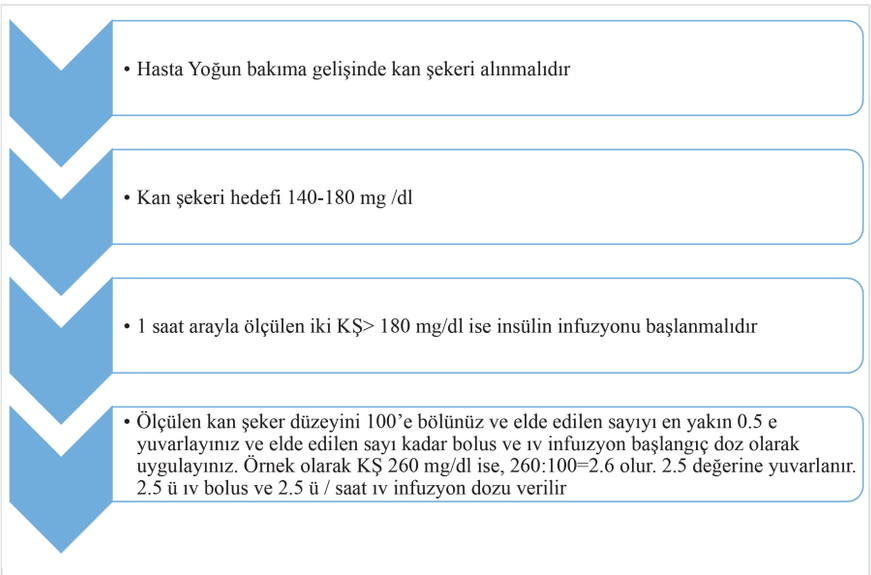
Kısa etkili IV infüzyon tedavisi önerilir. Potasyum kan değerinin >3,3 mEq/L olduğundan emin olarak 0,1 IU/kg bolus yapılır ve takiben saatte 0,1 IU/kg hızında IV devam edilir. İlk 2 saatte kan şekerinde düşüş 50 mg/dl'den az ise başlangıç dozunun 2 katına çıkılır. Kan şekeri 250 mg/dl altına düşünce insülin dozu azaltılır (0,05 IU/kg/saate'e). Bikarbonat değeri 15 mEq/L ve pH 7,30'un üstüne çıkan kadar infüzyona devam edilir (7,10).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Plazmada glikoz seviyesinin >600mg/dl olması ve plazma ozmolaritesinin >320 olması tanı için yeterlidir. HHD'da sıvı ve elektrolit kaybı DKA'ya göre daha fazladır. Ortalama sıvı kaybı 8-10 litre civarındadır. Sodyum, potasyum, magnezyum, fosfat, kalsiyum ve katabolizma artışına bağlı tiamin ve B-vitamin komplekslerinin kaybı olabilir (10). DKA klinik 24 saat içinde hızlı bir şekilde başlarken HHD semptomları poliüri, polidipsi ve kilo kaybı hastaneye yatmadan birkaç gün önce sıklıkla başlamıştır. Hiperglisseminin erken başlayan semptomları poliüri polidipsi ve kilo kaybıdır. Hiperglisemi ilerledikçe letarji, hemiparezi ve hemianopsi gibi fokal nörolojik bulgular, nöbet ve sonrasında koma gelişebilir (13). Nörolojik semptomlar HHD'de daha sık iken hiperventilasyon ve karın ağrısı diyabetik ketoasidozda daha yaygındır (14).

Tedavi: Tedavide "yarı" izotonik (örn: %0,45 NaCl) solüsyonlar tercih edilmeli birinci saatte 1000-1500 ml 2-4 saatte 500-750 ml/saat hızında devam edilmelidir. Ozmolarite <320 olduğunda izotonik (%0,9 NaCl) sıvıya geçilebilir. Hipotansiyon düzelmez ise kolloid ve vazopressor tedavi eklenebilir. İnsülin tedavisi DKA'daki gibi kısa etkili insülinlerle 0,1 IU/kg/saat hızında başlanır 2 saat sonunda glisemi 50ml/dl den fazla azalmaz ise doz 2 katına çıkılır. Kan glikoz düzeyi 300 mg/dl düzeyine indirildiğinde insülin dozu yarıya düşülüp tedaviye %5 dekstroz eklenir (7).

Son söz: Yoğun bakımda kan glikoz düzeyi her hasta için hasta yatışta bakılmalı ve sonrasında monitörize edilmelidir. Optimal glisemik değer 140-180 mg/dL olup fluktuasyonların önlenmesi gerekir. Bir saat arayla ölçülen iki kan glikoz 180 mg/dl üzerinde ise insülin infuzyonu başlanmalı ve uygun şekilde titre edilmelidir [Şekil-1].



Şekil 1. Yoğun bakımda hiperglisemi yönetiminde pratik kurallar

KAYNAKLAR

1. Yavuz T, Şenoğlu N. Yoğun bakım ünitesinde disglisemi ve yönetimi. In: N Ş, ed. Yoğun bakım protokolleri; 2017: 53-8.
2. Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, Hassan IF, Goldberg MD, Scurlock CS. Hyperglycemia in Medically Critically Ill Patients: Risk Factors and Clinical Outcomes. Am J Med 2020; 133(10): e568-e74.

3. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, et al. Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl 1): S244-S53.
4. Türk-Yoğun-Bakım-Derneği-Yoğun-Bakım-Klavuzları. Yoğun Bakım Ünitesinde Kan Şekeri Yönetimi İnsülin İnfüzyon Protokolü. 2015. https://www.yogunbakim.org.tr/data/pdf/03122015_kansekeri.pdf.
5. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. Crit Care 2008; 12(5): R120.
6. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. N Engl J Med 2012; 367(12): 1108-18.
7. Yavuz T, Güldoğan IK. Yoğun bakımda endokrin bozukluklar. In: Şenoğlu N, ed. Olgularla Yoğun bakım protokolleri. Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2019: 767-79.
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009; 32(6): 1119-31.
9. Surmelioglu N, Nenni M, Firat A, Demirkan K, Ozcengiz D. Evaluation of regular insulin adsorption to polypropylene bag and polyvinyl chloride infusion set. Int J Clin Pract 2021; 75(4): e13895.
10. Türkiye-Endokrinoloji-ve-Metabolizma-Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2019. 2020. https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf2022).
11. International-Hypoglycaemia-Study-Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes care 2017; 40(1): 155-7.
12. de Lima Ramaldes LA, Dos Santos SS, de Sa JR, Dualib PM, Dib SA. The first series of cases of ketosis-prone type 2 diabetes (flatbush diabetes) in Brazilian adults. Arch Endocrinol Metab 2021; 65(2): 231-6.
13. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. Adult Diabetic Ketoacidosis. StatPearls. Treasure Island (FL); 2022.
14. Ishii M. Endocrine Emergencies With Neurologic Manifestations. Continuum (Minneap Minn) 2017; 23(3, Neurology of Systemic Disease): 778-801.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0259

Tromboemboli Profilaksisi Protokolü

Uz. Dr. Fatma Altuntaş Kaya, Prof. Dr. Levent Güngör

ORCID; FAK: 0000-0001-9497-7709, LG: 0000-0002-3016-2137

Venöz tromboembolizm (VTE) terimi derin ven trombozu ve pulmoner embolizmi kapsar. Miyokard enfarktüsü ve inmeden sonra 3. sıklıkta görülen kardiyovasküler hastalıktır (1). Bu bölümde nöroyoğun bakım hastalarındaki venöz tromboembolizm özellikleri ve profilaksisinden bahsedilecektir.

Epidemiyoloji

Yoğun bakım hastalarında derin ven trombozu sıklığı 53-162/100 000 ike, pulmoner embolinin sıklığı 39-115/100 000'dir (2, 3). Derin ven trombozu olan hastaların %10'unda pulmoner embolizm görülmekte, bunların da %10'u mortal seyretmektedir. Ancak venöz tromboembolizm tanısı alan hasta oranı gerçekte var olan sayıdan çok daha azdır (4).

Alt ekstremitede popliteal fossanın üzerindeki derin ven trombozlarında pulmoner emboli görülme sıklığı daha fazla olup, popliteal fossanın distalindeki trombozlarda %13 oranında görülmektedir (5). Üst ekstremite trombozlarında emboli parçalarının %10 oranında pulmoner sürkülasyona geçtiği gösterilmiştir (6).

Tablo 1. Venöz tromboembolizm için predispozan risk faktörleri (9)

Güçlü Etkili Risk Faktörleri (OR>10)	Orta Etkili Risk Faktörleri (OR 2-9)	Zayıf Etkili Risk Faktörleri (OR<2)
Alt ekstremite fraktürleri	Artroskopik diz cerrahisi	Yatak istirahatı (>3 ay)
Diz veya kalça protezi	Santral venöz kateter	İmmobilite (uzun yolculuk)
Majör genel cerrahi	Kemoterapi	İleri yaş
Majör travma	Kalp veya akciğer yetmezliği	Laparoskopik cerrahi
Spinal kord hasarı	Hormon replasman tedavisi	Obezite
	Malignite (metastazda en yüksek)	Hamilelik/antepartum
	Oral kontraseptif tedavisi	Veriköz venler
	İnme	
	Hamilelik, postpartum dönem	
	Geçirilmiş VTE	
	Trombofili	

OD: Odds ratio, VTE: Venöz tromboembolizm

Etyopatogenez ve Risk Faktörleri

Virchow tarafından tromboz oluşumu için üç temel mekanizma tanımlanmıştır; vasküler endotelial hasar, venöz staz ve hiperkoagülabilite. Bu üçünden en az birinin varlığında venöz tromboembolizm gelişmektedir (7).

Venöz tromboembolizme neden olan pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu faktörler Tablo 1'de gösterilmiştir. VTE; genellikle hasta ile ilişkili faktörler (sıklıkla kalıcı) ve mevcut hastalık ile ilişkili faktörlerin (sıklıkla geçici) bir araya gelmesiyle oluşur. Bu nedenle geçici ve kalıcı risk faktörlerinin tanımlanarak, tekrarlama olasılığının belirlenmesi ve kronik antikoagülasyon ihtiyacına karar verilmesi tedavide önemlidir (8).

DVT ve PE'ye yatkınlık yaratan bu durumlar içerisinde nöroyoğun bakımda en çok karşılaşılan, ileri yaş, immobilizasyon, beyin damar hastalığı, santral kateter uygulamaları, obezite, kalp ve solunumsal yetmezlik ve trombofili olarak sıralanabilir. Majör travma cerrahisi, alt ekstremite fraktür ve protez cerrahisi, spinal kord cerrahisi VTE için güçlü risk faktörleridir (9, 10). VTE kanser hastalarında ikinci sıklıkta ölüm nedeni olup, tek başına bile mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Risk oranı kanserin çeşidine, yayılımına ve kemoterapi alınmasına göre artmaktadır. Bunun yanı sıra kanser hastalarında VTE tedavisi, yüksek rekürrens ve antikoagülan ilişkili kanama riski nedeniyle oldukça zordur (9, 11). Doğurganlık çağındaki kadınlarda oral kontraseptif kullanımı VTE için en sık rastlanan risk faktörüdür (12). Kan transfüzyonları, eritropoezi stimüle edici ajanlar da tromboza yatkınlık oluşturabilir (10, 13).

Santral venöz kateterler yerleştirildikten sonra ilk 7 gün içerisinde kateter etrafında damar obstriksiyonuna yol açmayan trombüs oluştuğu, kateterin çekilmeden hemen önceki dönemde bu oranın daha da arttığı venografi görüntülemeleriyle gösterilmiştir (14). Kullanılan kateterlerin yüzeylerinde trombin aktivitesi kullanılmayanlara göre daha yüksek saptanmış ve multifaktöriyel olduğu düşünülmüştür (15).

Akut inme hastalarında hemiplejik grupta heparin profilaksisi verilmediğinde %50 oranında DVT geliştiği görülmüştür. DVT; etkilenen tarafta, çoğunlukla diz altı derin venlerde görülmekte ve asemptomatik seyretmektedir (16). International Stroke Trial çalışmasında ilk 2 hafta içerisinde pulmoner emboli oranı %0.8 bulunmuştur (17). Ancak prospektif çalışmalarda pulmoner emboli sıklığının %10-13 olduğu gösterilmiştir (18). Bu durum bize pulmoner emboli tanısının gerçekte olduğundan daha az konulduğunu, klinik olarak olguların büyük bir kısmının tanı alamadığını göstermiştir (16, 18).

Klinik

Venöz tromboembolizm kliniği spesifik olmadığı için tanı koymak zor olabilir. Nöroyoğun bakımda ise orotrakeal entübasyon, bilinç kaybı, paralizi, afazi ve sedasyona bağlı olarak hastaların ifade yeteneği azaldığından tanı koymak iyice güçleşir (19). Bu nedenle VTE'ye yatkınlık oluşturan risk faktörleri varlığında hastaların VTE açısından dikkatle ve sık aralıklarla muayene edilmesi ve incelenmesi gerekir.

Derin ven trombozunda etkilenen ekstremitede ağrı, kızarıklık, ödem, hassasiyet, ısı artışı ve Homans bulgusu görülebilmektedir. Bu bulgular aynı zamanda travma, selülit, konjestif kalp ye–

tersizliği gibi hastalıklarda da görülebileceğinden DVT'ye spesifik değildir. . Homans bulgusu ödemli tarafta diz ekstansiyondayken ayağın dorsifleksiyona getirilmesiyle hastanın baldırında künt ve şiddetli bir ağrı duymasıdır. Spesifitesi %80, sensitivitesi %70 civarındadır. Ama bir inme hastasında özellikle paralitik taraftaki şişlik ve çap artışı bu tanıyı hemen akla getirir (9, 20).

Dispne, göğüs ağrısı, takipne pulmoner emboli hastalarında en sık rastlanan semptomlardır. Hipotansiyon ve şok tablosu hastaların %10'undan daha azında görülmekte ancak santral ve masif pulmoner embolileri işaret etmektedir (9). Senkop yine nadir bir bulgudur, hemodinamik instabilite ve sağ ventrikül yetmezliğinin bir göstergesidir (21).

Tanı

Yoğun bakıma yatan hastalarda gerek eşlik eden komorbiditeler, gerekse yoğun bakıma ait sedasyon, paralizi, entübasyon, kateter, sepsis gibi risk faktörleri fazladır. Nonspesifik semptomlarla seyredebilmesi nedeniyle tanı için öncelikle VTE'nin varlığından şüphelenmek ve ardından buna yönelik tetkik yapmak gerekir (22).

Klinik bulguların nonspesifik olmasından dolayı tek başına klinik bulgularla DVT tanısı koymak mümkün değildir. Wells DVT klinik skorlama sistemi tanı için net kriterler tanımlar (Tablo 2). Alınan skoru D-dimer düzeyi veya kompresyon ultrasonografi ile birlikte değerlendirmek gereklidir (23, 24).

Tablo 2. Wells Derin Ven Trombozu Klinik Skorlaması (24)

Aktif kanser (Son 6 ay içinde tedavi almış veya paliyatif bakım)	1
Paralizi, parezi veya bir alt ekstremiteye atel uygulanması	1
Üç günden uzun süre yatak istirahatı veya son 4 hafta içinde geçirilmiş majör cerrahi	1
Derin venöz sistem lokalizasyonunda hassasiyet varlığı	1
Tüm bacakta şişme	1
Tüberositas tibianın 10 cm altında, etkilenen bacakta etkilenmeyen bacağa göre 3 cm'den fazla çapta artış	1
Gode bırakan ödem varlığı	1
Önceden geçirilmiş DVT öyküsü	1
Kollateral yüzeyel venler (non variköz)	1
DVT harici alternatif tanı varlığı	-2
Her iki bacakta şişlik varsa daha geniş olan semptomatik kabul edilir. Risk sınıflaması; -Skor ≤ 0 DVT olasılığı düşük -Skor = 1-2 DVT olasılığı orta -Skor ≥ 3 DVT olasılığı yüksek	
DVT: Derin ven trombozu	

Klinik risk skorlaması düşük riskli (≤0) olan hastalara D-Dimer testi yapılması önerilmektedir. D-dimer testi negatif hastalarda DVT riski düşüktür ve bu hastalara ek görüntüleme yapılması önerilmez (25). Eğer D-Dimer seviyesi yüksek gelirse kompresyon ultrasonografisi yapılması gerekir. Ultrasonografinin pozitif olması DVT varlığını doğrular. D-Dimer seviyesinin yanlış pozitif yükseklikleri olabileceğinden, negatif ultrasonografi DVT tanısını dışlar (26).

Klinik risk skorlaması orta (1-2) veya yüksek (≥ 3) riskli olan hastalarda negatif D-Dimer seviyesi DVT tanısını dışlamayacağı için kompresyon ultrasonografisi yapmak gerekmektedir. Kompresyon ultrasonografisinin orta ve yüksek riskli hastalarda negatif gelmesi DVT tanısını dışlamaz. D-dimer seviyesine bakılmalı, eğer negatif gelirse DVT tanısı dışlanmalıdır. Kompresyon ultrasonografisinin negatif olduğu orta ve yüksek riskli grupta artmış D-dimer düzeyi varlığında 1 hafta sonra kompresyon ultrasonografisinin tekrar edilmesi gerekir (26, 27).

D-dimer fibrin yıkım ürünüdür ve venöz tromboembolizm olgularının %80'inde artmış bulunur. Ancak geçirilmiş cerrahi, kanser, enfeksiyon, travma ve gebelik durumlarında da artabildiği için VTE'ye özgü bir belirteç değildir. DVT olasılığı klinik olarak düşük hastalarda D-dimer seviyesinin normal olması DVT'yi dışlamakta güvenilirdir (24).

Kompresyon ultrasonografisinde; alt ekstremite derin ven lümeninin tümüyle komprese olmaması, damar çapının artması ve akımın yokluğu DVT bulgularıdır. Tanı için; empedans pletismografi, venöz ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi venografi, magnetik rezonans görüntüleme ve venografi de kullanılabilir. Altın standart tanı yöntemi konvansiyonel venöz anjiyografidir. Yoğun bakımlarda anjiyografi süitine hasta transferinin zorluğu, invazif bir işlem olması, kontrast maddeye bağlı nefrotoksisite riski ve hasta konforunun düşük olması nedeniyle klinik pratikte fazla kullanılmamaktadır (24).

Pulmoner embolizm tanı süreci hastanın hemodinamik olarak stabil olup olmamasına göre belirlenir. Hemodinamik olarak değişkenlik gösteren, stabil olmayan grup masif veya yüksek riskli pulmoner emboli olarak değerlendirilir. Sistolik kan basıncı 90 mmHg'nın altında, son 15 dakika içinde kan basıncı bazal değerine göre 40 mmHg düşmüş veya vazopresör veya inotropik ajan başlanmış olan hastalar bu yüksek riskli, instabil, masif pulmoner emboli grubuna alınır. Hipotansiyona sebep olacak sepsis, aritmi, sol ventrikül disfonksiyonu veya hipovolemi gibi diğer durumlar dışlanmış olmalıdır. Sıklıkla geniş bir pulmoner emboli veya kardiyopulmoner yetmezliği olan hastalarda küçük emboliler hemodinamik instabiliteye neden olmaktadır. Hemodinamik olarak stabil olan kan basıncı normal, doku perfüzyonu yeterli olan, vazopresör ihtiyacı olmayan grup ise submasif PE olarak adlandırılır. Eğer sağ ventrikül etkilenimi varsa yüksek riskli PE, yoksa düşük riskli PE olarak adlandırılır. Hemodinamik olarak instabil hastalarda obstrüktif şok gelişirse ilk iki saat içindeki mortalite çok yüksektir (8, 28).

Pulmoner embolizm bulguları nonspesifiktir. Arter kan gazında; hipoksi, hipokapni, solunumsal alkaloz olabilir. Hipokapni ve alkalozun nedeni genellikle solunum sayısını artırarak hipoksiyi kompanze etme çabasıdır. Ancak uyutulan veya bilinci kapalı hastalarda kan gazı bulguları ağır hipoksi ve hiperkapniyi gösterebilir. Alveolo-arteriyel oksijen gradientinde artış olabilir (29). Anterior-posterior göğüs grafisinde erken dönemde ve küçük embolilerde bir bulgu görülmez, ancak dispne ve göğüs ağrısının diğer nedenlerinin dışlanması için faydalıdır (30). Elektrokardiyografide sağ ventrikül etkilenimine bağlı V1-V4' te T dalgası inversiyonu, V1'de QR paterni, S1Q3T3 paterni veya komplet/inkomplet sağ dal bloğu yüksek riskli pulmoner embolizm vakalarında daha çok görülür. Masif pulmoner embolilerde sağı gören derivasyonlarda p pulmonale çıkabilir (DII'de 2.5 mm'den yüksek sivri p dalgası). Daha hafif vakalarda sinüs taşikardisi, atriyal aritmiler izlenebilir (31).

PE olgularını semptom, bulgu ve taşıdıkları riske göre klinik skorlama sistemleriyle birlikte değerlendirmek tanının gecikmemesi ve tedavinin planlanması açısından önemlidir. Etkinliği kanıtlanmış en sık kullanılan klinik skorlama sistemleri modifiye Genova (Tablo 3) ve Wells (Tablo 4) pulmoner embolizm skorlama sistemleridir (32-35).

Tablo 3. Modifiye Genova Pulmoner Embolizm Klinik Skorlaması

		Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Geçirilmiş DVT veya PE		3	1
Kalp hızı	75-94	3	1
	≥95	5	2
Son bir ay içinde cerrahi veya ekstremite fraktürü varlığı		2	1
Hemoptizi		2	1
Aktif kanser		2	1
Tek taraflı alt ekstremitede ağrı		3	1
Palpasyonla alt ekstremite venlerinde ağrı veya tek taraflı ödem		4	1
>65 yaş		1	1
Üç aşamalı risk değerlendirmesi	Düşük	0-3	0-1
	Orta	4-10	2-4
	Yüksek	≥11	≥5
İki aşamalı risk değerlendirmesi	Muhtemel PE değil	0-5	0-2
	Muhtemel PE	≥6	≥3

DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner embolizm

Tablo 4. Wells Pulmoner Embolizm Klinik Skorlaması

		Orijinal versiyon	Basitleştirilmiş versiyon
Geçirilmiş DVT veya PE		1.5	1
Kalp hızı ≥ 100		1.5	1
Son bir ay içindeki ameliyat veya immobilizasyon		1.5	1
Hemoptizi		1	1
Aktif kanser varlığı		1	1
Klinik DVT bulguları varlığı		3	1
PE dışında alternatif tanının düşük olasılığı		3	1
Üç aşamalı risk değerlendirmesi	Düşük	0-1	Değerlendirilemez
	Orta	2-6	Değerlendirilemez
	Yüksek	≥7	Değerlendirilemez
İki aşamalı risk değerlendirmesi	Muhtemel PE değil	0-4	0-1
	Muhtemel PE	≥5	≥2

DVT: Derin ven trombozu, PE: Pulmoner emboli

D-dimer testinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle DVT gibi pulmoner embolizmde de yüksekliğinin tanı koydurucu özelliği yoktur. D-dimerin düşük olması klinik PE olasılığı düşük ve orta riskli hastalarda PE'yi dışlamakta kullanılabilir. Ancak yaşla birlikte D-dimerin özgüllüğü de azalmaktadır. Bu nedenle 50 yaş üzeri hastalarda yaşa göre D-dimer sınırı düzeltilerek kullanılmalıdır. Yaşa göre düzeltilmiş sınır değeri; yaş x 10 ml/L formülüyle hesaplanır (8, 36). Wells PE klinik skorlamasına göre sadece düşük riskli gruptaki hastalarda D-dimer seviyesinin normal olması PE'yi dışlamakta kullanılmalıdır. Düşük riskli grupta D-dimer düzeyi normalse ileri incelemeye gerek yoktur (8, 37).

PE'den şüphelenilen olgularda kompresyon ultrasonografisinde DVT saptanması antikoagülan tedavinin başlanması için yeterli olup ek teste gerek yoktur. Bu hastalarda pulmoner embolinin masif olup olmadığı ve ölüm riski değerlendirilmelidir. Hemodinamik olarak stabil olmayan şüpheli PE vakalarında kompresyon ultrasonografisinin ekokardiyografi ile birlikte değerlendirilmesi tanıya katkı sağlar (8, 38).

PE'den şüphelenilen hastalarda akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde (V/Q) ventilasyonun devam ettiği hipoperfüze segmentler görülür. Sintigrafide normal perfüzyon saptanan hastalarda PE tanısından uzaklaşılmalı ve antikoagülasyon yapılmamalıdır. Düşük klinik olasılıklı hastalarda; gebelik, kontrast madde alerjisi öyküsü ve böbrek yetersizliği varsa tercih edilebilir (39, 40).

Bilgisayarlı Tomografi ile Pulmoner Anjiyografi (BT-PA) subsegmental düzeylere kadar pulmoner arterleri gösterebildiği için sıklıkla tercih edilen kesin tanı yöntemidir. Aynı zamanda sağ ventrikül çapı değerlendirilebildiği için sağ ventrikül yetmezliği hakkında da bilgi verir. Orta ve yüksek klinik riskli hastalarda pozitif gelmesi PE tanısını doğrulamaktadır. Düşük ve orta yüksek klinik riskli hastalarda negatif gelmesi PE tanısını dışlamaktadır. Ancak yüksek klinik riskli hastalarda negatif gelmesi durumunda ileri tetkikler önerilir (41, 42). Manyetik rezonans anjiyografi düşük sensitivitesinden ve acil durumlarda ulaşılmasının zor olmasından dolayı önerilmemektedir (43).

Konvansiyonel pulmoner anjiyografi PE tanısını koymada veya dışlamada altın standarttır. Ancak günümüzde BT-PA ile benzer doğrulukta tanı koyulabildiği için tercih edilmemektedir. Her merkezde ulaşılamaması, invaziv olması, yüksek doz radyasyon ve kontrast madde verilmesi de kullanımı kısıtlayan nedenlerdendir (8, 44, 45).

Laboratuvarda kardiyak troponinlerin ve pro-BNP'nin yükselmesi tanı koydurucu değildir, ancak erken dönemde sağ ventrikül etkilenmesini gösterdiği için mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (46, 47). Plazma laktat seviyesinin 2 kattan fazla artması PE'ye bağlı komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (48). Serum kreatin seviyesinin artması ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi 30 günlük mortalite hızında artışı işaret eder (49). Serumda hiponatreminin varlığı da yatan hastalarda mortalite ile ilişkili bulunmuştur (50).

Hemodinamik olarak stabil olan, Wells klinik skorlamasına göre düşük/orta klinik riskli veya muhtemel PE olmayan vakalarda D-dimer testinin negatif gelmesi PE tanısını dışlamaktadır. Bu grupta D-dimer testi pozitif gelen hastalarda tanı BT-PA ile doğrulanmalıdır. BT-PA negatif gelen hastalarda PE dışlanmalı, pozitif gelen hastalarda PE tedavisi başlanmalıdır. Yüksek klinik riskli veya muhtemel PE vakalarında D-dimer bakılmadan BT-PA görüntülemesi yapılarak PE saptanırsa tedavi başlanmalıdır (8).

Tedavi

Başlangıçta hemodinamik olarak stabil olmayan yüksek klinik riskli hastalarda yeterli oksijenizasyon, sıvı ve vazopresör desteğe rağmen yeterli stabilizasyon sağlanamıyorsa yatak başında transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenme bulguları yoksa hemodinamik instabilitenin diğer nedenleri araştırılmalıdır.

Ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenmesi bulguları varsa;

- Trombolitik tedavi kontrendike değilse; trombolitik tedavi başlanıp sonra antikoagülasyonla devam edilmelidir. Eğer klinik iyileşme varsa antikoagülan tedaviye devam edilmelidir. Klinik iyileşme görülmediğinde alternatifler trombolitik tedavi tekrarlanması, endovasküler yolla lokal trombolitik uygulanması, cerrahi veya endovasküler embolektomidir.
- Trombolitik tedavinin kontrendike (Tablo 5) olduğu durumlarda cerrahi veya kateter anjiyografi ile embolektomi yapılması düşünülmelidir (8).

Tablo 5. Trombolitik tedavi kontrendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar	Rölatif kontrendikasyon
Geçirilmiş intrakranial kanama	Son 6 ay içinde geçirilmiş inme
İntraserebral vasküler lezyon varlığı	Oral antikoagülan kullanımı
İntraserebral malignite varlığı	Son 1 ay içinde geçirilmiş iç kanama
Son üç ay içinde geçirilmiş inme varlığı	Kompresyon uygulanamayacak bölgeden vasküler girişim yapılmış olması
Son üç ay içinde majör yüz ve kafa travması	Son 3 hafta içinde majör cerrahi veya travmatik resüsitasyon öyküsü
Aktif iç kanama	Aktif peptik ülser
Kanama diyatezi varlığı	Gebelik veya postpartum ilk hafta
	Perikardit veya perikardiyal efüzyon
	Kontrol edilemeyen hipertansiyon (Sistolik kan basıncı>180 mmHg)
	Diyabetik retinopati

Orta/ yüksek klinik risk skoru olan hastalarda diagnostik testlerin sonuçlanması beklenirken antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Tedavi tercihi, anfraksiyone heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fondaparinuks olabilir. DMAH ve fondaparinuks anfraksiyone heparine göre daha az majör kanama ve heparin ilişkili trombositopeni riski taşıdığı için tercih edilmektedir. Anfraksiyone heparin kullanımı özellikle kreatin klirensinin 30 mL/dakika altında olduğu ve morbid obezite durumlarında önerilmektedir. DMAH 1 mg/kg günde 2 defa ve fondaparinuks 2.5 mg/gün subkutan olarak uygulanır, koagülasyon testi takibi gerekmez. Anfraksiyone heparinin etkinliği aktive parsiyel tromboplastin zamanı ile takip edilir (51-53). Akut dönemde antikoagülan tedavi için non-vitamin K antagonisti direkt etkili oral antikoagülanların (DOAK) etkinliğinin akut ve 6 aylık profilaksi döneminde DMAH ve varfarin kombinasyonu ile eşit derecede etkili olduğu bulunmuştur. DOAK'lar direk trombin inhibitörü olan dabigatran ve Faktör Xa' yı inhibe eden apiksaban, edoksaban ve rivaroksabandır. DOAK kullanımında varfarine oranla daha az majör kanama ve intrakranial kanama saptanmıştır (54).

Vitamin K antagonistleri klasik olarak önerilen ve uygulamasıyla ilgili en fazla klinik deneyimin olduğu antikoagülan tedavi opsiyonudur (8). Vitamin K antagonistlerini heparin veya DMAH ile birlikte başlamalı, INR (International normalized ratio) etkin düzeye çıktıktan sonra tek başına devam edilmelidir. Çok fazla farmasötik etkileşimi olduğu için yoğun bakımda kullanımı kolay değildir, INR düzeyi yakından takip edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır (55). Nöroloji yoğun bakımlarda özellikle tüple beslenen hastalarda ise DOAK'ların etkinliği ise tartışmalıdır.

Trombolitik tedavi pulmoner arterdeki trombüsleri hızla açar ve ekokardiyografi takiplerinde sağ ventrikül yüklenme bulgularında düzelme sağlar. İlk 48 saat tedaviye en iyi yanıt alındığı dönemdir. Ancak semptomlar başladıktan sonraki 6-14 güne kadar verilebilir (8, 56). Tedavi uygulaması; rekombinant doku plazminojen aktivatörünün (rtPA) iki saat içinde 100 mg intravenöz olarak yapılması şeklindedir. İlk jenerasyon ilaçların (streptokinaz, ürokinaz) 24 saat infüzyonla kullanımına göre daha pratik ve etkindir (57).

Kateter anjiyografi ile embolektomi; femoral venöz ponksiyonla vena cava içinde sağ kalbe ve oradan da pulmoner arterlere ulaşılarak mekanik reperfüzyon sağlanması işlemidir. Kateterle embolektominin başarısıyla ilgili veriler olgu serilerine dayanmaktadır. Sistemik trombolitik tedavi ile kateterle embolektominin sağkalım üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı randomize çalışma bulunmamaktadır (58, 59).

Cerrahi embolektomi; kardiyopulmoner by-pass işlemi yapılarak pulmoner arterlerin açılıp taze trombüsün alınması işlemidir. Yüksek ve orta klinik riskli akut PE olgularında iyi sağkalım sağladığı gösterilmiştir. Akut PE vakalarında trombolitik tedavi ve cerrahi embolektomi sağkalım ve tekrarlayan girişim ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında 30 günlük mortalitenin aynı olduğu ancak trombolitik alan grupta hemorajik inme riskinin ve tekrarlayan girişim ihtiyacının daha fazla olduğu belirlenmiştir (60).

Vena kava filtresi, perkutan yolla vena kavaya mekanik filtre yerleştirilerek trombüslerin pulmoner artere ulaşmasını önlemek amacıyla kullanılır. Yerleştirildikten sonra endikasyona göre haftalar veya aylarca filtre vena kavada kalabilir. Antikoagülan tedavinin kesin kontrendike olduğu durumlarda veya yeterli antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan PE gelişen DVT hastalarında alternatif bir proflaktik yöntemdir (61).

Profilaksi

VTE akut hastalık ve hastalardaki risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak gelişmektedir. Hastaneye başvuran hastalarda kalp yetmezliği, akut solunum yetmezliği (kronik akciğer hastalıklarının alevlenmesi), sepsis, inflamatuar bağırsak hastalıkları, trombofili, 3 günden uzun süren immobilizasyon, geçirilmiş VTE olması, yüksek D-dimer seviyeleri ve 60 yaşın üzerinde olmak, sıklıkla rastlanan risk faktörleridir. Ek olarak kritik hastalık, inme ve aktif kanser VTE açısından yüksek risk yaratır (62). Klinisyenler tarafından bu risk faktörleri değerlendirilerek VTE profilaksisi başlanmalıdır. Bunun yanısıra risk faktörlerine dayanarak oluşturulmuş Padua (Tablo 5.1), IMPROVE, Genova gibi VTE risk sınıflamaları vardır. Padua en sık kullanılanı olmakla birlikte yoğun bakım hastalarında geçerliliği tam olarak gösterilmemiştir (63).

Hastanede yatan ve farmakolojik olarak VTE tromboprofilaksisi planlanan bütün hastalarda kanama riski değerlendirilmelidir. Aktif kanaması veya intrakranial kanaması olan, 6-12 saat arasında cerrahi planlanan, koagülaopati, ciddi kanama diyatezi, 50.000/mL altında trombositopenisi veya 100.000/mL altında trombositopeni ile birlikte ek kanama riski olan hastalarda antikoagülan uygulaması kontrendikedir (64).

Ek risk faktörü olmayan ve hastaneye kısa süreli yatırılan VTE için düşük riskli hastalarda farmakolojik tromboprofilaksi önerilmez. Bu hastalarda mekanik tromboprofilaksi ve erken mobilizasyon önerilir.

Bir risk faktörü olan ve akut tıbbi hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan VTE için orta riskli hastalarda farmakolojik tromboprо-

cih olmakla birlikte kreatin klirensi 30 ml/dk'nın altında olanlarda anfraksiyone heparin kullanımı önerilir.

VTE için yüksek risk altında olan ve kanama ihtimali az olan hastalarda farmakolojik tedavi önerilmektedir. Bu hastalara seçilecek ajan yaklaşımı orta riskli hastalarla aynıdır (8, 65).

Tablo 6. Padua risk değerlendirmesi

Kanser (Aktif veya son 6 ay içinde kemoterapi ve/veya HRT alan hastalar)	3
Geçirilmiş VTE öyküsü	3
3 günden uzun immobilizasyon	3
Hiperkoagülabilite varlığı	3
Son 1 ay içinde cerrahi veya travma varlığı	2
≥70 yaş	1
Kalp veya solunum yetersizliği	1
İnme veya akut kalp krizi	1
Akut enfeksiyon veya romatolojik hastalık	1
Obezite (VKI≥30 kg/m^2)	1
Hormon replasman tedavisi	1
Risk sınıflaması; -Skor ≤ 4 Düşük riskli (%0.3) VTE olasılığı; profilaksi tedavisi gerekmez -Skor ≥4: Yüksek riskli; hastane yatışında tromboprofilaksi alanlarda %2.2 Hastane yatışında tromboprofilaksi almayanlarda %11	

HRT: Hormon replasman tedavisi, VTE: Venöz tromboemboli, VKI: Vücut kitle indeksi

Nöroloji yoğun bakıma yatan hasta yukarıda ifade edilen DVT ve PE gelişimi için risk faktörlerine çoğunlukla sahiptir. Bu nedenle hemen hemen tüm hastalarda proflaksi yapılmalıdır. DVT gelişmesini önlemek için en faydalı yöntem etkin ve erken mobilizasyondur. Entübe hastalar özel yataklarda, sürekli mekanik ventilatör desteği göstermeyen hastalar tekerlekli sandalye veya destekle yürütülerek günde en az iki defa mobilize edilmelidir. Major hemisferik inme geçiren hastaların günde en az bir kez yataktan çıkarılması önerilir. Mobilize edilemeyecek derecede instabil hastalarda alt ekstremite pasif egzersizleri ve elevasyon yapılmalıdır. Varis çorapları uzun süre yatan hastalarda çok yaygın olarak kullanılsa da DVT gelişimini önleyici etkisi özellikle ortopedik/spinal cerrahi geçiren hastalarda bildirilmektedir. Hatta inme hastalarında varis çorabı kullanımının, DMA heparine göre DVT önlemede bir üstünlüğü olmadığı, tersine bası yarası gelişimini arttırdığı bilinmektedir. Nöroyoğun bakım hastalarında en yaygın kullanılan yöntem 0.1 ml/kg veya 100 U/kg dozda günde tek doz subkütan DMA heparin ile farmakoproflaksidir.

Özellikli Hasta Grupları

Heparin ile ortaya çıkan trombositopeni, kullanımının 5. gününden sonra gelişebilen, kanama ve arteriyel/venöz trombozlarla seyreden immün aracılı bir durumdur. Bu hastalarda tedaviye fondaparinuks ile devam edilebilir (65).

Kanser hastalarında DMAH ve varfarin karşılaştırıldığında, DMAH'ların rekürrensi azaltmada daha etkili olduğu ve daha az kanamaya yol açtığı gösterilmiştir (11). Oral alımı ve absorbsiyonu iyi olan hastalarda NOAK'ların rekürrensi önlemede etkinliği gösterilmiştir. NOAK kullanımı ile hastaların konforu daha yüksek ve maliyet daha azdır. Edoksaban ve rivaroksabanla yapılan çalışmalarda gastrointestinal kanseri olan hastalarda DMAH'lara göre majör kanamanın daha fazla olduğu gösterilmiş olup bu grupta profilaksiye 3-6 ay süreli DMAH ile devam etmek daha uygundur. Aynı şekilde oral alım, absorbsiyon bozukluğu, böbrek fonksiyonlarında ciddi kayıp olan hastalarda da DMAH kullanımı tercih edilmelidir. Bu grubun dışındakilerde klinisyenin tecrübesine ve hastanın tercihine bağlı olarak profilakside NOAK tercih edilebilir (8, 61).

İntrakranial hemoraji hastalarında antikoagülan tedavi kontrendike olduğu için DVT iskemik inmeye göre 4 kat daha sık görülmektedir. Hemorajinin başlangıcından sonraki 48-96 saatte veya hematomun boyutunda büyüme olmadığı görüldükten sonra başlanan antikoagülan tedavinin PE riskini azalttığı görülmüştür. Basınçlı çorapların DVT riskini azaltmadığı bilinmektedir. CLOT-3 çalışması intermittan pnömatik kompresyon cihazlarıyla yapılan en geniş randomize kontrollü çalışma olup, İPK kullanımıyla asemptomatik DVT ve PE ilişkili ölümlerin azaldığı gösterilmiştir. Hemorajinin ilk dönemlerinde inferior vena kava filtreleri bir alternatiftir. İntrakranial hemorajidede; VTE profilaksisi başlangıç zamanına karar verirken hemorajinin büyüme riski ve hastanın diğer risk faktörleri ile birlikte hastaya özel değerlendirilme yapılmalıdır (66, 67).

KAYNAKLAR

1. Raskob, G.E., et al., Thrombosis: a major contributor to global disease burden. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. 34(11): p. 2363-71.
2. Wendelboe, A.M. and G.E. Raskob, Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. Circ Res, 2016. 118(9): p. 1340-7.
3. Keller, K., et al., Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. Eur Heart J, 2020. 41(4): p. 522-529.
4. Morgenthaler, T.I. and J.H. Ryu, Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. Mayo Clin Proc, 1995. 70(5): p. 417-24.
5. Moser, K.M. and J.R. LeMoine, Is embolic risk conditioned by location of deep venous thrombosis? Ann Intern Med, 1981. 94(4 pt 1): p. 439-44.
6. Becker, D.M., J.T. Philbrick, and F.B.t. Walker, Axillary and subclavian venous thrombosis. Prognosis and treatment. Arch Intern Med, 1991. 151(10): p. 1934-43.
7. Bagot, C.N. and R. Arya, Virchow and his triad: a question of attribution. Br J Haematol, 2008. 143(2): p. 180-90.
8. Konstantinides, S.V., et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J, 2020. 41(4): p. 543-603.
9. Anderson, F.A., Jr. and F.A. Spencer, Risk factors for venous thromboembolism. Circulation, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I9-16.
10. Rogers, M.A., et al., Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. Circulation, 2012. 125(17): p. 2092-9.
11. Lee, A.Y., et al., Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med, 2003. 349(2): p. 146-53.
12. Blanco-Molina, A., et al., Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. Thromb Haemost, 2009. 101(3): p. 478-82.
13. Khorana, A.A., et al., Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood, 2008. 111(10): p. 4902-7.
14. Balestreri, L., et al., Central venous catheter-related thrombosis in clinically asymptomatic oncologic patients: a phlebographic study. Eur J Radiol, 1995. 20(2): p. 108-11.
15. Francis, C.W., et al., Thrombin activity associated with indwelling central venous catheters. Thromb Haemost, 1997. 77(1): p. 48-52.
16. Kelly, J., et al., Venous thromboembolism after acute stroke. Stroke, 2001. 32(1): p. 262-7.

17. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet, 1997. 349(9065): p. 1569-81.
18. Warlow, C., D. Ogston, and A.S. Douglas, Venous thrombosis following strokes. Lancet, 1972. 1(7764): p. 1305-6.
19. Legere, B.M., R.A. Dweik, and A.C. Arroliga, Venous thromboembolism in the intensive care unit. Clin Chest Med, 1999. 20(2): p. 367-84, ix.
20. Tritschler, T., et al., Venous Thromboembolism: Advances in Diagnosis and Treatment. Jama, 2018. 320(15): p. 1583-1594.
21. Barco, S., et al., Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J, 2018. 39(47): p. 4186-4195.
22. Habeşoğlu, M.A. and F. Oner Eyüboğlu, [Venous thromboembolism in intensive care unit patients]. Tuberk Toraks, 2010. 58(3): p. 321-33.
23. Ulusal Venöz Tromboembolizm Profilaksi ve Tedavi Kılavuzu. (2010). Demir, M., Erdemli, B., Kurtoğlu, M., Öngen, G. (Eds). Güven Platformu.
24. Ho, W.K., et al., Venous thromboembolism: diagnosis and management of deep venous thrombosis. Med J Aust, 2005. 182(9): p. 476-81.
25. Fancher, T.L., R.H. White, and R.L. Kravitz, Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep vein thrombosis: systematic review. Bmj, 2004. 329(7470): p. 821.
26. Hirsh, J. and A.Y. Lee, How we diagnose and treat deep vein thrombosis. Blood, 2002. 99(9): p. 3102-10.
27. Fraser, J.D. and D.R. Anderson, Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. Radiology, 1999. 211(1): p. 9-24.
28. Coon, W.W. and P.W. Willis, Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: prediction, prevention and treatment. Am J Cardiol, 1959. 4: p. 611-21.
29. Rodger, M.A., et al., Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 162(6): p. 2105-8.
30. Elliott, C.G., et al., Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Chest, 2000. 118(1): p. 33-8.
31. Shopp, J.D., et al., Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. Acad Emerg Med, 2015. 22(10): p. 1127-37.
32. Klok, F.A., et al., Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med, 2008. 168(19): p. 2131-6.
33. Le Gal, G., et al., Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med, 2006. 144(3): p. 165-71.
34. Wells, P.S., et al., Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost, 2000. 83(3): p. 416-20.
35. Gibson, N.S., et al., Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost, 2008. 99(1): p. 229-34.
36. Righini, M., et al., Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. Jama, 2014. 311(11): p. 1117-24.
37. van der Hulle, T., et al., Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet, 2017. 390(10091): p. 289-297.
38. Nazerian, P., et al., Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. Intern Emerg Med, 2018. 13(4): p. 567-574.
39. Reid, J.H., et al., Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. 36(3): p. 505-21.
40. Anderson, D.R., et al., Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. Jama, 2007. 298(23): p. 2743-53.
41. Patel, S., E.A. Kazerooni, and P.N. Cascade, Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. Radiology, 2003. 227(2): p. 455-60.
42. Stein, P.D., et al., Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. N Engl J Med, 2006. 354(22): p. 2317-27.
43. Stein, P.D., et al., Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). Ann Intern Med, 2010. 152(7): p. 434-43, w142-3.
44. Qanadli, S.D., et al., Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology, 2000. 217(2): p. 447-55.
45. Stein, P.D., et al., Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism.Circulation, 1992. 85(2): p. 462-8.
46. Coutance, G., et al., The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. Crit Care, 2011. 15(2): p. R103.
47. Becattini, C., M.C. Vedovati, and G. Agnelli, Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. Circulation, 2007. 116(4): p. 427-33.
48. Vanni, S., et al., Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. Intern Emerg Med, 2017. 12(5): p. 657-665.
49. Kostrubiec, M., et al., The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. Thromb Haemost, 2019. 119(1): p. 140-148.
50. Zhou, X.Y., H.L. Chen, and S.S. Ni, Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. Int J Cardiol, 2017. 227: p. 251-256.
51. Marti, C., et al., Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J, 2015. 36(10): p. 605-14.
52. Steffel, J., et al., The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J, 2018. 39(16): p. 1330-1393.
53. Cossette, B., et al., Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. Ann Pharmacother, 2010. 44(6): p. 994-1002.
54. van der Hulle, T., et al., Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost, 2014. 12(3): p. 320-8.
55. Carlquist, J.F. and J.L. Anderson, Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. Circulation, 2011. 124(23): p. 2554-9.
56. Becattini, C., et al., Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res, 2010. 125(3): p. e82-6.
57. Konstantinides, S.V., et al., 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J, 2014. 35(43): p. 3033-69, 3069a-3069k.
58. Tafur, A.J., et al., Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. Clin Appl Thromb Hemost, 2017. 23(7): p. 821-829.
59. Piazza, G., et al., A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. JACC Cardiovasc Interv, 2015. 8(10): p. 1382-1392.
60. Lee, T., et al., Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018. 155(3): p. 1084-1090.e12.
61. Mismetti, P., et al., Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pul–

monary embolism: a randomized clinical trial. Jama, 2015. 313(16): p. 1627-35.
62. Chopard, P., D. Spirk, and H. Bounameaux, Identifying acutely ill medical patients requiring thromboprophylaxis. J Thromb Haemost, 2006. 4(4): p. 915-6.
63. Barbar, S., et al., A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost, 2010. 8(11): p. 2450-7.
64. Decousus, H., et al., Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest, 2011. 139(1): p. 69-79.
65. Pai, M., L. Leung, and G. Finlay, Prevention of venous thromboembolic disease in acutely ill hospitalized medical adults. Literature review current through: UpToDate May, 2017.
66. Dennis, M., et al., Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicentre randomised controlled trial. Lancet, 2013. 382(9891): p. 516-24.
67. Greenberg, S.M., et al., 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2022. 53(7): p. e282-e361.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0267

Stres Ülser Profilaksisi Protokolü

Dr. Öğr. Üy. Burcu Acar Çinleti, Prof. Dr. Ethem Murat Arsava

ORCID; BAÇ: 0000-0003-3369-6617, EMA: 0000-0002-6527-4139

GİRİŞ

Gastrointestinal traktta stres ilişkili mukozal hasardan ilk defa 1971 yılında Lucas ve ark. tarafından "stres ilişkili eroziv sendrom" olarak bahsedilmiştir (1). Sonrasında hemorajik gastrit, stres ülseri, stres erozyonu, stres gastriti, diffüz mukozal hasar, stres ilişkili mukozal hasar, stres ilişkili mukozal hastalık, eroziv gastrit, stres ilişkili mukozal hasar terminolojileri de kullanılmıştır (2). Bütün bu terimler mukozada morfolojik değişikliğe yol açan fizyolojik strese işaret etmektedir. Stres ülseri, hastanede yatışa bağlı üst gastrointestinal traktta kritik hastalıkla ilişkili (özofagus, mide, duodenum) olarak ortaya çıkan ülsere verilen isimdir. Özellikle hipoksi, hipotansiyon, altta yatan hastalık ve kullanılan ilaçlar gibi durumlar mukozal kan akımını azaltıp gastrointestinal defans mekanizmalarını bozar (2-4). Stresle ilişkili mukoza hasarı akut, eroziv ve inflamatuar lezyonlarla seyreder. Bu mukozal hasar genellikle yüzeysel ve asemptomatiktir, nadiren derinleşip submukozaya ilerler ve stres ülseri olarak adlandırılan süreç ile sonuçlanır.

Stres ülserleri yoğun bakım hastalarında sıktır. Gastrik lümende mukozal erozyonlar yoğun bakıma kabulün ilk 24 saatinde hastaların %75-100'ünde oluşur ve yüzeydeki kapillerleri penetre ederek kanamaya yol açabilir (5-10). Bu nedenle birçok yoğun bakım hastası stres ülsere bağlı kanamayı önlemek için profilaksiye gereksinim duyar. Stres ülser nedenli kanamayı önlemeye verilen isim 'stres ülseri profilaksisi'dir. Son dekatta hemodinamik yetmezlik yönetimi ve mekanik ventilasyon (MV) kontrolündeki gelişmelerden sonra stres ülser ilişkili gastrointestinal sistem (GİS) kanama sıklığı %5'in altına inmiştir (11,12). Yoğun bakımda yatan 2252 hastayı içeren bir prospektif çalışmada hemodinamik instabilite, hemoglobinde düşüş ve transfüzyon ihtiyacına yol açan kanama oranı %1,5 olarak saptanmıştır (8).

Patofizyoloji ve Terminoloji

Stresle ilişkili mukozal hasarın etyolojisi multifaktöriyel olup, temel etken mukozal koruyucu mekanizmaların bozulmasıdır. Nedeni şok, hipotansiyon, hipovolemi, artmış katekolaminler, azalmış kardiyak output, artmış proinflamatuar sitokin salınımı, vazokonstriksiyon ve bunların sonucu olarak gelişen splanknik ve mukozal hipoperfüzyondur (13). Normal koşullarda GİS mikrosirkülasyonu ve yüzeydeki mukoza tabakası, hidrojen iyonlarını elimine ederek mukozal bütünlüğün korunmasını sağlar. Kritik hastada ise serbest oksijen radikalleri ve hipoperfüzyonun etkisiyle mukozal bariyer bozulur. Özellikle sepsiste gastrointestinal traktın mikrodolaşımı azalır (14). Stres ülserleri çoğunlukla midenin fundus ve gövde kısmında, nadiren de antrum, duodenum ve distal özofagusta oluşur. Çoğunlukla yüzeyseldir ve süperfisyal kapiller yataktan sızıntı tarzında kanamaya neden olurlar. Daha derin lezyonlar daha az sıklıkta bulunabilir ve submukozayı erode ederek masif hemoraji ve perforasyona yol açabilir (15). Stres ülseri aşağıdaki şekilde kendi içinde sınıflanır;

1. Asemptomatik stres ülseri
2. Gizli (okkült) kanama olan stres ülseri
3. Belirgin kanamaya neden olan stres ülseri (hematemez, nazogastrik aspiratta kahve çekirdeği görünümü veya aşikar kanama, melena)
4. Ciddi kanamaya neden olan stres ülseri

Ciddi kanama olarak sınıflandırmak için aşağıdaki kriterlerden en az birisi mevcut olmalıdır (16).

1. Kanama öncesi veya sonrası sistolik ya da diyastolik kan basıncında ≥20 mmHg düşme olması
2. Ortostatizme bağlı nabızda ≥20 atım/dk artış veya sistolik kan basıncında >10 mmHg azalma
3. 24 saat içinde hemoglobinde> 2 g/dL düşme ya da kanama başlangıcından sonra ≥2 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapılması
4. Vazopresör desteğe ve/veya kanamayı durdurmak için invaziv girişime ihtiyaç olması

Çoğu hastada stres ülseri genellikle majör travma veya kritik hastalık sonrası saatler içinde oluşmaya başlar. İlk birkaç saat içinde oluşan stres ülserleri midenin daha proksimalinde, daha yüzeysel ve kanamaya daha az meyilli iken, daha geç dönemde (hastaneye yatıştan günler sonra) oluşan stres ülserleri daha distalde ve daha derindir (17). Stres ülseri ile ilişkilendirilen birçok risk faktörü bulunmasına karşın (Tablo 1)(18), klinik olarak önemli kanama için en iyi bilinen iki majör risk faktörü 48 saatten uzun süren MV ve koagülopati (trombosit sayısı <50,000/mm^3, INR>1,5 ya da parsiyel tromboplastin zamanı >x2 kontrol değeri) varlığıdır (8). Antiplatelet ve antikoagülan tedavi alanlarda üst GİS kanama riski artmaktadır. Risk faktörü olan ve antiplatelet ve/veya antikoagulan kullanan hastalarda proton pompa inhibitörü (PPİ) kullanımı konusunda uzlaşı bulunmaktadır. PPİ kullanan hastalarda klopidogrelin kardiyovasküler hastalıkları önleyici etkisi karaciğer düzeyinde CYP2C19 etkileşimi nedeniyle azalabilir. PPİ'larin yeni P2-Y12 reseptör antagonistleri olan tikagrelor ve prasugrel ile etkileşimi daha az bilinmektedir. Kanama riski düşük doz asetilsalisilik asit ile risk 1,8 kat, dual antitrombotik tedavi ile 7,4 kata kadar artmaktadır. Klasik antikoagülan bir ajan ile tedavide kanama riski antiplatelet ajanlara göre daha yüksektir. Antikoagülan ve antiplatelet ajanların birlikte kullanılması üst GİS kanama riskini %60, alt GİS kanama riskini %30 arttırmaktadır. Güncel rehberlere göre GİS kanama için risk faktörü bulunan bireylerde (ileri yaş, antikoagulan kullanımı, steroid ya da non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımı, Helicobacter pylori enfeksiyonu) antiplatelet tedavi ile PPİ verilmelidir (19). Stres ülseri riski olan ve antikoagülan ve/veya antiplatelet ilaç kullanan yoğun bakım hastalarında GİS kanama riski artacağı için bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Tanısal Değerlendirme

Okkült kanama olmayan hastalarda tanı klinik olarak konulur. Klinikte sürecin sonucunda gelişen hematemez, melena, ve anemi gibi geniş bir yelpazede bulgular ortaya çıkabilir. En ağır komplikasyon olarak stres ülseri perforasyon, hemorajik şok ve ölüme sebep olabilir. Genellikle yoğun bakımda kalış süresi 4 günü aşınca bu riskler artar (20). Klinik olarak önemli GİS kanaması; hemodinamik instabilitenin ortaya çıktığı ya da transfüzyon ihtiyacının oluştuğu ya da endoskopik/cerrahi girişim gereksiniminin ortaya çıktığı kanamalar olarak tarif edilir. Klinik olarak önemli GİS kanaması ortaya çıktığında mortalite %50'ye yaklaşmaktadır

(8). Çoğu uzman hafif tablolarda tanısal endoskopi yapmayı tercih etmemektedir, ancak klinik olarak anlamlı kanaması olan hastalarda endoskopi yapılabilir. Endoskopi yapma kararı bireyselleştirilmeli ve hastanın tedavisinde bir değişikliğe neden olacaksa yapılmalıdır. Yine ek olarak kritik hastalık iyileştikten sonra kanama bulguları devam edenlerde endoskopi yapılmalıdır. Endoskopide gastrik mukozada süperfisyal erozyonlar görülmektedir. Genellikle yüzeysel, iyi sınırlı, gastrik epitelin süperfisyal tabakalarını içermektedir. Nadiren daha derin ülserler de görülebilir.

Tablo 1. Stres ülseri ilişkili gastrointestinal kanama risk faktörleri

Artmış SAPS II ve SOFA skoru
Renal replasman tedavisi
Akut ve kronik renal yetmezlik
Nörolojik hasarlar
Kronik akciğer hastalıkları
Şok, sepsis
Hepatik yetmezlik
İmmünsupresyon/steroid kullanımı
Antikoagulan ve antiplatelet ajanlar
Transplantasyon
Mevcut ülser veya üst gastrointestinal kanama öyküsü
Kanser
Miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği
Erkek cinsiyet
Trombolitik tedavi almış olmak

Kısaltmalar: SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; SOFA skoru, sequential organ failure assessment score

Profilaksi endikasyonları

Yüksek riskli yoğun bakım hastalarında stres ülser profilaksisi başlanmalıdır (21). Yüksek riskli hastalar şu şekilde sıralanabilir:

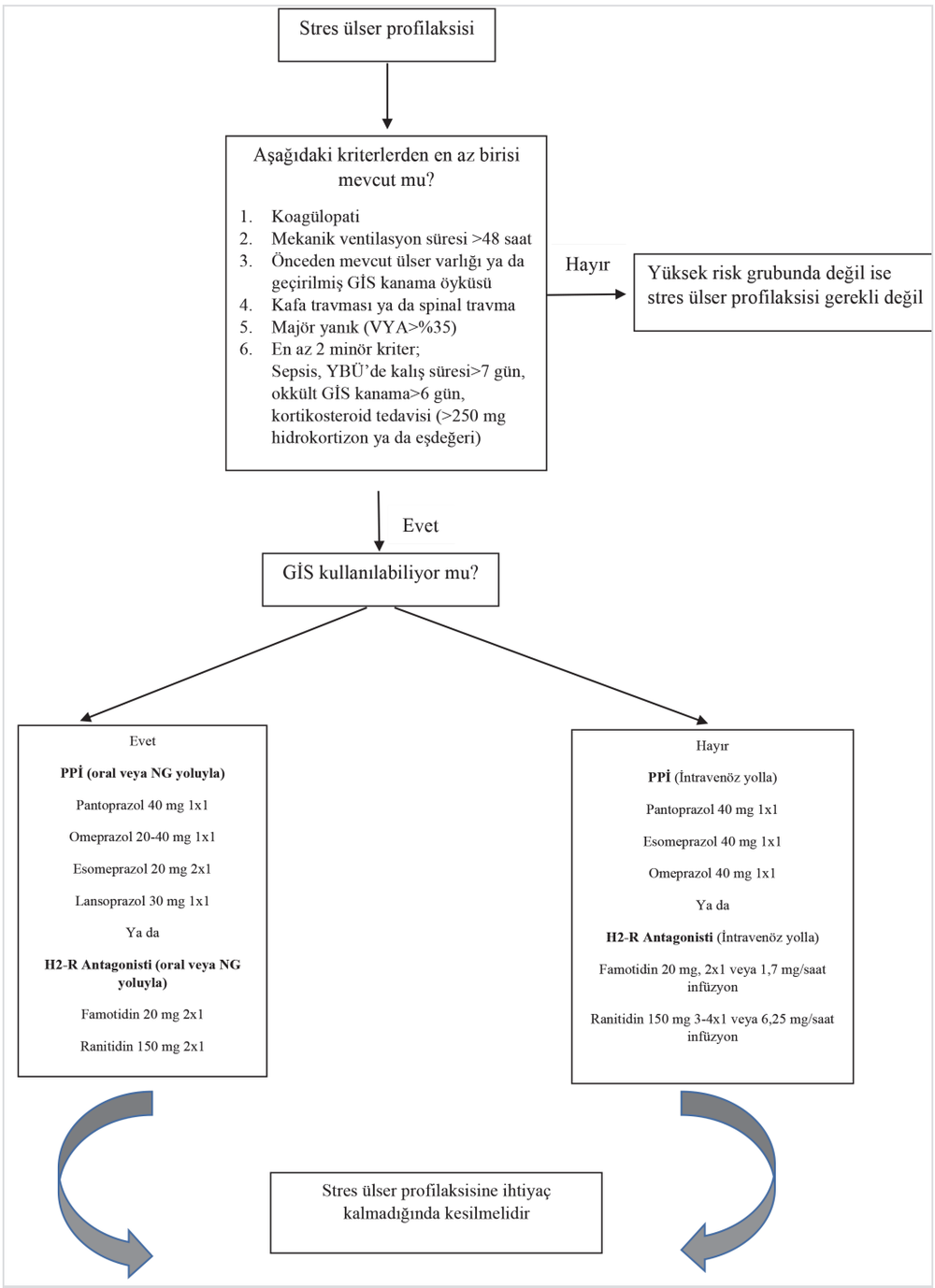
1. Kanama diyatezi (platelet<50,000 / mm^3 , INR>1.5, PTT>2 kat)
2. 48 saatten uzun MV süresi
3. Son 1 yılda gastrointestinal ülserasyon veya GİS kanama öyküsü
4. Travmatik beyin hasarı, travmatik spinal kord hasarı, yanık
5. Minör kriterlerden en aşağı 2 tanesinin olması; sepsis, septik şok, bir haftadan uzun süreli yoğun bakım yatışı, glukokortikoid tedavisi (>250 mg hidrokortizon veya eşdeğer steroid dozu)
6. Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar ve antiplatelet ilaçlar

Stres ülser profilaksisinde ajan seçimi olası yararlar ve zararlar arasında dengeye ve maliyete bağlıdır. Kanama açısından yüksek riskli olan kritik hastalarda stres ülser profilaksisinin olası yararları, zararlarından daha fazladır ve stres ülseri profilaksisi bu hastalarda başlanmalıdır. PPİ ve H_2 reseptör antagonistleri 40 yılı aşkın süredir kritik hastalarda stres ülser profilaksisinde kullanılmaktadır ve profilaksideki temel ilaçlardır (22). PPİ ve H_2 reseptör antagonistleri GİS kanama riskini belirgin olarak azaltmakla birlikte, nozokomiyal enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir. Kritik hastalarda stres ülser profilaksisi kanama riski yan etki oluşma riskinden daha fazla ise uygulanmalıdır. Yoğun bakımda sık karşılaştığımız sepsis ve septik şok durumunda da stres ülseri profilaksisinin önemli Sepsiste Sağkalım Kampanyası rehberinde vurgulanmıştır. Sepsis ve septik şokta stres ülseri için risk faktörü bulunanlarda PPİ veya H_2 reseptör antagonisti verilmesi önerilmektedir (23).

Birçok klinik araştırmada plasebo veya profilaksi yapılmamasına göre PPİ, H_2 reseptör antagonisti, sükralfat veya antiasitlerin kullanılması klinik olarak aşikar kanama riskini belirgin olarak önlemekle birlikte mortalite riskini azaltmaz (6,24-26). Maliyet ve etkinlik açısından durum incelendiğinde ise yapılan bir çalışmada oral PPİ'ların iv ajanlara kıyasla düşük maliyet ve tedavi başarısızlığı riskinin düşük olması nedeniyle daha kost-efektif olabileceği gösterilmiştir (27).

Profilakside Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Genellikle enteral beslenebilen ve stres ülser riski olan kritik hastalarda profilakside oral PPİ'lar diğer alternatiflere (H_2 reseptör antagonisti, sükralfat, antiasitler) tercih edilmektedir. Bu tercih PPİ'ların daha efektif olduğunu ortaya koyan bir randomize kontrollü çalışma ve meta-analize dayanmaktadır (24,28). PPİ ve H_2 reseptör antagonitleri hem oral hem de intravenöz (iv) yolla verilebilir, her ikisi de intragastrik pH'ı arttırır. Enteral beslenemeyen kritik hastalarda iv H_2 reseptör antagonisti veya PPİ verilebilir. Oral PPİ tolere edilemezse oral H_2 reseptör antagonisti verilebilir. Genellikle iv PPİ tercih edilirken, bazı klinisyenler iv H_2 blokörleri (genellikle famotidin) düşük maliyet nedeniyle tercih eder. PPİ veya H_2 reseptör antagonisti verilemediği nadir durumlarda sükralfat da verilebilir. Sükralfat veya antiasitlerin yoğun bakımda kullanımı nadirdir. Şekil 1'de stres ülser profilaksisi tedavi algoritmasına yer verilmiştir (29).



Şekil 1. Stres ülseri profilaksi algoritması

Proton Pompa İnhibitörleri

PPİ türleri omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, dekslansoprazol ve ilaprazoldür. Ülkemizde ilaprazol hariç diğer formların iv ve oral formları mevcuttur. PPİ asit sekresyonunu parietal hücre membranının lüminal yüzeyindeki H+/K+ ATPaz'a bağlanarak inhibe eder. Oral, nazogastrik yol ile veya iv olarak kullanılabilirler. Etkilerinin hızlı başlayıp, uzun sürmesi, etkilerine karşı tolerans gelişmemesi en önemli avantajlarındandır (29). Dünya çapında uygulamalar farklı olabilmekle birlikte, birçok anket çalışması Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'da en sık kullanılan farmakolojik ajanın PPİ olduğunu, bunu H_2 reseptör antagonistlerinin takip ettiğini göstermiştir (30-33). PPİ türlerinin birbirine üstünlüğü olmamasına rağmen, ABD'de en sık kullanılan PPİ pantoprazoldür. GİS kanama riski olan hastalarla ilgili yapılmış olan en yüksek katılımlı çalışma olan (n=3298) SUP-ICU çalışmasında pantoprazol plasebo ile karşılaştırılmış, 90 günlük ve 1 senelik mortalite oranları arasında fark saptanmamış ancak klinik olarak anlamlı kanama pantoprazol verilen grupta plaseboya göre daha düşük olarak gözlenmiştir (%2,5 vs %4,2) (6). SUP-ICU haricindeki 57 çalışmayı içeren bir meta-analizde benzer sonuçlar ortaya konulmuştur; plasebo veya profilaksi almayanlara göre PPİ alanlarda GİS kanama oranı daha düşük olmasına karşın mortalite açısından fark gözlenmemiştir. Etkinlik açısından sıralama en yüksekten düşüğe PPİ, H_2 reseptör antagonisti ve sükralfat şeklinde

raporlanmıştır (34). 12,660 hastayı içeren yeni bir meta-analizde PPİ ve H_2 reseptör antagonistlerinin yüksek ve çok yüksek kanama riski olanlarda plaseboya üstün olduğu, düşük kanama riski olanlarda bu etkinin göz ardı edilebilir olduğu hem PPİ hem de H_2 reseptör antagonistlerinin nozokomiyal pnömoni sıklığını arttırdığı, mortalite ve hastane içi morbiditede bir değişikliğe yol açmadığı belirlenmişti (35). SUP-ICU çalışmasının sekonder analizinde pantoprazol yoğun bakımda klinik olarak önemli kanamayı azaltmakta ancak 1 yıllık mortalite, sağlık kaynaklarının kullanımı ve iş gücünde değişikliğe yol açmamaktadır (36). PPİ'lar klopidogrelin antitrombotik etkisiyle etkileşerek kardiyovasküler olayların sıklığında artışa sebep olabilir (37). PPİ'lar ilaç etkileşimi nedeniyle diazepam, karbamazepin, fenitoin, disülfiram, trisiklik antidepresan, essitalopram, metoklopramid ve vorikonazol etkisinde uzamaya neden olabilir (38). Özetle, birçok meta-analiz PPİ'lerinin gastrointestinal kanama riskini azaltmada H_2R reseptör antagonistlerine üstün olduğunu bildirmektedir (24,34,35,39). Peptik ülser kanamasında endoskopiden sonra oral ve iv PPİ tedavinin klinik olarak birbirine üstün olmadığı ile ilgili bir sistematik derleme ve meta-analiz bulunmasına karşılık, yoğun bakımda stres ülser profilaksisi konusunda böyle bir çalışma bulunmamaktadır (40). Hemodinamisi bozuk olan hastalarda bağırsak mukozasından oral ilaçların emilimi yetersiz olabileceği için iv yol tercih edilebilir. Türkiye'de mevcut olan stres ülser profilaksisi ajanları Tablo 2'de belirtilmiştir.

H_2 Reseptör Antagonistleri

Parietal hücrelerdeki H_2 reseptörlerini bloke ederek gastrik asit sekresyonunu azaltırlar. Oral alım sonrası emilimleri iyidir; pik serum konsantrasyonu 1-3 saat içinde oluşur. Eş zamanlı antiasit alımı emilimi %10-20 oranında azaltır. Hepatik ve renal yoldan elimine edilirler. Ciddi renal yetmezlik durumunda dozu %50 azaltılır. Daha uygun maliyetlidir. Türkiye'de bulunan ajanlar famotidin, ranitidin ve nizatidindir. Simetidin Türkiye'de bulunmamaktadır. Bu ajanların etkinliğine yönelik yapılan bir meta-analizde H_2 reseptör antagonisti alan hastalarda klinik olarak anlamlı kanamanın antiasit alanlara kıyasla daha az olduğunu, ancak antiasit ve sükralfat alanlar arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir (41).

Tablo 2. Stres ülser profilaksisinde kullanılan ajanların Türkiye'deki formları, dozları ve veriliş yolları

İlaç	Doz	Veriliş Sıklığı	Veriliş Yolu	Formülasyon
Proton Pompa İnhibitörleri				
Pantoprazol	40 mg, 40 mg,	1x1 1x1	Oral, NG İV	Tablet, enterik kaplı tablet Flakon
Lansoprazol	30 mg	1x1	Oral, NG	Enterik kaplı mikropellet kapsül, kapsül, SR kapsül
Omeprazol	20-40 mg 40 mg	1x1 1x1	Oral, NG İV	Enterik kaplı mikropellet kapsül Flakon
Esomeprazol	20 mg 40 mg	2x1 1x1	Oral, NG İV	Enterik kaplı tablet, mikropellet kapsül Flakon
Dekslansoprazol	30-60 mg	1x1	Oral, NG	Enterik kaplı tablet, enterik kaplı mikropellet kapsül
Rabeprazol	10-20 mg	1-2X1	Oral,NG	Enterik kaplı tablet, kapsül
H_2 Reseptör Antagonistleri				
Famotidin	20 mg-40 mg 20 mg	1-2x1 2x1	Oral, NG İV	Tablet Flakon
Ranitidin	150 mg 50 mg	2x1 3x1	Oral, NG İV	Film tablet, efervesan tablet, şurup Flakon
Nizatidin	150 mg 300 mg	2x1 1x1	Oral, NG Oral, NG	Kapsül Kapsül

Kısaltmalar: NG, nazogastrik; İV, intravenöz

Sükralfat

Epitel hücrelerine bağlanarak, mukoza ile lümendeki asit arasında ince bir tabaka oluşturur. Gastrik asit sekresyonu üzerine herhangi bir etkisi yoktur. Oral veya nazogastrik sonda yoluyla verilebilir. Enteral yoldan verilen ilaçların (florokinolonlar, tetrasiklinler, ranitidin, ketokonazol ve digoksin) ve besin maddelerinin emilimini bozabilir; bundan kaçınmak için diğer ilaçların sükralfattan en az 2 saat sonra verilmesi gerekir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda alüminyum toksisitesi açısından dikkatli olunması gerekir. Nadir görülen alüminyum toksisitesi dışında iyi tolere edilir. Enteral beslenen hastalarda sükralfatın bezoar oluşumuna neden olma potansiyeli vardır. Hastanın PPİ veya H_2 reseptör antagonisti alamayacağı durumlarda sükralfat uygun bir oral alternatiftir. Kantorova ve ark.'nın çalışmasında iv omeprazol (40 mg/gün), iv famotidin (40 mg, 2x1), sükralfat (1 gr, 4x1) ve iv plasebo alan hastalar karşılaştırılmıştır. Üst GİS kanama, nozokomiyal pnömoni, yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranı arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ancak pH'ı yükselten ajanlarla (omeprazol ve famotidin) tedavi edilenlerde gastrik pH ve gastrik kolonizasyon oranı daha yüksek izlenmiştir (42).

Antiasitler

Gastrik asidi nötralize ederek gastrik mukozayı korurlar. Antiasitlerin pH'ı istenilen düzeye getirebilmeleri için her 1-2 saatte bir oral ya da nazogastrik yoldan 30-60 mL dozunda verilmeleri gerekir. Bu yoğun bakımda önemli bir iş yükü oluşturur. Bir diğer

dezavantajı da ilaç etkileşimlerine ve nazogastrik sonda tıkanmasına neden olabilmeleri, aspirasyon pnömonisi riskini artırmaları, hipermagnezemi, hiperkalsemi, hipofosfatemi, konstipasyon ve diyare oluşturabilmeleridir (43).

Enteral Nütrisyon ve Stres Ülser Profilaksisi

Enteral nütrisyon (EN) kritik hastalarda beslenme için ilk tercih edilen beslenme yöntemidir. EN'un gastrik lümen pH'ını nötralize ederek stres ülser kanamasını önlediği, gastrik mukozanın bütünlüğünü korumada etkili olduğu ve trofik etkisi bulunduğu öne sürülmüştür (5). EN gastrointestinal mukozada kan akımını artırır ve bakteriyel translokasyona engel olur (44,45). Tek başına EN'un stres ülser profilaksisi için yeterliliği tartışılan bir konudur.

Geçmiş yıllarda EN'un stres ülser ilişkili GİS kanamayı önlemede yeterli olduğu ile ilgili çeşitli yayınlar vardır (46-48). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada stres ülser profilaksisi için pantoprazol+erken EN plasebo ve yalnızca EN ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında GİS kanama açısından klinik olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (49). Enteral yolla beslenen hastalarda farmakolojik stres ülser profilaksisinin yararı olmadığına yönelik meta-analiz bulguları da mevcuttur (50). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, oral/enteral tek başına beslenen hastalar ile oral/enteral beslenen ve pantoprazol alan hastalar şeklinde iki gruba randomize edilmiş, belirgin üst GİS kanama açısından karşılaştırılmış ve kanama açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Düşük GİS kanama riski varsa ve oral veya enteral yolla besleniyorsa ilave olarak PPİ kullanımının GİS kanama riskini ilave olarak düşürmeyeceği yönünde yorumlanabilmekle birlikte, GİS kanama olan hasta sayısı az olması nedeniyle bu sonuçları klinik pratiğe entegre etmek ve genellemek için daha fazla sayıda, güçlü ve kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır (51).

Sonuç olarak enteral nütrisyon alan hastalarda stres ülser profilaksisi yapılması hala tartışmaya açık bir konu olmakla birlikte, yüksek riskli hastalarda profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir. Enteral nütrisyonu stres ülser profilaksisi için tek başına önermek için yeterli kanıt yoktur ve bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Profilaksi İlişkili Potansiyel Yan Etkiler

Çalışmalar, yoğun bakıma kabul edilen hastaların %90'ının stres ülser profilaksisi aldığını göstermiştir (33,52). Gastrik asit patojenlere karşı doğal bir bariyerdir, PPİ veya H_2 reseptör antagonistleri ile asit sekresyonunu baskılamak bu doğal bariyeri yıkabilir ve enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilir (53). Stres ülser profilaksisinde kullanılan ilaçlar kritik hastalarda birtakım riskleri beraberinde getirmektedir, bunlardan en fazla üzerinde durulan *Clostridium difficile* enterokoliti ve nozokomiyal pnömonidir.

Çeşitli çalışmalar gastrik pH'ı yükselten profilaktik ajanların (PPİ, H_2R blokörü ve antiasit) nozokomiyal pnömoni ve *Clostridium difficile* enfeksiyonu riskini (antibiyotik kullanımı mevcut değil iken dahi) arttırabileceğini ortaya koymaktadır. Bir sistematik derlemede stres ülser profilaksisi ve tedavisinde kullanılan PPİ'lar, H_2 reseptör antagonistlerine göre *Clostridium difficile* enfeksiyon riskini %39 oranında arttırmaktadır (54). *Clostridium difficile* enfeksiyonu ilişkili diyare hastalarda masif sıvı kaybına, hemodinamide bozulmaya, artmış mortaliteye ve uzamış yoğun bakım yatışına neden olabilir (55,56). *Clostridium difficile* haricinde başka bakteriyel ve paraziter enterit etkenlerine de rastlanılabilmektedir (57,58). Rotterdam Çalışmasında 45 yaş üstü 14,926 hasta alınmış ve 24 yıla kadar takip edilmiş ve gaita örnekleri incelenmiş, PPİ kullananlarda bakteriyel gastroenterit kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (59). Viral gastroenterit ile PPİ kullanımını ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. Prag ve ark.'nın epidemiyolojik çalışmasında viral enterit etkeni olarak norovirus saptananlar incelendiğinde, PPİ kullanımı bu grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (60).

Rodriguez ve ark.'ları çalışmalarında bakteriyel gastroenterit olan 6,414 hastayı incelemiş ve PPİ'lerin bakteriyel gastroenterit riskinin arttırdığını, H_2 reseptör antagonistlerinin ise bu yönde bir etkisi bulunmadığını tespit etmişlerdir. PPİ tedavi süresi uzaması bakteriyel gastroenterit riskini arttırmasa da PPİ dozu yükseltilmesi bu riski arttırmakta olarak saptanmıştır. Enteritten en sık sorumlu olan iki etken *Campylobacter* (n=4,124) ve *Salmonella* (n=1,885) olarak rapor edilmiştir (61).

Asid süpresan ilaçların toplum ve hastane kökenli pnömoni ile ilişkilileri ile ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Bir meta-analize göre enteral beslenen yoğun bakım hastalarında farmakolojik stres ülser profilaksisi hastane kökenli pnömoni riskini arttırmaktadır ve gastrointestinal kanama, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, mortalite riski, MV süresini ve yoğun bakımda kalış süresini etkilememektedir (50). Başka bir çalışmada H_2 reseptör antagonistlerinin gastrik pH'ı arttırarak pnömoni riskini arttırdığı, pnömoninin sıklıkla entübasyonun ilk 4 gününde olduğu bildirilmiştir (62). Toplum kökenli pnömoni riskinin asit baskılayıcı ilaçlarla arttığını gösteren yayınlar da mevcuttur (63). Mide asidini baskılayan ilaçların pnömoni riskini arttırmasının birkaç farklı mekanizması olabilir. Üst gastrointestinal flora ve respiratuar floranın değişimi, akciğerdeki hücrelerde yer alan proton pompalarının PPİ'lar ile inhibe edilmesi ve bunun sonucunda solunumsal sekresyonların pH-'ını değiştirerek bakteriyel üreme için zemin hazırlaması ve PPİ'ların lökosit fonksiyonlarını bozması olası mekanizmalardır (64-69). Önceki yayınlardan farklı olarak PPİ ve H_2 reseptör antagonistlerinin ile pnömoni riskinin artmadığını belirten sistematik derleme ve meta-analiz de mevcuttur (70,71).

Bu yan etkilere ilaveten PPİ mikroskopik kolit, hipergastrinemi, atrofik gastrit riskinde artışa neden olabilir (72,73). Uzun vadeli PPİ ve H_2 reseptör antagonisti kullanımı inflamatuar bağırsak hastalığı riskinde minimal bir artışa sebep olabilir ve bu risk PPİ ile daha fazladır (74).

Tablo 3, stres ülser profilaksisi ile ilgili önemli randomize kontrollü çalışma ve meta-analizleri özetlemektedir.

Tablo 3. Kritik hastalarda stres ülser profilaksisinin gastrointestinal kanama, pnömoni ve mortalite üzerine etkisi

Yazar	Popülasyon	Girişim	Sonuç	Yorum
Conrad ve ark (84). n=359	>48 saat MV desteğinde, APACHE II skoru>11, stres ülser için en az bir risk faktörü bulunan hastalar Yaş (ort): 55,6; male: 59%; APACHE II (ort.): 23,7	- Omeprazol 40 mg süspansiyon 2x1 yükleme, 40 mg/gün idame (n=178) - Simetidin 300 mg İV bolus ve idame için 50 mg/saat infüzyon (n=181)	Klinik olarak anlamlı kanama omeprezol süspansiyonu ile %4,5, simetidin ile %6,8	Omeprazol süspansiyon ile simetidin iv arasında GİS kanama açısından herhangi bir üstünlük yok
Barkun ve ark (39). n=1,587	PPİ ve H_2 reseptör antagonistlerini değerlendiren 13 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren meta-analiz (doz, veriliş yolu bağımsız)		Profilaktik PPİ verilmesi kanama riskini azaltmaktadır (N = 1,587 hasta, OR = 0.30; 95% CI: 0.17-0.54), nozokomiyal pnömoni (n = 7, N = 1,017 hasta, OR = 1,05; 95% CI: 0,69-1,62)(p=0,85) ve mortalite açısından anlamlı fark yoktur (n = 8, N = 1,260 hasta, OR = 1,19; 95% CI: 0,84-1,68) (p=0,96)	- Stres ilişkili mukozal kanama riski olan hastalarda PPİ, klinik olarak anlamlı kanama riskini azaltmada H_2 reseptör antagonistlerine göre daha etkilidir, - Nozokomiyal pnömoni ve mortalite oranlarını değiştirmez
Kantorova ve ark (42). n=287	Tek merkezli randomize kontrollü çalışma >48 saat MV ve koagülopati bulunan stres ülser ilişkili üst GİS kanama açısından yüksek riskli hastalar Hasta grubu: travma veya majör cerrahi	3 profilaktik rejim ve plasebo Gruplar; Omeprazol 40 mg 1x1 (n=72) Famotidin 40 mg 2x1 (n=71) Sükralfat 1 h 4x1 (n=69) Plasebo (n=75)	Stres ülser ilişki kanama; Omeprazol %1 Famotifin %3 Sükralfat %4 Plasebo %1 (p>0,28)	Cerrahi yoğun bakımda omeprazol, famotidin, sükralfat profilaksisinde klinik olarak anlamlı kanama açısından fark yoktur ancak gastrik pH'ı yükselten ajanlar nozokomiyal pnömoni riskini arttırmaktadır
Lin ve ark (9). n=936	7 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analiz PPİ ve H_2 reseptör antagonistleri klinik olarak anlamlı GİS kanama açısından karşılaştırılmıştır		Klinik olarak anlamlı GİS kanama açısından H_2RA ve PPİ arasında fark yok (p=0,08) Pnömoni ve mortalite riski açısından anlamlı fark yok (sırasıyla; p=0,86 ve p=0,50)	Yoğun bakımda yatan hastalarda PPİ ve H_2reseptör antagonistleri arasında stres ilişkili üst GİS kanama, pnömoni ve mortalite açısından anlamlı fark yoktur
Krag M ve ark (70). n=1,971	20 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analiz GİS kanama riski, pnömoni ve mortalite açısından stres ülser profilaksi ajanları ve plasebo karşılaştırılması		Stres ülser profilaksisi ve plasebo arasında hastane kökenli pnömoni ve mortalite açısından fark yok (sırasıyla; p=0,28 ve p=0,87) GİS kanama açısından stres ülser profilaksisi alanlarda plaseboya göre anlamlı gastrointestinal kanama riski daha düşüktür (p=0,001) PPİ ve H_2RA arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,54)	-Stres ülser profilaksisi alanlarda klinik olarak anlamlı GİS kanama riski daha düşüktür - Stres ülser profilaksisi hastane kökenli pnömoni ve mortalite riskini arttırmamaktadır
Alshamsi ve ark (85). n=2,117	19 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analiz		Klinik olarak anlamlı GİS kanamayı ve ciddi kanamayı engellemek açısından PPİ'leri H_2A'lerinden daha etkilidir (sırasıyla p=0,002 ve p=0,0001) PPİ kullanımı mortalite riskini ve yoğun bakımda kalış süresini etkilememektedir (sırasıyla; p=0,61 ve p=0,51)	- PPİ'leri klinik olarak anlamlı kanamayı önlemde H_2R antagonistlerine üstündür. - PPİ'ler pnömoni riskini ve mortaliteyi anlamlı olarak yükseltmezler

Kısaltmalar: APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II skoru; PPİ, proton pompa inhibitörü; H_2A, H_2 reseptör antagonisti; İV, intravenöz; GİS, gastrointestinal sistem

Tedavi Süresi

Profilaksi, stres ülseri risk faktörleri ortadan kalktığında kesilmelidir. Ne zaman profilaksinin güvenle sonlandırılabileceği ile ilgili kanıta dayalı bilgiler yetersizdir. Uzman görüşü genellikle hasta yoğun bakımdan çıkınca, yani kritik hastalık ortadan kalkınca profilaksiyi kesmek yönündedir. Koagülopati ve okkült kan pozitifliği gibi durumlarda profilaksiye yoğun bakımdan çıkınca da devam edilebilir. Hastanede yatmakta olan ve kritik hastalığı olmayan hastalarda risk daha düşük olmakla birlikte, çalışmalar hastalar yoğun bakımdan çıktıktan sonra da stres ülser profilaksisine devam edildiğini göstermektedir (75,76). Halbuki çok az hasta YBÜ sonrası stres ülser profilaksisine ihtiyaç duyar. Her hasta risk faktörleri açısından ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Uzun süreli PPİ kullanımı sonucu hipomagnezemi, hipoklorhidri, kemik fraktür riskinde artış, demir eksikliği olanlarda demir tedavisine yetersiz yanıt, akut interstisyel nefrit, kronik böbrek yetmezliği, ilaç ilişkili lupus gelişme riski artar (77-79). Ayrıca uzamış QT, santral sinir sistemi toksisitesi (ajitasyon, deliryum, halüsinasyon, konfüzyon , irritabilite), akut renal ve hepatik yetmezlik, vitamin B12 eksikliği gibi yan etkiler de kullanırken göz önünde bulundurulmalı ve ihtiyaç kalmadığında bu ilaçlar kesilmelidir (80-83).

KAYNAKLAR

1. Lucas CE, Sugawa C, Riddle J, Rector F, Rosenberg B, Walt AJ. Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding. Arch Surg 1971; 102(4): 266-73.
2. Duerksen DR. Stress-related mucosal disease in critically ill patients. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2003; 17(3): 327-44.
3. Plummer MP, Blaser AR, Deane AM. Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes. Crit Care 2014; 18(2): 213.
4. PHJ vdV. How to prevent and treat gastrointestinal bleeding in the critically ill patient: a pathophysiological approach. . Journal of Emergency and Critical Care Medicine 2017; 1.
5. Ephgrave KS, Kleiman-Wexler RL, Adair CG. Enteral nutrients prevent stress ulceration and increase intragastric volume. Crit Care Med 1990; 18(6): 621-4.
6. Krag M, Marker S, Perner A, et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. N Engl J Med2018; 379(23): 2199-208.
7. Selvanderan SP, Summers MJ, Finnis ME, et al. Pantoprazole or Placebo for Stress Ulcer Prophylaxis (POP-UP): Randomized Double-Blind Exploratory Study. Crit Care Med 2016; 44(10): 1842-50.
8. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994; 330(6): 377-81.
9. Lin PC, Chang CH, Hsu PI, Tseng PL, Huang YB. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: a meta-analysis. Crit Care Med 2010; 38(4): 1197-205.
10. Constantin VD, Paun S, Ciofoaia VV, Budu V, Socea B. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy. J Gastrointestin Liver Dis 2009; 18(3): 279-84.
11. Garcia-Rayado G, Lanas A. Upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: proton-pump inhibitors, histamine-2 receptor antagonists or placebo? Many questions remain unanswered. Curr Med Res Opin 2018; 34(11): 1881-3.
12. Krag M, Perner A, Moller MH. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care 2016; 22(2): 186-90.
13. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. J Crit Care 2005; 20(1): 35-45.
14. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. Crit Care Med 2002; 30(6 Suppl): S351-5.
15. Cook DJ. Stress ulcer prophylaxis: gastrointestinal bleeding and nosocomial pneumonia. Best evidence synthesis. Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 210: 48-52.
16. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against Upper Gastrointestinal Bleeding in Hospitalized Patients. N Engl J Med 2018; 378(26): 2506-16.
17. Terdiman JP, Ostroff JW. Gastrointestinal bleeding in the hospitalized patient: a case-control study to assess risk factors, causes, and outcome. Am J Med 1998; 104(4): 349-54.
18. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, et al. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 2019; 45(10): 1347-59.
19. Abrignani MG, Gatta L, Gabrielli D, et al. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). Eur J Intern Med 2021; 85: 1-13.
20. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care 2001; 5(6): 368-75.
21. Barletta JF, Bruno JJ, Buckley MS, Cook DJ. Stress Ulcer Prophylaxis. Crit Care Med 2016; 44(7): 1395-405.
22. Macdougall BR, Bailey RJ, Williams R. H_2-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials. Lancet 1977; 1(8012): 617-9.
23. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med 2017; 45(3): 486-552.
24. Toews I, George AT, Peter JV, et al. Interventions for preventing upper gastrointestinal bleeding in people admitted to intensive care units. Cochrane Database Syst Rev 2018; 6: CD008687.
25. Barbateskovic M, Marker S, Granholm A, et al. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 2019; 45(2): 143-58.
26. Marker S, Krag M, Perner A, et al. Pantoprazole in ICU patients at risk for gastrointestinal bleeding-1-year mortality in the SUP-ICU trial. Acta Anaesthesiol Scand 2019; 63(9): 1184-90.
27. Schupp KN, Schrand LM, Mutnick AH. A cost-effectiveness analysis of stress ulcer prophylaxis. Ann Pharmacother 2003; 37(5): 631-5.
28. Deliwala SS, Hamid K, Goyal H, et al. Proton Pump Inhibitors Versus Histamine-2-Receptor Antagonists for Stress Ulcer Prophylaxis in Critically Ill Patients: A Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. J Clin Gastroenterol 2022; 56(3): 204-17.
29. Baykara ZN AV. Stress Ulcer Prophylaxis in Intensive Care Unit. . Türk Yoğun Bakım Dergisi 2018; 16(1): 1-9.
30. Eastwood GM, Litton E, Bellomo R, et al. Opinions and practice of stress ulcer prophylaxis in Australian and New Zealand intensive care units. Crit Care Resusc 2014; 16(3): 170-4.
31. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit: an international survey of 97 units in 11 countries. Acta Anaesthesiol Scand 2015; 59(5): 576-85.
32. Preslaski CR, Mueller SW, Kiser TH, Fish DN, MacLaren R. A survey of prescriber perceptions about the prevention of stress-related mucosal bleeding in the intensive care unit. J Clin Pharm Ther 2014; 39(6): 658-62.
33. Shears M, Alhazzani W, Marshall JC, et al. Stress ulcer prophylaxis in critical illness: a Canadian survey. Can J Anaesth2016; 63(6): 718-24.
34. Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials. Intensive Care Med 2018; 44(1): 1-11.
35. Wang Y, Ye Z, Ge L, et al. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020; 368: l6744.
36. Halling CMB, Moller MH, Marker S, et al. The effects of pantoprazole vs. placebo on 1-year outcomes, resource use and employment status in ICU patients at risk for gastrointestinal bleeding: a secondary analysis of the SUP-ICU trial. Intensive Care Med 2022; 48(4): 426-34.
37. Dunn SP, Steinhubl SR, Bauer D, Charnigo RJ, Berger PB, Topol EJ. Impact of proton pump inhibitor therapy on the efficacy of clopidogrel in the CAPRIE and CREDO trials. J Am Heart Assoc 2013; 2(1): e004564.
38. Madsen KR, Lorentzen K, Clausen N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit. Dan Med J2014; 61(3): C4811.

39. Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2012; 107(4): 507-20; quiz 21.
40. Tringali A, Manta R, Sica M, Bassotti G, Marmo R, Mutignani M. Comparing intravenous and oral proton pump inhibitor therapy for bleeding peptic ulcers following endoscopic management: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol2017; 83(8): 1619-35.
41. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. JAMA 1996; 275(4): 308-14.
42. Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. Hepatogastroenterology 2004; 51(57): 757-61.
43. Spirt MJ, Stanley S. Update on stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Crit Care Nurse 2006; 26(1): 18-20, 2-8; quiz 9.
44. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. Nutr Clin Pract 2009; 24(3): 305-15.
45. Preiser JC, van Zanten AR, Berger MM, et al. Metabolic and nutritional support of critically ill patients: consensus and controversies. Crit Care 2015; 19: 35.
46. Pingleton SK, Hadzima SK. Enteral alimentation and gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated patients. Crit Care Med 1983; 11(1): 13-6.
47. Zandstra DF, Stoutenbeek CP. The virtual absence of stress-ulceration related bleeding in ICU patients receiving prolonged mechanical ventilation without any prophylaxis. A prospective cohort study. Intensive Care Med 1994; 20(5): 335-40.
48. Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, Stobberingh EE. Continuous enteral feeding counteracts preventive measures for gastric colonization in intensive care unit patients. Crit Care Med 1994; 22(6): 939-44.
49. El-Kersh K, Jalil B, McClave SA, et al. Enteral nutrition as stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: A randomized controlled exploratory study. J Crit Care 2018; 43: 108-13.
50. Huang HB, Jiang W, Wang CY, Qin HY, Du B. Stress ulcer prophylaxis in intensive care unit patients receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2018; 22(1): 20.
51. Gundogan K, Karakoc E, Teke T, et al. Effects of oral/enteral nutrition alone versus plus pantoprazole on gastrointestinal bleeding in critically ill patients with low risk factor: a multicenter, randomized controlled trial. Turk J Med Sci 2020; 50(4): 776-83.
52. Daley RJ, Rebuck JA, Welage LS, Rogers FB. Prevention of stress ulceration: current trends in critical care. Crit Care Med2004; 32(10): 2008-13.
53. Cohen ME, Hathway JM, Salmasian H, et al. Prophylaxis for Stress Ulcers With Proton Pump Inhibitors Is Not Associated With Increased Risk of Bloodstream Infections in the Intensive Care Unit. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; 15(7): 1030-6 e1.
54. Azab M, Doo L, Doo DH, et al. Comparison of the Hospital-Acquired Clostridium difficile Infection Risk of Using Proton Pump Inhibitors versus Histamine-2 Receptor Antagonists for Prophylaxis and Treatment of Stress Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gut Liver 2017; 11(6): 781-8.
55. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. Analysis of 30-day mortality for clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. Chest 2007; 132(2): 418-24.
56. Buendgens L, Bruensing J, Matthes M, et al. Administration of proton pump inhibitors in critically ill medical patients is associated with increased risk of developing Clostridium difficile-associated diarrhea. J Crit Care 2014; 29(4): 696 e11-5.
57. Neal KR, Scott HM, Slack RC, Logan RF. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study. BMJ 1996; 312(7028): 414-5.
58. Reynaert H, Fernandes E, Bourgain C, Smekens L, Devis G. Proton-pump inhibition and gastric giardiasis: a causal or casual association? J Gastroenterol 1995; 30(6): 775-8.
59. Hassing RJ, Verbon A, de Visser H, Hofman A, Stricker BH. Proton pump inhibitors and gastroenteritis. Eur J Epidemiol2016; 31(10): 1057-63.
60. Prag C, Prag M, Fredlund H. Proton pump inhibitors as a risk factor for norovirus infection. Epidemiol Infect 2017; 145(8): 1617-23.
61. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(12): 1418-23.
62. Apte NM, Karnad DR, Medhekar TP, Tilve GH, Morye S, Bhave GG. Gastric colonization and pneumonia in intubated critically ill patients receiving stress ulcer prophylaxis: a randomized, controlled trial. Crit Care Med 1992; 20(5): 590-3.
63. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. JAMA 2004; 292(16): 1955-60.
64. Broadley S, Croser D, Cottrell J, et al. Predictors of prolonged dysphagia following acute stroke. J Clin Neurosci 2003; 10(3): 300-5.
65. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. Stroke 2003; 34(4): 975-81.
66. Lim SH, Lieu PK, Phua SY, et al. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. Dysphagia 2001; 16(1): 1-6.
67. Yeh SJ, Huang KY, Wang TG, et al. Dysphagia screening decreases pneumonia in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit. J Neurol Sci 2011; 306(1-2): 38-41.
68. Altman KW, Waltonen JD, Tarjan G, Radosevich JA, Haines GK, 3rd. Human lung mucous glands manifest evidence of the H+/K+-ATPase proton pump. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007; 116(3): 229-34.
69. Capodicasa E, De Bellis F, Pelli MA. Effect of lansoprazole on human leukocyte function. Immunopharmacol Immunotoxicol 1999; 21(2): 357-77.
70. Krag M, Perner A, Wetterslev J, Wise MP, Hylander Moller M. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 2014; 40(1): 11-22.
71. Reynolds PM, MacLaren R. Re-evaluating the Utility of Stress Ulcer Prophylaxis in the Critically Ill Patient: A Clinical Scenario-Based Meta-Analysis. Pharmacotherapy 2019; 39(3): 408-20.
72. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. Gastroenterology 2000; 118(4): 661-9.
73. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32(9): 1124-8.
74. Xia B, Yang M, Nguyen LH, et al. Regular Use of Proton Pump Inhibitor and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: Pooled Analysis of 3 Prospective Cohorts. Gastroenterology 2021; 161(6): 1842-52 e10.
75. Grube RR, May DB. Stress ulcer prophylaxis in hospitalized patients not in intensive care units. Am J Health Syst Pharm2007; 64(13): 1396-400.
76. Wohlt PD, Hansen LA, Fish JT. Inappropriate continuation of stress ulcer prophylactic therapy after discharge. Ann Pharmacother 2007; 41(10): 1611-6.
77. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. Indian J Nephrol 2013; 23(4): 304-7.
78. Ajmera AV, Shastri GS, Gajera MJ, Judge TA. Suboptimal response to ferrous sulfate in iron-deficient patients taking omeprazole. Am J Ther 2012; 19(3): 185-9.
79. Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, Kuipers EJ, Bolwerk C, Zietse R. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia. Am J Kidney Dis 2010; 56(1): 112-6.
80. Fisher AA, Le Couteur DG. Nephrotoxicity and hepatotoxicity of histamine H_2 receptor antagonists. Drug Saf 2001; 24(1): 39-57.
81. Cantu TG, Korek JS. Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. Ann Intern Med 1991; 114(12): 1027-34.
82. Lee KW, Kayser SR, Hongo RH, Tseng ZH, Scheinman MM. Famotidine and long QT syndrome. Am J Cardiol 2004; 93(10): 1325-7.

83. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013; 310(22): 2435-42.
84. Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care Med 2005; 33(4): 760-5.
85. Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care 2016; 20(1): 120.

KISALTMALAR

MV: Mekanik ventilasyon

PPİ: proton pompa inhibitörü

H_2A: H_2 reseptör antagonisti

NG: nazogastrik

İV: intravenöz

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

SOFA skoru, sequential organ failure assessment score

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II skoru

EN: enteral nütrisyon

YBÜ: yoğun bakım ünitesi

VYA: vücut yüzey alanı

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0277

Nöroloji Yoğun Bakımda Nutrisyon

Uz. Dr. Ersel Gülsunar, Prof. Dr. Levent Güngör

ORCID; EG: 0000-0002-8530-7428, LG: 0000-0002-3016-2137

GİRİŞ

Maltnütrisyon gıdaların yetersiz alımı sonucu uzun sürede ortaya çıkan,yağsız vücut kitlesi ve cilt altı yağ depolarının azalmasına bağlı, vücut kompozisyonunda değişiklik ve kademeli kilo kaybıyla sonuçlanan ve klinik olarak fiziksel ve mental fonksiyonların bozulmasına yol açan tıbbi durum olarak tanımlanır. Hastalık süreçlerinde ve yaşlanmayla ortaya çıkabilir. Malnütrisyon genel olarak üç farklı durumda karşımıza çıkabilir; enflamasyon eşlik ettiği hastalıklar, enflamasyonun olmadığı hastalıklar ve hastalık yokken yetersiz beslenme nedeniyle ortaya çıkan malnütrisyon. Yoğun bakımda yatan her hastanın nutrisyonel durumunun değerlendirilmesi şarttır. Nöroyoğun bakımda yatan hastaların metabolizma ve katabolizmaları arttığı için, enerji ihtiyaçları da yükselmiştir. Travmatik beyin hasarı ve inme gibi nörokritik bakım gereken hastalarda stresin indüklediği katekolamin, steroid hormonu ve inflamatuar mediatör artışları, artmış metabolizma ile sonuçlanır (1, 2). Yoğun bakımda yatan hastalarda ek olarak; ağrı, solunum yetmezliği, mental stres, hipovolemi, hipotermi, hipoglisemi, metabolik bozukluklar, elektrolit bozuklukları, enfeksiyonlar, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi durumlar enerji metabolizmasında artışa neden olur. Alım da yetersiz olunca travmatik beyin hasarı ve inme hastalarında %68'lere varan oranlarda malnütrisyon görülebilmektedir (1). Disfaji de bu hasta grubunda sıktır, %50 düzeyinde ulaşabilmektedir (3). Parkinson hastalığında, nörojenik orofarengeal disfaji, en sık ölüm nedeni olan pnömoni gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörüdür (4). ALS hastalarının %30 kadarı tanı anında yutma bozukluğu ile başvururken hemen hemen tüm ALS hastalarında hastalık ilerledikçe disfaji gelişmektedir (5).Benzer şekilde; *myastenia gravis* , dermatomiyozit , polimiyozit gibi kas hastalıklarında da yutma bozukluğu gelişebilmektedir. Altta yatan hastalıktan bağımsız olarak uzun süreli mekanik ventilasyon gerektiren hastaların %70-80'inde, en azından geçici olarak, önemli bir yutma bozukluğu gelişir. Bu hastalar mekanik ventilasyondan ayrıldıktan sonra, ağırlıklı olarak kritik hastalık nöropatisi/miyopatisi nedeniyle aspirasyon riski altındadır (6).

Yoğun bakımlarda beslenmenin uzun dönem sağkalım ve fonksiyonellik üzerine tek başına etkisinin belirlenmesi, hastalardaki komorbiditelerin çokluğu nedeniyle zordur. Yoğun bakım hastaları malnütrisyona yatkın bir grup olup bu durum nazokomiyal enfeksiyonlarda, yoğun bakım yatış süresinde, çoklu organ yetmezliğinde, hastanede kalış süresinde, mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Bu nedenlerle uygun zamanda uygun nutrisyon protokolünün uygulanması gerekir.

NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME

Avrupa Enteral ve Parenteral Nutrisyon Derneği ESPEN'e (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) göre yoğun bakım ünitesinde 48 saatten fazla kalan her kritik hasta malnütrisyon riski altında kabul edilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde yatan her hastada hem malnütrisyonun en aza indirilmesi hem de aşırı beslenmeden ve artifisyel nutrisyonun komplikasyonlarından kaçınmak amaçlanmalıdır (7). Nöroyoğun bakım ünitesine yatırılan her hastanın boyu, kilosu kaydedilip, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandıktan sonra malnütrisyon tarama testine tabi tutulmalıdır. Aslında tıbbi öykü, istemsiz kilo kaybı ve fiziksel performansta düşmeyi içeren sistem sorgusu, genel sistemik muayene, vücut kompozisyonunun, yağsız vücut kitlesi ve kas kuvvetini içeren bir değerlendirmesi bu tarama testlerinin yerini alabilir. Yoğun bakımlarda sıklıkla kullanılan Nutrisyonel Risk Skoru (NRS 2002, Tablo 1) ve *Malnütrisyon* Evrensel Tarama *Testi* (Malnutrition Universal Screening Tool-MUST, Tablo 2) tüm tarama araçları arasında, mortalite için en güçlü prediktif değere sahip, hesaplanması en kolay ve hızlı olanlardır (7). Mini nutrisyonel değerlendirme (Mini-Nutritional Assessment-MNA), Malnütrisyon Tarama Aracı (Malnutrition Screening Tool-MST), Kısa Nutrisyonel Değerlendirme Anketi (Short Nutritional Assessment Questionaire-SNAQ) diğer tarama testleridir. NRS-2002'de önceden var olan ciddi malnütrisyon (VKİ<20.5), oral olarak gereksinimin %60'ından fazlasının alınamaması ve 7 günden uzun süreyle yemek yiyemeyecek olmak malnütrisyon riski olarak kabul edilir (Tablo 1)(8). Cerrahi, travma ve yanık hastaları erken malnütrisyon riski altındadır. MUST'ta ise belirlenen kriterlere göre hastalar düşük, orta ve yüksek malnütrisyon riski taşıyanlar olarak üç kategoriye ayrılırlar (9).

Bir sonraki aşama malnütrisyon değerlendirmesidir. Burada istenen varsa malnütrisyonun şiddetinin tespitidir. Bunun için subjektif global değerlendirme (Subjective Global Assessment-SGA), Mini Nutrisyonel Değerlendirme (Mini Nutritional Assessment- MNA long form) kullanılabileceği gibi, inspeksiyonla hastanın gözlenmesi ve yoğun bakım hekiminin geçmiş deneyimlerine dayanana informal değerlendirme yapılabilir.

Yoğun bakım hastalarında bu işte deneyimli bir ekip tarafından antropometrik ölçümlerin de yapılması gerekir. Antropometrik ölçüm için vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, triseps cilt kalınlığı, kol ve baldır çevresi ve bel çevresi ölçümleri yapılabilir. Yoğun bakımda kilo ölçümü özel ağırlık ölçebilen yataklar ya da kantarlı hasta liftleri ile mutlaka yapılmalı, bu değere göre hastada malnütrisyon varlığı belirlenip nutrisyonel dozlar hesaplanmalıdır.

Tablo 1. a)NRS-2002

Hasta adı-soyadı: boy : kilo : VKİ :		
Başlangıç Taraması	Evet	Hayır
Vücut kitle endeksi (VKİ) < 20,5 kg/m^2 mi?		
Hasta son 3 ayda kilo kaybetti mi?		
Geçen hafta gıda alımında azalma oldu mu?		
Hastalığı şiddetli mi ?		
Herhangi bir sorunun yanıtı evet ise son taramaya geçiniz.		
Tüm soruların yanıtı hayır ise hastayı yatış süresince haftada bir yeniden tarayınız.		

Tablo 1. b)NRS-2002

	Son Tarama		
Beslenme Durumundaki Bozulma	Puan	Hastalık Şiddeti	Puan
Normal beslenme durumu	0 (Yok)	Normal besin gereksinimi	0 (Yok)
3 ayda kilo kaybı>%5 veya geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'i	1 (Hafif)	Kalça kırığı, akut komplikasyonları olan kronik hastalar: Siroz, KOAH, kronik hemodiyaliz, diyabet, kanser	1 (Hafif)
2 ay içinde kilo kaybı > %5 veya VKİ 18,5-20,5 + genel durum bozukluğu veya geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin % 25-50'si	2 (Orta)	Majör abdominal cerrahi, inme, ağır pnömoni, hematolojik malignite	2 (Orta)
1 ay içinde kilo kaybı > %5 (3 ayda > %15) veya VKİ < 18. 5 + genel durum bozukluğu veya geçen haftaki besin alımı normal ihtiyacının %0-25'i	3 (Şiddetli)	Kafa travması, Kemik iliği transplantasyonu, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)	3 (Şiddetli)
TOPLAM SKOR:		TOPLAM SKOR:	
TOPLAM (Nutrisyonel Risk Skoru) NRS 2002:			
Total Skorun Hesaplanması: İlk önce Beslenme Durumundaki Bozulma bölümünün puanı bulunur. Sonra Hastalık Şiddeti puanı bulunur. Toplanır. En son olarak hastanın yaşı 70 yaş ve üstü ise 1 puan daha eklenir. Böylece hastanın NRS puanı bulunur. Puan ≥3: Beslenme riski mevcut, beslenme planı başlatılır. Puan <3: Hasta haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nutrisyon planı geliştirilmelidir			
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = Vücut Ağırlığı (kg.) / Boy uzunluğunun karesi (m.) Örnek: Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = 50 / (1.60x1.60)			

Tablo 2. MUST

Son günlerde çaba sarf etmediğiniz halde kilo kaybettiniz mi?	
Hayır	0
Emin değilim	2
Evet	
1-5 kg	1
6-10 kg	2
11-15 kg	3
>15 kg	4
Emin değilim	2
İştahınız azaldığı için yemeniz azaldı mı?	
Hayır	0
Evet	1
Zayıf göründüğünüzü veya en uygun kilonuzun altında olduğunuzu düşünüyor musunuz?	
Hayır	0
Evet	1

Tüm bu yöntemlerle aslında nöroyoğun bakım hastasında genel bir değerlendirme yapılmış olur. Vücut kompozisyonun, yağ, protein, kas miktarının ne olduğu bu yöntemlerle belirlenemez. Bunun için farklı cihazlardan yararlanılması gerekir. Sarkopeni fonksiyonunda azalma ile birlikte kas kütlesinin kaybı olarak tanımlanır. Yoğun bakımda yetersiz beslenen hastalarda sıktır. Yoğun bakımda kas kütlesi kaybının ölçümü için doğrulanmış bir araç şu an için mevcut değildir. Kas ultrasonu, bilgisayarlı tomografi, biyoelektrik empedans analizi veya dual enerjili X-ışını absorbsiyometrisi (DeXA) gibi teknikler bu kaybı ölçmek için yoğun bakım hastalarında da kullanılabilir. Kas fonksiyonu bilinci açık ve nonparalitik hastalarda el kavrama dinamometresi gibi çeşitli araçlarla değerlendirilebilir. Yoğun bakıma giriş sırasındaki düşük kas kütleli hastaların daha uzun hastanede kalış süresi ve daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir (10). Albümin ve prealbumin seviyeleri beslenme durumunun değerlendirilmesinde, akut faz reaktanları olmaları sebebiyle, iyi belirteçler değildir. ESPEN kılavuzunda da belirtildiği gibi yetersiz beslenmiş yoğun bakım hastasını tanımlayacak altın standart bir laboratuar testi yoktur (8).

Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından geliştirilen NUTRIC (NUTrition Risk In Critically ill) skoru ise agresif nutrisyonel tedaviden fayda görebilecek hastaları değerlendirip izlemek için geliştirilmiş bir sistemdir. Hem malnütrisyon riski belirler, hem de kısa arlıklarla hastaların nutrisyonel takibine objektif bir şekilde imkan verir (11).

YOĞUN BAKIMDA NUTRİSYON BAŞLAMA ZAMANI

Yoğun bakımda yatışın ilk bir haftası akut dönem olarak kabul edilir. Bunun ilk 48 saati erken akut faz olarak, 3-7 günler geç akut faz 7. günden sonrası ise kronik ya da geç rehabilitasyon evresi olarak tanımlanır. Tüm bu fazlarda vücutta katabolizma belirginken, 1. haftadan sonra anabolik aktivite de başlar. Nöroloji yoğun bakımda malnütrisyonu olan ve malnütrisyon gelişeceği öngörülen (oral yolla total enerji ihtiyacının %70'inden fazlasını karşılayamayan, oral yolla tam beslenmenin 3 gün içinde sağlanamayacağı öngörülen, entübe, bilinci kapalı, afazik, disfajik) hastalara nutrisyonel tedavi verilmelidir. Gastrointestinal sistemi çalışan tüm hastaların enteral olarak beslenmesi önerilir Enteral beslenmeye başlamak için bağırsak sesleri ve gaz çıkışı şart değildir. ESPEN yoğun bakımda 48 saatten fazla kalan hastalarda tıbbi beslenme tedavisi düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Yemek yiyebilen kritik hastalarda oral diyet öncelikle tercih edilmelidir. ASPEN (American Society of Parenteral and Enteral Nutrition) ve ESPEN rehberleri kritik hastalarda ilk 48 saat içinde erken enteral nutrisyona (tüple besleme) başlanmasını önermektedir. Gastrointestinal trakt ve pasaj intakt değil, hasta enteral nutrisyonu tolere

edemiyorsa total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanabilir, ama böyle bir durum varsa erken TPN (ilk 48 saatte) başlanması önerilmez. Endikasyon doğarsa TPN başlamak için uygun süre 3-7. günlerdir (7, 12). Enteral nutrisyon daha fizyolojiktir, daha ucuzdur. TPN sırasında ortaya çıkabilecek kateter komplikasyonlarını içermez. Enterositlerin enerji ihtiyacını karşılar, mukozal atrofiyi ve bakteriyel translokasyonu önler. Sekretuar IgA salınımının korunması, bağırsak mikrobiyotası üzerine olumlu etkileri nedeniyle öncelikle tercih edilmelidir. Oral almaya başlayıp enteral nutrisyon veya TPN kesildikten sonra oral diyet ile günlük gereksinimler karşılayamıyorsa oral suplemanlar ile zenginleştirilmiş içerik verilmesi makul bir tercih olabilir (7, 12-14).

Tablo 3. NUTRIC skoru

Değişken	Sınırlar	Puan
YAŞ	<50	0
	50-75	1
	>75	2
APACHE II	<15	0
	15-20	1
	21-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6-10	1
	>10	2
Eşlik eden komorbiditeler	0-1	0
	≥2	1
YBÜ'ne yatmadan önce hastanede yattığı gün	0	0
	≥1	1
IL-6	0-399	0
	>400	1
Toplam puan	Kategori	Açıklama
6-10 (5-9)*	Yüksek skor	Daha kötü klinik sonuç (mortalite, ventilatör) Agresif nutrisyon tedavisinden en çok fayda görmeye aday hasta grubu
0-5 (0-4)*	Düşük skor	Bu hastalar düşük malnütrisyon riskine sahiptir
*IL-6 düzeyi bakılamayan hastalar için		

ENERJİ İHTİYACININ HESAPLANMASI

Yoğun bakım hastasına verilecek tam kalori miktarını belirlemek hastanın ek patolojileri ve seyri nedeniyle güçtür. Günlük kalori ihtiyacı indirekt kalorimetri, Harris-Benedict formülü ile veya hasta ağırlığına göre hesaplanabilir. Bunun için altın standart yöntem indirekt kalorimetridir. İndirekt kalorimetri cihazı hastanın kullandığı oksijen miktarı ve oluşturduğu CO2 miktarı ölçülerek çalışır. Enerji ihtiyacının ölçülmesinde en düşük hata oranına sahip olan yöntemdir. Özellikle mekanik ventilasyon uygulanan kritik hastalarda kullanılması önerilir. Kalorimetri mevcut değilse, pulmoner arter kateterinden (VO_2 oksijen tüketimi) veya ventilatörden elde edilen VCO_2 (karbondioksit üretimi) ölçülerek hesaplama yapılabilir.

Harris Benedict formülü istirahat halindeki bazal metabolizma hızını öngörmek için geliştirilmiş bir formüldür. Cinsiyet, yaş, kilo ve boya göre standart bir günlük bazal kalori ihtiyacı belirler. Kadınlar için 66.4730 + (13.7516 x ağırlık-kg) + (5.0033 x boy-cm) - (6.7550 x yaş-yıl) ve erkekler için ise 655.0955 + (9.5634 x ağırlık-kg) + (1.8496 x boy-cm) - (4.6756 x yaş-yıl) formülüne göre hesaplanır (7).

Günlük kalori ihtiyacı vücut ağırlığına göre günlük 20-25 kg/kal ile de yaklaşık olarak hesaplanabilir. Günlük kalori ihtiyacının tiroid fonksiyonları, stres, egzersiz, travma, yanık, enfeksiyon, bası yarası gibi durumlardan etkileneceği akılda tutulmalıdır. Beyin hasarı, çoklu travma olan hastalarda günlük kalori ihtiyacı 25-30 kcal/kg, ağır yanık ve sepsis gibi ağır stres durumlarında 35-40 kcal/kg'a çıkarılabilir. Burada kullanılması gereken aktüel vücut (*actual body weight*) ağırlığıdır (hastanın o anda ölçülen kilosu). Vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde ise düzeltilmiş vücut ağırlığı (*adjusted body weight*) formüle yerleştirilir. Düzeltilmiş vücut ağırlığı cinsiyete göre ideal vücut ağırlığı (ideal body weight) değeri üzerinden hesaplanır. İdeal vücut ağırlığı erkeklerde (0.91 x (boy.cm - 152.4)) + 50 formülüyle, kadınlarda (0.91 x (boy.cm - 152.4)) + 45.5 formülüyle hesaplanır. Düzeltilmiş vücut ağırlığı ise ((aktüel vücut ağırlığı - ideal vücut ağırlığı) x 0.33) + ideal vücut ağırlığı formülüne göre hesaplanır (14).

İndirekt kalorimetri kullanılıyorsa, yoğun bakıma yatışın ilk iki gününde ölçülenin %70'ini aşmayacak şekilde hipokalorik beslenme yapılır. 3. günden sonra, kademeli olarak verilen kalori miktarı ölçülen enerji ihtiyacının %80-100'üne kadar arttırılabilir. Enerji ihtiyacını tahmin etmek için indirekt kalorimetri değil de vücut ağırlığına dayalı formüller kullanılıyorsa, yoğun bakımda yatışın ilk haftası için izokalorik beslenme yerine hipokalorik beslenme (tahmini ihtiyaçların %70'inin altında) tercih edilmelidir. Birinci haftadan sonra kademeli olarak kalori ihtiyacının %100'üne çıkılabilir (7). Bu süreçte doz artırımları kademeli olarak 48 saatte tamamlanır. Hastanın enteral nutrisyonu tolerasyonunu takip etmek için infüzyon hızının 12-24 saatte bir 10-20 ml/saat artırılması genel kabul gören bir yaklaşımdır (14).

Refeeding sendromu riski bulunan, uzun süredir beslenemeyen ve malnütre hastalarda enteral nutrisyona hesaplanandan çok daha düşük dozlarda başlanmalı ve çok yavaş artırılmalıdır. İntolerans, kusma ya da cerrahi planı gibi maksimum doza ulaşılmasından çekince duyulan hastalarda bağırsakları beslemek için trofik beslenme (10 ml/saat hızda) uygulanabilir.

Enteral nutrisyon sırasında hastaların sıvı ihtiyaçları da unutulmamalıdır. Günlük sıvı ihtiyacı 30-35 ml/kg olarak genel olarak kabul edilebilir. Enteral nutrisyon ürünlerinin %80-85'inin su olduğu hesaplamaları yaparken akılda tutulmalıdır (12).

BESLENME UYGULAMA YOLLARI

Yoğun bakım hastasının beslenme ihtiyacı süresiyle ilgili klinisyenin öngörüsü önemlidir. Kısa süreli beslenme ihtiyacı olan hastaların çoğunda ilk tercih nazogastrik erişimdir (NG). Rezidüel volüm, regürjitasyon ve kusma gibi nedenlerle nazogastrik tüpten besleme başarısız olursa prokinetik ajanlar kullanılır. Bunun için ilk tercih ülkemizde bulunmayan tek doz intravenöz eritromisindir. Alternatif ilaç intravenöz metoklopramiddir. Gastrik beslenme komplikasyonları medikasyonla düzelmiyorsa postplorik erişim önerilir. Postpilorik erişim için nazoduedonal veya nazojejunal tüpler seçenekler arasındadır. Enteral nutrisyona başlatmak için standart yaklaşım olarak gastrik erişim kullanılmalıdır Aspirasyon riskinin yüksek olduğu düşünülen hastalarda postpilorik, özellikle jejunal beslenme yapılabilir (7, 12).

Nöroyoğun bakımda yatan tüm hastalarda aralıklı ya da bolus uygulamalar yerine sürekli enteral infüzyon tercih edilir. Sürekli uygulamada diare anlamlı olarak daha az ortaya çıkar. Yapılan sistematik bir incelemede bir tekniğin diğerine avantajını saptamamış, ancak bolus uygulamasının daha yüksek gastrik rezidü hacmi ve mezenter kan akımı artışına neden olduğu görülmüştür (15). Travmatik beyin hasarı olan hastalarda sürekli gastrik beslenmenin daha iyi tolere edildiği, bolus uygulama ile daha fazla beslenme intoleransı görüldüğü bulunmuştur (16). Yoğun bakımlarda bu alanda yapılan çalışmalar sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır.

Yoğun bakımda yatan hastalarda rutin olarak gastrik rezidü bakılması enteral nutrisyona ara verilmesi, hedeflenen kalori miktarına ulaşılmasının engellenmesi ve kontaminasyon riski nedeniyle önerilmez. Sadece abdominal distansiyon, kusma gibi intolerans belirtisi olan hastalarda bakılmalıdır. Gastrik rezidüel volüm 400-500 mL/6 saat olduğunda enteral beslenmenin ertelenmesi gerekir. Bu durumda karın muayenesi akut batın düşündürmüyorsa prokinetik uygulaması düşünülmelidir. 72 saat sonra eritromisin veya diğer prokinetiklerin etkinliği üçte bire düşer dolayısıyla üç gün sonra kesilmelidir. Her iki ajan da QT uzaması ve kardiyak aritmilere yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir ve geniş serilerde nörolojik hastalarda epileptik nöbet yan etki olarak bildirilmiştir. Enteral nutrisyon toleransını en üst düzeye çıkarmak için tüm stratejiler denenmeden PN başlatılmamalıdır (7).

Enteral nutrisyon kontrolsüz şok, kontrolsüz hipoksemi ve asidoz, kontrolsüz üst gastrointestinal sistem kanaması, gastrik rezidüel hacim>500 ml/6 saat, bağırsak iskemisi, bağırsak tıkanıklığı, abdominal kompartman sendromu ve distal beslenme olmaksızın yüksek debili fistülü olan kritik hastalarda durdurulmalıdır (12, 17).

Avrupa Yoğun Bakım Derneği (ESICM-European Society of Intensive Care Medicine) klinik uygulama kılavuzlarında, şok kontrol edilemiyorsa ve hemodinamik ve doku perfüzyon hedeflerine ulaşılamıyorsa enteral nutrisyonun ertelenmesini önerilmekte, ancak şok sıvılar ve vazopresörler/inotroplarla kontrol altına alınır alınmaz düşük doz enteral nutrisyona başlanması önerilmektedir. Kontrol edilemeyen hayatı tehdit eden hipoksemi, hiperkapni veya asidoz durumunda enteral nutrisyonun ertelenmesi, ancak stabil hipoksemisi olan hastalarda ve kompanse veya permisif hiperkapni ve asidozda enteral beslenme kullanılması önerilmektedir. Sadece nöromüsküler bloke edici ajanların eşzamanlı kullanımı nedeniyle enteral nutrisyon ertelenmemelidir. Terapötik hipotermi alan hastalarda düşük doz enteral nutrisyon başlanabilir ve yeniden ısıtmadan sonra dozu arttırılır. Ekstrakorporal membran oksijenasyonu (ECMO) alan yetişkin hastalarda enteral nutrisyon önerilir, ancak pron pozisyondaki hastalarda ertelenmelidir.

Enerji ihtiyaçları enteral nutrisyon ile karşılanamayan ya da enteral nutrisyonun verilemediği hastalarda parenteral nutrisyon başlanmalıdır. Parenteral nutrisyon uzamış yoğun bakım yatış süresi, artmış morbidite, enfeksiyon oranı ve renal replasman tedavisi ihtiyacı ile ilişkilidir (7, 18, 19).

Nöroyoğun bakımda ve sonrasında 4 haftadan uzun süreyle tüple besleme ihtiyacı olduğunda gastrostomi açılmalıdır. Gastrostomi tercihan endoskopik ve perkütan yolla yapılır (PEG). Radyolojik gastrostomi ve cerrahi gastrostomi alternatifleridir. Orofarengeal disfajisinin 4 haftadan uzun süreceği, 4 haftadan uzun süreyle oral alamayacağı erkenden öngörülebilen hastalara erken PEG açılabilir (20, 21).

MAKRONUTRİSYON

Protein

Yoğun bakım hastalarında, günde 1.3 gr/kg protein hedeflenmelidir. Kas, vücuttaki en büyük protein havuzunu oluşturmakta ve kritik hastalık, belirgin kas kaybı ve proteolize neden olarak yoğun bakımda edinilmiş güçsüzlük ile ilişkilidir. 1.2-1.5 gr/kg/gün protein verilen yoğun bakım hastalarında 28 günlük mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (22-24). Verilen proteinin yaklaşık %80'i aminoasitlere dönüşür. Bası yaraları, yanık ve sepsis gibi özel durumlarda protein ihtiyacı 1.5 gr/kg üzerine çıkılabilir. Diğer hasta gruplarında önerilen doz üzerine çıkılmasının klinik bir faydası gösterilmemiştir. Yüksek doz protein verilmesinin artmış bir nitrojen yükü getireceği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır (12).

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar enteral ve parenteral ürünlerdeki başlıca enerji kaynağı olarak kullanılan moleküllerdir. Enteral ürünlerden sağlanan kalorinin yaklaşık %50'si karbonhidratlardan gelir. 24 saatlik karbonhidrat ihtiyacı yaklaşık 150 gr dır. Yoğun bakım hastalarına verilen karbonhidrat miktarının 5 mg/kg/dk'yı geçmemesi gerekir (7). Nörokritik hastalarda strese bağlı olarak insülin direnci ve hipergliseminin sık görüldüğü unutulmamalıdır (25). nutrisyon planlamasında aşırı glukoz bazlı enerji verilirse kan şekeri, CO2 üretimi ve lipogenez, artacaktır (26).

Lipidler

Enteral ürünlerin sağladığı kalorinin yaklaşık %30'u lipidlerden gelir. Yoğun bakım hastaları için günlük alınması gereken lipid miktarı ile ilgili kesin bir veri yoktur. Makro besinlerin optimal miktarı, minimum gereksinimler ve üst sınırlara göre belirlenir. Bilinen kritik hastalıklarda lipit emilimi bozulduğudur. İntravenöz lipid infüzyonu için öneri 1 gr/kg /gündür, 1.5 g/kg/günü geçmemesi gerekir (7). Yüksek miktarlarda karbonhidrat ve lipid verilmesi hiperglisemiye ve karaciğer fonksiyon testi anormalliklerine yol açabilir. Yüksek lipid uygulaması lipid (özellikle doymamış yağ) aşırı yüklenmesine, akciğer fonksiyonlarının bozulmasına ve immün süpresyona neden olabilir (27). Yoğun bakımda enteral ve parenteral nutrisyon sırasında serum trigliserid düzeylerinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin yakından izlenmesi gerekir (28). Serbest yağ asidi kaynağı olduğu için propofol uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır. Bu lipid solüsyonu 1.1 kcal/mL içerir ve beslenme desteğinin üzerinde bir kalori yüküne neden olabilir (29, 30).

MİKRONUTRİENTLER

Tüm eser elementleri ve vitaminleri içerecek mikro besinleri sağlamak, beslenme desteğinin ayrılmaz bir parçasıdır. Substrat metabolizmasını etkinleştirmek için mikro besinlerin (yani eser elementler ve vitaminler) enteral ve parenteral nutrisyon sırasında günlük olarak sağlanmalıdır. Kullanımda olan enteral nutrisyon ürünlerinin içeriklerinin uluslararası rehberlerin alınmasını önerdiği günlük eser element ve vitamin ihtiyaçlarını karşıladığı bilinmektedir. Ancak parenteral nutrisyon sırasında eser element ve vitaminlerin parenteral formüllerinin TPN protokolüne eklenmesi gerekir. Özel durumlarda, ihtiyaç artışı veya eksikliği gösterildiğinde eser elementler ve vitaminlerin replasmanı gerekir (7).

Yüksek doz antioksidanlar, yetersizliği gösterilmeden verilmemelidir. Antioksidan mikronutrientler olarak kabul edilen bakır, selenyum, çinko, E ve C vitaminleri, primer antioksidan savunmada önemlidir. Onbeş restrospektif çalışmanın metaanalizinde, antioksidan mikronutrient kombinasyonu uygulanmasının enfeksiyöz komplikasyonlar ve mortalitede azalma gösterdiği bildirilmiştir (7, 12, 31).

C vitamininin düşük plazma konsantrasyonları inflamasyon, organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir. Çalışmalar, yüksek doz C vitamininin, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat-oksidaz ve

indüklenebilir nitrik oksit sentazın aktivasyonunu inhibe ederek mikrodolaşım bozukluğunu önleyebileceğini göstermiştir. Askorbik asit trombosit yüzeyinde P-selektin ekspresyonunu önleyerek mikrotrombüs oluşumunu önlemektedir (32, 33). Kritik hastalarda, C vitamini eksikliği oldukça yaygın olmasına rağmen vitamin düzeyi ölçülememesi ve nonspesifik semptomlar nedeniyle tanısı zordur. Eksiklik muhtemelen oksidatif stresin neden olduğu endotelyal disfonksiyona, organ hasarına ve immunsupresyona katkıda bulunmaktadır (34).

Nöroyoğun bakımda yatan hastaların yaşlı olması, kapalı ortamda uzun süreler bulundukları göz önüne alındığında, özellikle uzamış yatışlarda D vitamini eksikliği olasıdır. Bu hastalarda klinik olarak D vitamini düzey ölçümü hasta yararına olabilir. Düşük plazma seviyelerine sahip kritik hastalarda (25-hidroksi-D vitamini <12.5 ng/ml veya <50 nmol/l) D3 vitamini enteral nutrisyon protokollerine eklenebilir. Nörolojik hasta grubunda D vitamini replasmanı faydalı olabilir (7).

İntravenöz ya da oral yolla verilen glutaminin immün yanıta katkı sağladığı yönünde sınırlı bir bilgi olsa da, yanık ve travma hastaları dışındaki yoğun bakım hastalarında ek enteral glutamin önerilmez. Yoğun bakım hastalarında, özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda, parenteral glutamin uygulanmamalıdır. Enteral ürünlerdeki glutaminin prognoz üzerine olumlu bir etkisinin olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcut değildir.

Omega-3 yağ asidi de bir başka immünonütrisyon ürünüdür. Tıpkı glutamin gibi omega-3 yağ asidinden zenginleştirilmiş enteral nutrisyon ürünleri mevcuttur, ancak yüksek doz omega-3 içeren enteral formüller nöroloji yoğun bakımda rutin kullanımı önerilmemektedir (7).

Bazı özel durumlarda özel ürünlerin kliniğe fayda edebileceği düşünülmektedir. Dekübit ülseri olan hastalarda yüksek çinko, C vitamini, arginin içerikli enteral ürünlerin, kas kaybı veya riski olan hastalarda yüksek arginin ve hidroksimetil bütirat içeren enteral ürünlerin işe yarayabileceğine dair kısıtlı hasta üzerinde yapılmış çalışma mevcuttur.

ENTERAL ÜRÜNLER

Enteral nutrisyon ürünleri kullanıma hazır özel şişelerde sunulur. Oda ısısında saklanabilir. Özel infüzyon setlerine uygun tasarımdadırlar. Nöroloji yoğun bakımda en çok tercih edilen ürünler standart polimerik ürünlerdir. Bunlar değişen oranlarda karbonhidrat, lipid, protein, lif ve su içeren preperatlardır. Monomerik (elemental) ürünler ve oligomerik (yarıelemental) ürünlerin Nöroloji pratiğinde pek kullanım alanı yoktur, özel metabolik hastalıklarda kullanılır. Monomerik ürünlerin sindirime ihtiyacı yoktur ve tamamı gastrointestinal kanaldan emilir. İhtiyaca göre kısa zincirli peptidler, aminoasitler, oligosakkaridler, sükroz, glukoz, eikozopentaenoik asit ve orta zincirli yağ asitleri içerebilir. Kokusu ve tadı hastalara nahoş gelir. Çöliak hastalığı, protein kaybettiren gastroenteropati gibi özel durumlarda tercih edilir. Modüler ürünler ise tek tek karbonhidrat veya protein içerir (35).

Standart Enteral Polimerik Ürünler: %50-60'ı polisakkaritler ve glukoz polimerlerinden oluşan karbonhidratlardır. Ticari olarak hazır ambalajlardaki bu ürünlerde %25-40 oranında lipid yer alır, farklı preperatlarda lipid kaynağı olarak poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ve orta zincirli yağ asitleri (MCT) kullanılır. Protein oranı %10-15'dir. Protein kaynağı olarak ise kazein, soya proteini, whey proteini (peynir altı suyu proteini), kazein, laktalbumin veya bezelye proteini kullanılır. Bu ürünlerin içerdiği su oranı %80-86'dır. Bu ürünlerin 1 ml'sinde 1 kalori bulunur. Yaklaşık 1.5 gr lif bulundururlar. Ozmolaritesi 260-320 arasındadır.

Enteral Yüksek Enerjili Ürünler: İçerdikleri kalori miktarı artırılmıştır. Su oranları daha düşüktür. 1 ml alınmasıyla genelde 1.5 kcal verilmiş olur. Enerjinin %50-55'i karbonhidratlardan, %14-20'si proteinlerden, %30-35'i yağlardan gelir. Ozmolariteleri 300-480 mOsm arasında değişir (35).

Enteral Yüksek Proteinli Ürünler: İçerdikleri protein oranı artırılmış preperatlardır. Enerjinin %20-27'si proteinlerden oluşturur. 500 ml'sindeki protein miktarı 50 gr'a kadar çıkartılan ürünler vardır. Özellikle yoğun bakımlarda yüksek protein verilmesi gereken hastalarda tercih edilebilir. Doğal olarak ozmolariteleri daha yüksektir (290-480 mOsm). Protein kaynağının kaliteli olduğunu söylenmesi için parçalandığında ortaya çıkan aminoasit çeşidinin fazla olması gerekir. Parçalandığında esansiyel aminoasitleri sağlayan, zengin aminoasit çeşitliliği sağladığı bilinenler whey protein ve kazeindir (36).

Enteral Lifli Ürünler: Proteini kalori ve yağ içerikleri standart formüllere benzer. Lif oranı artırılmıştır. Ticari olarak bu ürünlerin içinde kullanılan iki çeşit lif vardır. Çözünür lifler (pektin, gum, inülin, maltodekstrin, dekstrin, musilajlar) suda çözünerek bağırsaklarda bir tür jel oluştururlar. Besin kaynakları arasında yulaf ezmesi, arpa, barbunya ve çeşitli meyve-sebzeler yer alır. Çözünmez lifler (selüloz, hemiselüloz, lignin) suda çözünmezler. Çözünmek yerine sindirim sisteminden neredeyse bozulmadan geçerler. Besin kaynakları arasında buğday kepeği, tam tahıllar, birçok sebze ve meyve kabuğu yer alır. Çözünür lifler bağırsak sağlığının korunmasına yardımcı olması için ihtiyaç duyulan zararsız bakterilerin üremesini destekleyerek besinin daha uzun sürede mideden bağırsağa geçmesine yardımcı olmaktadır. Çözünmez liflerse dışkı kütlesine dâhil olarak dışkının yumuşak kalmasına ve düzenli bağırsak hareketlerine yardımcı olur. Enteral ürünlerin içinde her iki lif çeşidinin de dengeli olarak yer alması istenir (37).

Bu ürünlerin protein, karbonhidrat ve yağ içerikleri standart polimerik ürünlerdeki gibidir. Ozmolariteleri nispeten düşüktür. Lif kaynağı olarak arabic gum, inülin, selüloz, benefiber, maltodekstrin kullanılır. 500 ml'sinde 7.5-15 gr lif bulunduran ürünler mevcuttur. Sağlıklı bir insanın günlük lif ihtiyacı 15-30 gr'dır. Mililitresinde 1 kcal bulundururlar.

Enteral Diyabetik Ürünler: Kalori kaynağı olarak içerdiği karbonhidrat miktarı %30-40'a azaltılmış, yağ oranı %35-50'ye çıkarılmış, 500 ml'de 7-8 gr lif içeren özel ürünlerdir. Verildiğinde ani kan şekeri yükselmesine neden olmazlar, kan şekeri yavaş yavaş yükselir, bu da daha iyi bir glisemik kontrol sağlar. Diyabetik ve stres hiperglisemisi olan hastalarda kan şekeri regülasyonu sağlamakta zorluklar varsa, kan şekeri takipleri labil seyrediyorsa tercih edilebilir.

Hastalığa özgü ürünler: Karaciğer yetmezliğinde dallı zincirli amino asit (valin, lözin, izolözin) düzeyleri yüksek, aromatik aminoasit (fenil alanin, triptofan, tirozin) miktarı düşük özel ürünler tercih edilebilir.

Böbrek yetmezliğinde, renal solüt yükünü artırmamak için histidin ve esansiyel aminoasit düzeyi azaltılmış özel preperatlar vardır.

Solunum yetmezliğinde yağ oranı kalorinin %50'sini karşılayacak şekilde artırılmış, hidrolize edilmemiş protein içerikli ürünlerin kullanımı, karbonhidrat yıkımının ürünü olan CO2 miktarını düşürerek varsa karbondioksit retansiyonunun artmasına neden olmayacaktır.

Epileptik çocuklarda ketojenik diyet karşılığı olacak şekilde içeriği düzenlenmiş toz halinde nutrisyon ürünleri kullanılabilir.

NÖROLOJİ YOĞUN BAKIMDA TOTAL PARENTERAL NÜTRİSYON

Enteral nutrisyonun kontrendike olduğu durumlarda (ileus ve tüm gastrointestinal pasaj obstrüksiyonları, enterik fistül, diffüz peritonit, Crohn-ülseratif kolit alevlenmesi, kısa barsak sendromu, kuvvetli malabzorbsiyon sendromu, konjenital gastrointestinal anomaliler, inatçı kusma diare, gastrointestinal cerrahi sonra anastomoz kaçağı, mezenter iskemisi, akut pankreatit) TPN başlanır. Günlük protein, karbonhidrat, lipid, elektrolit, eser element, vitamin ve su ihtiyacının parenteral yolla venöz kateterden 24 saatte infüze edilmesidir. Günlük protein ihtiyacı 1.2-1.5 gr/kg, lipid 0.7-1.5 gr/kg, karbonhidrat 2 gr/kg ve su 30-35 ml/kg dozdan hesaplanır. Vitamin ve eser element içeren özel preperatlar da intravenöz yolla eklenmelidir (38, 39).

Bu protein, lipid ve karbonhidrat ihtiyaçlarını içeren kullanıma hazır ticari formülasyonlar vardır. Her bir makrobesin ayrı ayrı verilebileceği gibi (tek bileşenli formüller), ikili (two in one, premix çözeltiler) ve üçlü (all in one) kombinasyonları sağlayan preperatlar temin edilebilir. TPN kullanımının çok olduğu geniş yoğun bakımlı hastanelerde her bir hastaya özgü kalori, protein, sıvı ve lipid içerikli torbalar hazırlayan "compounder" cihazları maaliyetleri azaltabilir (38, 40).

TPN için kullanılacak periferik venöz damar yolu kol-önkol geniş venlerine takılabilir. Juguler veya subklavian kateter tercih edilen santral yollardır. Periferik venden verilebilecek solüsyonun ozmolaritesi 700 mOsm altında olmalıdır, 700 mOsm üzerinde bir çözelti TPN için kullanılacaksa mutlaka santral venöz kateter gerekir. Üç haftadan uzun süreyle TPN verilecekse implante, tünelli kateterler ya da özel portu bulunan santral kateterler tercih edilir.

TPN enteral nutrisyona göre her zaman daha pahallıdır. Enfeksiyon başta komplikasyon oranı daha fazladır. Enteral nutrisyon daha fizyolojiktir (38, 39).

NUTRİSYONEL PLANLAMADA ÖZELLİKLİ HASTALIK ve DURUMLAR

Nazal yüksek akımlı oksijen (High Flow Nasal Oxygen-HFNO) verilen kritik hastalar oral beslenebilir (41). Mekanik ventilatördeki hastalar genel ilkelere uyularak enteral beslenebilir.

Başlangıçta nörojenik orofarengeal disfajisi olmayan hastalarda ekstübasyondan sonra %10 ile %67,5 arasında yutma disfonksiyonu ve oral alım bozukluğu gelişebilir. Ekstübasyon sonrası yutma disfonksiyonu 1 hafta ile 3 ay arasında sürer, özellikle yaşlı hastalarda 6 aya kadar uzayabilir (42, 43). Lokal ödemin neden olduğu hafif larengeal duyusal anormallikler oldukça hızlı bir şekilde düzelirken, larengeal nöromusküler disfonksiyon daha uzun süre devam eder (44, 45). Trakeostomiden sonra da disfaji gelişebilir, ancak bir kohort çalışmasında, hastaların çoğunluğunun oral alıma geri dönebildiği, dekanülasyon ne kadar erken olursa yutmanın o kadar erken düzeldiği gösterilmiştir (46).

SEPSİS

Septik hastalarda hemodinamik stabilizasyon sonrası erken ve yoğun enteral nutrisyon kullanılması önerilmektedir. Sepsis sırasında oluşan strese bağlı artan metabolik yanıt, yoğun bakım ünitesine kabul sırasında veya önceden var olan yetersiz beslenmeyi ağırlaştırır (7). Sepsis, pnömoni ile yoğun bakımda üç günden fazla kalan 2270 hastanın analizi, günlük kalori ve protein desteği miktarı arttıkça, 60 günlük mortalitenin azalmadığını, ventilatörsüz geçirilen gün sayısının arttığını göstermiştir (47). Yoğun bakım hastalarında yoğun bakımda ünitesinde ilk haftada genelde belirlenen kalori ve enerji hedeflerinin yaklaşık yarısına ulaşılabildiğini ve hedeflere ulaşılamayan hastalarda artan bir komplikasyon oranı olduğu bilinmektedir. Sepsisdeki hastalarda günlük kalori ve protein hedeflerin standardın 1.2-1.5 katı kadar yükseltilebilir (48).

OBEZİTE

Obez hastalara, tercihen indirekt kalorimetri ölçümleri ile enerji ihtiyacı belirlenmelidir. Hesaplamada kilo temelli formüller kullanılacaksa ideal vücut ağırlığı ya da aktüel vücut ağırlığı değil düzeltilmiş vücut ağırlığı kullanılmalıdır. Obez hastalar yoğun bakıma yattığında izokalorik beslenme önerilir. Protein gereksinimi, üriner nitrojen kayıpları veya yağsız vücut kütlesi tayini (BT veya diğer araçlar kullanılarak) ile belirlenmelidir. Ancak bu mümkün değilse, protein alımı 1,3 gr/kg olarak hesaplanabilir (7).

TRAVMA HASTASI

Travma hastalarının çoğu başvuru sırasında malnütre değildir. Ancak yoğun bakımda kalış sürecinde eşlik eden komorbid durumlar nedeniyle beslenmeleri yetersiz kalabilir. Hastalarda önemli miktarda kas kütlesi kaybı meydana gelebilir. Bu durum NUTRIC skoru tarafından gözden kaçırılabilir (49). Travma hastalarında, erken parenteral nutrisyon yerine tercihen erken enteral nutrisyon önerilmektedir. Kompan ve arkadaşları çoklu travma hastalarında nazogastrik tüp yoluyla erken enteral nutrisyonu erken TPN ile karşılaştırmış ve enteral beslenen grupta pnömonide anlamlı bir azalma bulmuştur. Hastanede kalış ve mortalite açısından ise anlamlı fark saptanmamıştır (50). Genel vücut travması olan yoğun bakım hastalarında 1.5-2 gr/kg/gün'e ulaşan daha yüksek protein alımı düşünülebilir (7, 12).

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

ALS, solunum kasları da dahil iskelet kaslarında ilerleyici atrofi ile seyreden, motor nöronların ilerleyici kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Bulber nöronların dejenerasyonu, çiğnemede zorluk ve yutma güçlüğü olarak kendini gösterir. Karın ve pelvik kasların zayıflığı, fiziksel aktivitede kısıtlama, kabızlığa neden olabilir. ALS hastalarının artan solunum işi, akciğer enfeksiyonları, ekstremite ve gövde mobilizasyonu için aşırı efor sarf edilmesi ve fasikülasyonlar nedeniyle enerji gereksinimleri artabilir. İndirekt kalorimetri mevcut değilse, ventilatör desteği olmayan ALS hastalarında enerji gereksinimi, yaklaşık 25-30 kcal/kg/gün şeklinde hesaplanabilir. Non-invaziv mekanik ventilasyon desteği altındaki hastalarda bu doz azaltılabilir (7).

Disfajisi olan ALS hastalarında şiddetli kilo kaybı ve solunum disfonksiyonu öncesi gastrostomi açılmasını önerilmektedir.

PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı (PD) kronik, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. PD ilerledikçe, disfaji, dizartri bozulmuş gastrointestinal motilite ve gastroparezi gibi semptomlar ortaya çıkar. Bu hastalar malnütrisyon ve kilo kaybı açısından yüksek risk altındadır. Orofarengeal ve özefagus motilitesindeki fonksiyonel değişiklikler hastaların çoğunda mevcuttur. Aspirasyon pnömonisi gelişen veya disfajinin hızla kötüleştiği görülen Parkinson hastaları enstrümantal disfaji değerlendirmesine (FEES,VFSS) tabi tutulmalıdır. Enstrümental disfaji değerlendirmesi mevcut değilse klinik değerlendirme ile karar verilmelidir. Parkinson hastalarındaki disfaji genelde dopaminerjik tedaviye ve yutma egzersizlerine yanıt verir. Ancak kronik dönemde ve araya giren travma, enfeksiyon gibi diğer tıbbi durumların varlığında geçici süreyle tüple beslenme gerekebilir. Kalıcı disfaji gelişen ileri evre Parkinson hastalarında nadiren PEG açılması da gerekebilir. Levodopa kullanan hastalarda homosistein düzeyleri ve B vitamini düzeylerine özellikle dikkat gösterilmelidir (51).

Parkinson tedavisinde kullanılan L-dopa bağırsaklardan emilim ve kan beyin bariyerini geçerken için oral yolla alınan protein

ve aminoasitlerle yarıştığı için bu tedavinin verildiği hastalarda yüksek dozda protein önerilmez. Nöroloji yoğun bakıma yatan Parkinson hastalarının dopaminerjik tedavileri aksamasın diye enteral protein dozları azaltılmamalıdır. 1 gr/kg/gün dozda protein verildiğinde L-dopanın emilim ve santral sinir sistemine geçişine bir azalma olmaz. Ancak bunun üzerinde protein verilecekse enteral nutrisyon L-dopa dozlarında iki saat önce ara verilmeli, ilaç verildikten 2 saat sonra enteral nutrisyona devam edilmelidir. Yoğun bakımdaki Parkinson Hastasının yönetimi sırasında pek çok dopaminerjik ilacın bulantı, kusma ve konstipasyon yapacağı bilinmelidir (52, 53).

BEYİN DAMAR HASTALIĞI

Yoğun bakıma yatan tüm inme hastaları erken dönemde ve oral alımdan önce disfaji için değerlendirilmelidir, çünkü inmeden sonra disfaji akut dönemde çok sıktır. Bilinç bozukluğu, afazi, yutma kaslarının paralizisi ya da yutma apraksisi inme nedeniyle gelişebilir. Yatak başı yutma testleri ile güvenli yutma gözlenemeyen hastalar enteral yolla beslenmeye başlanmalıdır. Nazogastrik tüp ilk tercih edilen besleme yoludur. İntrakranial perfüzyon, hemodinamik parametreler, solunum güvence altına alındıktan ve stabil olduğunda emin olunduktan sonra ilk 72 saat içerisinde enteral tüple beslenmenin başlaması önerilir. İşlemden önce takılmadıysa intravenöz tPA uygulaması yapıldıktan sonra 24 saat süreyle besleme tüpü takılmamalıdır. Malign hemisferik inmelerde dekompressif hemikraniektomi planlanıyorsa enteral nutrisyon yüksek dozlara çıkarılmamalıdır, ameliyata kadar trofik dozlarda kalınabilir. İnme hastalarındaki nutrisyonel planlama yukarıda anlatılan yoğun bakım hastalarındakilerden farklı değildir. Özellikle antiagregan, antikoagülan ve antihipertansif ilaçların nazogastrik tüplerden verilmesi durumunda farmakodinamiklerinin değişeceği akılda tutulmalı, kullanılacak bütün ilaçların dövülerek tüpten verilmeye uygunluğu tek tek ele alınmalıdır. Hastalar normal yutma fonksiyonu geri kazanılana kadar düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. 4 haftada yutma disfonksiyonu düzelmediği için enteral nutrisyon ihtiyacı devam eden hastalara PEG açılmalıdır. Disfaji ve bilinç bozukluğunun, dolayısıyla enteral nutrisyon ihtiyacının 4 haftadan uzun süreceği öngörülebilen hastalara daha erken de PEG açılabilir. Bu kararı vermek için beklenmesi önerilen süre genelde 7-14 gündür. Uzun dönemde nazogastrik tüp takılı olması disfajiyi kötüleştirmez, yutma rehabilitasyonuna engel değildir (20, 21).

REFEEDING SENDROMU

Refeeding sendromu ilk olarak ikinci dünya savaşından sonra Uzak Doğulu savaş esirlerinde görülmüştür. Refeeding (yeniden beslenme) sendromu uzun süren açlık veya yetersiz beslenmenin ardından hızlı başlayan beslenme sonucunda, elektrolit ve metabolik bozuklukların eşlik ettiği, hayatı tehdit eden, ciddi bir tablodur. Hem nöroloji yoğun bakıma kabul edilen hem de yoğun bakımda yatmakta olan hastalarda refeeding sendromu görülebilir. Özellikle son birkaç ay içinde vücut ağırlığının %10 undan fazlasını kaybeden hastaların yüksek dozlarda enteral veya parenteral yeniden beslenmesi ile refeeding sendromunun nadir olmayacak sıklıkta görülmektedir (54).

Malnütrisyon sonrası hastanın yüksek miktarda beslenmesi ile elektrolit bozuklukları (özellikle hipofosfatemi, hipokalemi ve hipomagnezemi), vitamin düzeylerinde azalma (özellikle B1 vitamini (tiamin)), sıvı dengesizliği ve tuz tutulumu meydana gelir. Bu durum kardiyak, nörolojik yan etkiler ve bozulmuş organ fonksiyonları ile giden hatta ölümle sonuçlanabilen bir tablo ile karşımıza çıkabilir.

Refeeding sendromunda ortaya çıkan klinik tabloyu anlayabilmek için öncelikle açlığın vücutta meydana getirdiği temel fizyolojik değişiklikleri bilmek gerekir. Normal şartlarda gıdalar ile alınan karbonhidratlar, enerji ihtiyacımızın büyük bölümünü sağlamaktadır. Karbonhidrat sindiriminin primer ürünü olan glukoz, konsantrasyon gradiyentine karşı bağırsak epitelinden sodyum ile birlikte aktif olarak transport edilir. Glukoz difüzyon yolu ile emilerek portal dolaşıma girer ve kan şekeri düzeyleri yükselir. Bu, pankreastan insülin hormonu salınmasını uyarır. İnsülinin pek çok etkileri vardır; glukoz alımı ve depolanmasını destekler, yağların yıkılmasını (lipolizi) önler ve potasyumun hücre içine alımını arttırır. Karaciğer hücrelerinde glikojen depolanma kapasitesi aşıldığı zaman okside edilmemiş glukoz yağa dönüştürülerek yağ dokusunda trigliserid olarak depolanmaya devam edilir. Bunun net sonucu ise kan glukoz seviyelerinde düşmedir.

Kıtlık ya da açlık ile vücuduna besin maddesi girmeyen kişide glukoz düzeyleri 24-72 saat içinde düşmeye başlar. Bu insülin sekresyonunda azalma ve glukagon salınımında artma ile sonuçlanır. Sabit serum glukoz düzeyleri glikojenoliz yoluyla sürdürülür, fakat glikojen depoları 72 saat içinde tükenir. Glukoz homeostazisi beyin, eritrositler, renal medulla hücreleri gibi zorunlu glukoz kullanıcısı olan dokular için zorunludur. Bu ihtiyaç, lipid ve protein yıkım ürünlerinden glukoz sentezlenmesine neden olan glikoneogenezi tetikler ve aynı zamanda glukozun depo formu olan glikojenin de hızlıca dönüşümüne neden olur. Adipoz dokudan büyük miktarlarda serbest yağ asitleri ve gliseroller serbestleşirken, kas dokusundan da aminoasitler kana verilir. Aslında tüm bunlar vücudun dış besin kaynaklarından alamadığı glukozu iç kaynaklar yoluyla telafi etme çabasıdır. Keton cisimleri ve serbest yağ asitleri bu şartlar altında ana enerji kaynağı olarak glukozun yerini alır. Genel olarak kas ve yağ dokusunda ortaya çıkan katabolizma beden kitle indeksinde kayıpla sonuçlanır. Vücuttaki yağ ve protein kaybına potasyum, fosfat ve magnezyum deplesyonu da eşlik eder. Homeostatik mekanizmalar intraselüler depoların harcanması pahasına bu iyonların serum konsantrasyonlarını devam ettirir. Bu yüzden en azından bir süre bu elektrolitlerin total vücut düzeylerinde fark edilebilir bir azalma olmasına rağmen serum düzeyleri normal kalabilir. Besin alımının yeniden başlaması ile yağdan karbonhidrat metabolizmasına doğru bir kayma görülür. Hızla alınan glukoz yükü; insülin salınımını uyarır, protein sentezi, su, magnezyum, potasyum, fosfat ve glukozun hücre içine alımında artışa yol açar. Bu ise ekstraselüler kompartmanda hızlıca bir düşmeye yol açar. Ozmotik denge sodyum ve su retansiyonu ile sürdürülmeye çalışılır. Karbonhidrat bağımlı metabolik yolakların reaktive olması tiamin için ihtiyacı arttırır ki tiamin pek çok enzimatik reaksiyon için kofaktördür. Fosfat, magnezyum, potasyum ve tiaminin değişen düzeyleri ile farklı hastalarda farklı bulgular ortaya çıkar. Uzun süreli açlık veya kronik alkol bağımlılığı gibi bazı durumlar metabolik sonuçlar açısından tabloyu daha duyarlı hale getirir. Elektrolit dengesi, ishal, bağırsak içeriğinin kaybı (örn. fistül, kusma, gastrik drenaj) veya diüretik kullanımı gibi ek kayıplarla daha da bozulabilir (55).

Uzun süredir beslenemeyen malnütre bir hastanın enteral veya parenteral beslenmeye başlamasından sonra hızla gelişen genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, kalp yetmezliği ve sıvı retansiyonu refeeding sendromunu akla getirmelidir. Öncelikli bulgularından biri hipofosfatemidir (54). Düşük fosfat (PO4) düzeyleri patognomonik olmamasına rağmen refeeding sendromu tanısı için önemli bir belirteçtir. Fosfat, major bir intraselüler anyondur. Erişkin bir insanda fosfat depolarının %80'i iskelette, %20'si yumuşak dokular ve kaslarda bulunur. Fosfatın hücrelerarası taşınması asit-baz değişimleri, lipid ve karbonhidrat sindiriminden etkilenir. Örneğin asidoz fosfatın hücre dışına çıkmasına neden olur. Günlük alımı yaklaşık 1 gr olup günlük diyetle fosfat eksikliğinin ortaya çıkması alışılmış bir durum değildir, hatta çoğu zaman ihtiyaçtan daha fazla alınır. Fosfatın % 60-70'i jejenumdan emilir ve %90'dan fazlası böbrekler yoluyla atılır. Glomerüllerden filtre edilen miktarın çoğu proksimal tübüllerden geri emilir ve bu sis–

tem fosfat dengesinin kontrolü için önemlidir. Gastrointestinal kayıplar vücut fosfat atılımının %10'una karşılık gelir. Fosfat hücrenin pek çok fonksiyonu için gereklidir. Önemli bir intraselüler tampondur ve idrarda hidrojen iyonlarını tamponlamak için gereklidir. Fosfat, fosfolipidlerin, nükleoproteinlerin ve nükleik asitlerin yapısal bir elemanıdır. Ek olarak glikoliz ve oksidatif fosforilasyonu da içeren metabolik yolaklarda merkezi bir rol oynar.

Şiddetli olgularda fosfat eksikliği solunum kaslarının disfonksiyonuna ve akut akciğer yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca kardiyak kontraktiliteyi bozarak kardiyak disfonksiyona da neden olabilir. Fosfatın aksiyon potansiyeli ve elektrik iletiminde de önemli rolü vardır ve eksikliği aritmiye neden olabilir. Fosfat eksikliği 2,3-difosfogliserat eksikliğine ve bu da hemoglobinin oksijene olan afinitesini arttırarak dokulara oksijenin bırakılmasının zorlaşmasına neden olur (55).

Serum potasyum konsantrasyonları düşer çünkü insülin Na-K ATPaz pompalarını aktive eder ki bu pompalar sodyumu hücre dışına atıp potasyumu hücre içine almaktadır. Bu pompalar sinir iletiminde ve kardiyak kontraktilitede büyük öneme sahiptir. Hipokalemi lethal kardiyak aritmi, güçsüzlük, hiporefleksi ve solunumun baskılanmasına neden olabilir (55).

Magnezyum Na-K ATPazın kofaktörüdür. Refeeding sendromunda görülebilen hipomagnezemi bu enzimin çalışmasını etkileyerek böbrekten potasyum emilimini bozar. Na-K pompası kalp ve çizgili kas kasılmasında ve elektrik iletiminde de önemli bir role sahiptir. Dolayısı ile aritmi, konvülziyon, kas fonksiyon bozukluğu hipomagnezemide beklenen bulgulardır (55).

Uzun süren açlık sonrası beslenme ile kan glukozu yükselir, hücre içine glukoz girişi olur ve tiaminin kofaktör, glukozun substrat olduğu metabolik yollar aktive olur. Bir anda tiamin ihtiyacının hızlıca artması, zaten az depolanabilen tiaminin uzun süren açlık sonrasında iyice azalması sonucunda tiamin eksikliği ortaya çıkar. Tiamin eksikliği kliniğinde nörolojik bulgular ön plandadır. Konfüzyon, ensefalopati (Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff psikozu), okulomotor anormallikler (genellikle horizontal oftalmopleji), hipotermi ve bazen komaya kadar giden bir tablo ortaya çıkabilir. Tiamin laktatın piruvata dönüşmesinde de rol oynar. Tiamin eksikliğinde akut karaciğer hasarı olmamasına rağmen laktik asidemi olabilir. Tiamin eksikliği kalpte yeterince ATP üretilememesine neden olarak konjestif kalp yetmezliği veya ıslak beriberiye neden olabilir. Kalpte yeterli ATP sentezlenemediğinde plazmaya adenozin salınır, adenozin periferik vasküler vazodilatasyon yaparak kardiyak outputu artırır. Sonuç olarak adenozin, periferik vazodilatasyon, kardiyak outputda artış, azalmış kardiyak kontraktilite, disritmi ve düşük diastolik kan basıcına neden olur.

Yeniden beslenmeye başlanan risk altındaki hastalarda 5 gün içersinde fosfor, potasyum veya magnezyumun %10-%20 (hafif), %20-%30 (orta) veya %30'un üzerinde düşmesi ya da tiamin eksikliğine bağlı gelişen organ disfonksiyonu refeeding sendromunu düşündürür (55).

Tablo 4. Refeeding Sendromunda Belirti ve Semptomlar

Hipofosfatemi	Hipopotasemi	Hipomagnezemi	Tiamin eksikliği	Sodyum retansiyonu
Parastezi	Paralizi	Güçsüzlük	Ensefalopati	Sıvı yüklenmesi
Güçsüzlük	Güçsüzlük	Tremor	Laktik asidoz	Pulmoner ödem
Deliryum	Aritmi	Fasikülasyon	Nistagmus	Kardiyak dekompanzasyon
Dezoryantasyon	Kardiyak kontraktilitede değişiklik	Mental bozukluk	Nöropati	
Ensefalopati	Solunumsal yetmezlik	Tetani	Demans	
Nöbet	Bulantı	Konvülziyon	Wenicke ensefalopatisi	
Koma	Kusma	Nöbet	Korsakoff Sendromu	
Tetani	Kabızlık	Koma	Yaş ve kuru beriberi	
Diyafragmatik güçsüzlük	Rabdomiyoliz	Aritmi		
Solunum yetmezliği	Kas nekrozu	Anoreksi		
Dispne		Bulantı		
Hemoliz		Kusma		
Trombositopeni		Kabızlık		
Lökosit disfonksiyonu				

Tedavide genel prensip refeeding sendromu geliştirme riski olan hastaların belirlenmesi ve nutrisyonel alımın ve sıvı-elektrolit replasmanının kontrollü bir şekilde deneyimli multi-disipliner bir ekip tarafından monitorize edilmesidir. Vücut kitle endeksi 16'nın altında olan hastalar yüksek risk, 16-18.5 arasında olan hastalar ise orta risk altındadır. Riskli hastalarda genel olarak önerilen beslenmeye düşük kalori ile başlanması, yavaş arttırılması, kademeli olarak ilerlenmesi veya mütevazı enerji artışları sağlaması ve 3-7 gün içinde hedef kalori değerlerine ulaşılmasıdır. Aktüel kiloya göre doz hesaplanmalı ve nutrisyona, hedeflenen dozun %50'si verilerek başlanmalıdır. Riskli hastalarda beslenmeye başlamadan tiamin 100mg verilip daha sonra 5-7 gün süre ile 100mg/gün devam edilmesi uygun olabilir. Yüksek riskli hastalarda beslenmeye başladıktan sonra elektrolitler 3 gün boyunca 12 saatte bir kontrol edilmeli, eksik varsa replase edilmelidir.

Refeeding sendromu teşhisi koyulduktan sonra ise yapılması gereken sistemik metabolik ve hemodinamik destektir. Tiamin yüksek dozda verilmelidir. Potasyum 2-4 mmol/kg, fosfat 0.3-0.6 mmol/kg, magnezyum 0.05-0.1 mmol/kg, kalsiyum 0.05-0.1 mmol/kg dozda eklenmeli, elektrolit değerlerine göre replasman dozu artırılmalıdır. Kalp yetmezliği, sıvı retansiyonu için destek tedaviler yapılır. Yüksek dozda parenteral dekstroz ve lipid verilmemelidir.

ENTERAL-PARENTERAL NÜTRİSYON ALAN HASTANIN İZLEMİ

Hastaların kiloları, idrar miktarı takip edilmelidir. Her hastanın günlük aldığı total kalori miktarı ve hedeflenen kalori miktarı gözden geçirilmelidir. Enteral nutrisyon sırasında ateş, bronşial sekresyon artışı, abdominal distansiyon, bulantı, kusma, diare ve konstipasyon gözlemlenir. Kan şekeri ilk iki gün boyunca en az 6 saatte bir ölçülmelidir. Günlük üre, kreatinin, elektrolitler ve karaciğer enzimleri, haftada iki kez magnezyum, kalsiyum, fosfat, haftada bir albümin, transtiretin ve CRP düzeyleri ölçülmelidir Refeeding sendromuna bağlı hipofosfatemili grupta ise, elektrolitlerin günde 2-3 kez ölçülmesi önerilir (7, 12).

ENTERAL NÜTRİSYONUN KOMPLİKASYONLARI

Enteral nutrisyonda tedaviyi kesecek düzeyde komplikasyon sık görülmez. Gastrointestinal komplikasyonlar %30-38 oranında görülür. En sık karşılaşılan durum bulantı, kusma ve diaredir. Özefageal reflü, aspirasyon ve pnömoni gelişebilir. Abdominal kramplar, distansiyon ve konstipasyon olabilir. Gastrointestinal kanama, perforasyon ve malabsorbsiyon çok ender görülen komplikasyonlardır.Bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve konstipasyon infüzyon hızının azaltılması, prokinetik ajanlar, kullanılan ürünün değiştirilmesi ile düzeltilmeye çalışılmalıdır. Reflu ve aspirasyon düzeltilemiyorsa nazoduedonal ve nazojejenal tüp yerleştirilir. Diare varsa özellikle Clostridium difficile toksini çalışılmalı, gaita mikroskobisi ve kültürü alınmalıdır. Genelde infüzyon hızı azaltıldığında, ürün değiştirilip ozmolaritesi daha düşük ve lif içeriği yüksek bir ürüne geçildiğinde diare düzelecektir. Postpilorik beslenme ile diare daha sıktır (12, 56).

Tüpe ait mekanik komplikasyonlar ise %2-10 arasında bildirilmiştir. Nazogastrik tüpe bağlı ajitasyon, irritasyon, rinit, otit, parotit, burun veya nazofarengeal mukozada ödem ve bası yaraları, epistaksis, nazofarenjit, özefajit, özefageal erozyon ve striktür olabilir. Tüp yanlış lokasyonu ve tüp tıkanması da seyrek olmayan komplikasyonlardır.

Aspirasyon, lokal enfeksiyonlar, pnömoni riskinin azaltılması için enteral beslenen her hastanın günde en az 4 kez klorheksidin ile ağız bakımının yapılması gerekir.

Enteral ve parenteral nutrisyon sırasında en çok görülen metabolik komplikasyonlar ise hiponatremi, hipernatremi, hiperglisemi, hipokalemi, hiperkalemi, hipofosfatemi ve hiperfosfatemidir. Karaciğer fonksiyonları bozulabilir (56).

TPN alan hastalarda en sık görülen komplikasyon uygulama kateteri ile ilgilidir. Kateter takılırken pnömotoraks, hidrotoraks, arteriyel yaralanmalar ve hava embolisi olabilir. Kateter enfeksiyonu ve ilişkili sepsis sıktır ve mortal olabilir. Kateter tıkanması ve lokal trombozlar da baş ağrıtır. TPN'ye özel metabolik komplikasyonlar ise hiperozmolar non-ketotik koma, esansiyel yağ asidi, eser element eksiklikleri, metabolik kemik hastalığıdır. Uzun süre TPN alan hastalarda gastrointestinal atrofi ve kolestaza da yol açabilir.

TPN uygulaması sırasında kateterle ilişkili komplikasyonların önlenmesi için en önemli nokta, kateter takılması sırasında antisepsi kurallarına tam olarak uyulması, kateterin mümkün olduğunca az manüple edilmesi ve ihtiyaç kalkar kalkmaz çekilmesidir. Şeffaf kapama malzemesi ile yapılan pansumanın ve kateter kapakları en az 48 saatte bir değiştirilmelidir. Kateterden TPN gönderiliyorsa veya kan ürünü infüze ediliyorsa serum setleri her gün, propofol infüzyonu yapılıyorsa 12 saatte bir değiştirilir. Diğer sıvıların ve ilaçların infüzyonu yapılıyorsa serum setleri 3 günde bir değiştirilir. Kateter takılması öncesi ve TPN infüzyonu sırasında rutin antibiyotik kullanımı önerilmez. Tünel tipi kateterlerin enfeksiyon oranı daha azdır (20).

KAYNAKLAR

1. Young, B., et al., Nutrition and brain injury. J Neurotrauma, 1992. 9 Suppl 1: p. S375-83.
2. Foley, N., et al., Hypermetabolism following moderate to severe traumatic acute brain injury: a systematic review. J Neurotrauma, 2008. 25(12): p. 1415-31.
3. Martino, R., et al., Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. Stroke, 2005. 36(12): p. 2756-63.
4. Müller, J., et al., Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. Arch Neurol, 2001. 58(2): p. 259-64.
5. Kühnlein, P., et al., Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. Nat Clin Pract Neurol, 2008. 4(7): p. 366-74.
6. Tolep, K., C.L. Getch, and G.J. Criner, Swallowing dysfunction in patients receiving prolonged mechanical ventilation. Chest, 1996. 109(1): p. 167-72.
7. Singer, P., et al., ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr, 2019. 38(1): p. 48-79.
8. Kondrup, J., et al., ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr, 2003. 22(4): p. 415-21.
9. Rahman, A., et al., Malnutrition Matters in Canadian Hospitalized Patients: Malnutrition Risk in Hospitalized Patients in a Tertiary Care Center Using the Malnutrition Universal Screening Tool. Nutr Clin Pract, 2015. 30(5): p. 709-13.
10. Looijaard, W.G., et al., Skeletal muscle quality as assessed by CT-derived skeletal muscle density is associated with 6-month mortality in mechanically ventilated critically ill patients. Crit Care, 2016. 20(1): p. 386.
11. Heyland, D.K., et al., Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Crit Care, 2011. 15(6): p. R268.
12. Taylor, B.E., et al., Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Crit Care Med, 2016. 44(2): p. 390-438.
13. Akın Şen İ, S.H., Yoğun Bakımda Nütrisyonun Temel İlkeleri. İç: Şenoğlu N. Editör. Olgularla Yoğun Bakım Protokolleri. Ankara Nobel Tıp Kitabevleri;2019.s. 59-69.
14. Martindale, R.G., et al., Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. Crit Care Med, 2009. 37(5): p. 1757-61.
15. Aguilera-Martinez, R., et al., Effectiveness of continuous enteral nutrition versus intermittent enteral nutrition in intensive care patients: a systematic review. JBI Evidence Synthesis, 2014. 12(1): p. 281-317.
16. Rhoney, D.H., et al., Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients. Neurol Res, 2002. 24(6): p. 613-20.
17. Reintam Blaser, A., et al., Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines.Intensive Care Med, 2017. 43(3): p. 380-398.
18. Heidegger, C.P., et al., Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. Lancet, 2013. 381(9864): p. 385-93.
19. Doig, G.S., et al., Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. Jama, 2013. 309(20): p. 2130-8.
20. ARSAVA, E., et al., Nutritional approach and treatment in patients with stroke, an expert opinion for Turkey.Turkish Journal of Neurology, 2018. 24(3).
21. Dziewas, R., et al., European Stroke Organisation and European Society for Swallowing Disorders guideline for the diagnosis and treatment of post-stroke dysphagia. Eur Stroke J, 2021. 6(3): p. Lxxxix-cxv.
22. Weijs, P.J., et al., Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a pros–

pective observational cohort study. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012. 36(1): p. 60-8.
23. Nicolo, M., et al., Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016. 40(1): p. 45-51.
24. Compher, C., et al., Greater Protein and Energy Intake May Be Associated With Improved Mortality in Higher Risk Critically Ill Patients: A Multicenter, Multinational Observational Study. Crit Care Med, 2017. 45(2): p. 156-163.
25. Singer, P., et al., Pragmatic approach to nutrition in the ICU: expert opinion regarding which calorie protein target. Clin Nutr, 2014. 33(2): p. 246-51.
26. Tappy, L., et al., Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. Crit Care Med, 1998. 26(5): p. 860-7.
27. Elwyn, D.H. and S. Bursztein, Carbohydrate metabolism and requirements for nutritional support: Part I.Nutrition, 1993. 9(1): p. 50-66.
28. Berger, M.M., et al., Monitoring nutrition in the ICU. Clin Nutr, 2019. 38(2): p. 584-593.
29. Devaud, J.C., et al., Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness. Intensive Care Med, 2012. 38(12): p. 1990-8.
30. Bousie, E., et al., Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. Eur J Clin Nutr, 2016. 70(12): p. 1443-1450.
31. Manzanares, W., et al., Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Crit Care, 2012. 16(2): p. R66.
32. Tyml, K., Vitamin C and Microvascular Dysfunction in Systemic Inflammation. Antioxidants (Basel), 2017. 6(3).
33. Mortensen, A. and J. Lykkesfeldt, Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? In vitro, in vivo and clinical studies. Nitric Oxide, 2014. 36: p. 51-7.
34. Berger, M.M. and H.M. Oudemans-van Straaten, Vitamin C supplementation in the critically ill patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015. 18(2): p. 193-201.
35. Kozeniecki, M. and R. Fritzshall, Enteral Nutrition for Adults in the Hospital Setting. Nutr Clin Pract, 2015. 30(5): p. 634-51.
36. 36.c Hoffer, L.J., Human Protein and Amino Acid Requirements. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016. 40(4): p. 460-74.
37. Dülger, D. and Y. GAHAN, Diyet lifin özellikleri ve sağlık üzerindeki etkileri. Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 2011. 25(2): p. 147-158.
38. Singer, P., et al., ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr, 2009. 28(4): p. 387-400.
39. Ayers, P., et al., A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety consensus recommendations. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014. 38(3): p. 296-333.
40. Mühlebach, S., Practical aspects of multichamber bags for total parenteral nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005. 8(3): p. 291-5.
41. Leder, S.B., et al., Oral Alimentation in Neonatal and Adult Populations Requiring High-Flow Oxygen via Nasal Cannula. Dysphagia, 2016. 31(2): p. 154-9.
42. Tsai, M.H., et al., Swallowing dysfunction following endotracheal intubation: Age matters. Medicine (Baltimore), 2016. 95(24): p. e3871.
43. Macht, M., et al., Postextubation dysphagia is persistent and associated with poor outcomes in survivors of critical illness. Crit Care, 2011. 15(5): p. R231.
44. Macht, M., S.D. White, and M. Moss, Swallowing dysfunction after critical illness. Chest, 2014. 146(6): p. 1681-1689.
45. Kruser, J.M. and H.C. Prescott, Dysphagia after Acute Respiratory Distress Syndrome. Another Lasting Legacy of Critical Illness. Ann Am Thorac Soc, 2017. 14(3): p. 307-308.
46. Pryor, L., et al., Patterns of return to oral intake and decannulation post-tracheostomy across clinical populations in an acute inpatient setting. Int J Lang Commun Disord, 2016. 51(5): p. 556-67.
47. Elke, G., et al., Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. Crit Care, 2014. 18(1): p. R29.
48. Wei, X., et al., The Association Between Nutritional Adequacy and Long-Term Outcomes in Critically Ill Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation: A Multicenter Cohort Study. Crit Care Med, 2015. 43(8): p. 1569-79.
49. Chapple, L.S., et al., Longitudinal changes in anthropometrics and impact on self-reported physical function after traumatic brain injury. Crit Care Resusc, 2017. 19(1): p. 29-36.
50. Kompan, L., et al., Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? Clin Nutr, 2004. 23(4): p. 527-32.
51. Argolo, N., et al., Videofluoroscopic Predictors of Penetration-Aspiration in Parkinson's Disease Patients.Dysphagia, 2015. 30(6): p. 751-8.
52. Baijens, L.W. and R. Speyer, Effects of therapy for dysphagia in Parkinson's disease: systematic review.Dysphagia, 2009. 24(1): p. 91-102.
53. Zhu, L.L. and Q. Zhou, Therapeutic concerns when oral medications are administered nasogastrically. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2013. 38(4): p. 272-276.
54. Crook, M.A., V. Hally, and J.V. Panteli, The importance of the refeeding syndrome. Nutrition, 2001. 17(7-8): p. 632-7.
55. da Silva, J.S.V., et al., ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract, 2020. 35(2): p. 178-195.
56. Carter, C. and J. Notter, Review of enteral nutrition practices in critically ill adults in resource-limited environments. BMJ Mil Health, 2022.

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0287

Nörolojik Rehabilitasyon

Uz. Dr. Lütfiye Gülçin Koç Yamanyar, Prof. Dr. Levent Güngör

ORCID; LGKY: 0000-0002-4929-8181, LG: 0000-0002-3016-2137

Nörolojik hastalıklara bağlı engellilik prevelansı dünya çapında artış göstermektedir. Nörolojik bozukluklar uzun dönem fonksiyonel ve psikososyal sonuçları nedeniyle önemli bir engellilik sebebidir. Bu nedenle spesifik ve kapsamlı rehabilitasyon yöntemleri ve merkezlere ihtiyaç vardır. Nörorehabilitasyon, nörolojik disfonksiyonu olan bir kişinin fiziksel, fizyolojik ve sosyal olarak mümkün olan en iyi şekilde gelişiminin ve adaptasyonunun sağlanması olarak tanımlanabilir. Nörolojik disfonksiyon, santral veya periferik sinir sistemini etkileyen hastalık veya yaralanma sonucu ortaya çıkmış ve nöronları, bağlantılarını, nöral ağı etkilemiş olabilir. Fonksiyonların düzeltilmesi ve iyileşme, patofizyolojik yolaklardaki değişimler ve aktivite bazlı öğrenme yoluyla nöral ağ bağlantılarında değişiklikler oluşmasıyla meydana gelir. Etkili bir nörorehabilitasyon programı, nörolojik hasarın sınırlandırılması ve fonksiyon kaybının mümkün olduğunca düzeltilmesi için nöral sistemi moleküler seviyeden nöral ağ düzeyine kadar manipüle edecek stratejileri içermelidir. Nörolojik rehabilitasyondan bahsetmek için öncelikle nöral plastisite kavramı anlamak önem taşımaktadır.

Nöroplastisite

Nöronal plastisite, beynin öğrenme ve deneyime yanıt olarak yapısal ve fonksiyonel olarak değişebilme becerisidir (1,2). Hafıza, öğrenme ve beceri edinmenin fizyolojik sürecinde nöroplastisite yer almaktadır. Beynin bu reorganizasyon becerisi beyin hasarından sonraki nöral onarım sürecinde de önem taşımaktadır. İyileşmede rol alan endojen nöroplastisitenin daha spesifik ve kritik bir zaman periyodu bulunmaktadır. Travmatik beyin hasarı (TBH) ve inmeden sonra geç akut ve subakut dönemde plastisite devreye girer. Bu nedenle bu hastalarda nöronal plastisiteyi desteklemek için rehabilitasyona hasar sonrası erken dönemde başlanması en faydalı yaklaşım olacaktır. Ancak geç dönemde hatta kronik periyodda dahi beceri edinme, performans geliştirme, fonksiyonların yeniden kazanılması ve kompanzasyonun sağlanmasında nöroplastisite rol oynamaktadır.

Beyinde zedelenmiş, apoptioz ve nekroza uğramış nöronların tekrar yapısını ve fonksiyonunu kazanması mümkün değildir. Kaybolan fonksiyonun düzelmesi, sağlam kalan nöronların ve nöronal ağın yeniden entegrasyonu yani nöronal plastisite ile mümkün olur. Nöroplastisite, aksonal filizlenme ile sinaptik reorganizasyon, yeni bağlantıların oluşturulması, dentritik yeniden yapılanma ve fonksiyonel haritalamayı içerir. Sağlam nöronlar yeni aksonlar oluşturur, farklı nöronlar dendritlerini yeniden yapılandırır. Farklı nöronlar, bu yeni filizlenen uzantılarla yeni sinapslar yaparak beyinde yeni ağlar, bağlantılar oluşturur. Serebral enfarktüs gibi fokal beyin hasarından sonra nöral tamir ve iyileşme geç akut dönemde başlar ve en etkili fonksiyonel iyileşme hasar alanına komşu korunmuş dokuda görülür. Sürecin başlarında, paretik bir ekstremitenin hareketi gibi amaca yönelik hareketler, sağlam hemisferdeki homolog alanlar da dahil olmak üzere ilgili ağlarda yayılan bir aktiviteye yol açabilir. Başarılı bir reorganizasyon ve iyileşmede sağlam hemisferde aktivite azken perilezyonel alanda fazladır. Sağlam hemisferdeki aktivasyonlar lezyonun bulunduğu homolog alanlara yardımcı mı oluyor yoksa potensiyel faydalı perilezyonel aktivitenin baskılanmasına mı yol açıyor sorusu netlik kazanmamıştır (3).

Santral sinir sistemi bozukluklarından nöroplastisitenin en çok çalışıldığı alanlardan biri inme sonrası motor fonksiyonlardaki iyileşmedir. İnme sonrası motor iyileşmenin incelendiği çalışmalarda birçok nöroplastisite şeklinin paralel olarak iyileşmeye katıldığı gösterilmiştir. Motor yolağın herhangi bir kesimindeki hasar, spontan intrahemisferik değişikliklere yol açabilir (el alanının dorsalde omuz alanına doğru yer değiştirmesi gibi) (4,5). Aynı zamanda inter-hemisferik dengede, sağlam hemisferin hareketle ilişkili supranormal aktivitesi ve sağlam hemisfere bir kayma izlenebilir (6,7). Fokal hasar diffüz adaptif değişikliklerle sonuçlanır. Benzer sonuçlar ihmal ve konuşma gibi inme sonrası non-motor defisitlerde de tanımlanmıştır (8-10). Onarıcı ve rehabilite edici terapiler inme sonrası spontan iyileşme sırasında beyinde görülen değişikliklere benzer bir dizi olayların ortaya çıkmasını sağlayabilmektedir (11). Adaptif nöroplastisitenin benzer formları, travmatik beyin hasarı (12,13) ve spinal kord hasarı (14,15) gibi akut santral sinir sistemi yaralanmalarından sonra da gösterilmiştir.

Bilinmesi gereken başka bir konu da plastisitenin klinik durum üzerinde her zaman olumlu bir etkisinin olmayabileceğidir. Bazı durumlarda negatif sonuçlara neden olabilir. Örneğin, serebral travma sonrası gelişen epileptik nöbetler travmadan aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabilir. Aksonal filizlenme ve yeni bağlantıların oluşması gibi beyindeki progresif değişiklikler nöronal sinyalleşme ve disinhibisyonda değişime neden olarak nöbet indüksiyonu ile sonuçlanıyor olabilir (16). Maladaptif plastisiteye verilebilecek diğer örnekler arasında extremite yaralanmasını (örn. ampütasyon) veya santral sinir sistemi hasarını (dorsal spinal kord veya talamus) takiben gelişen allodini ve kronik ağrı (Fantom ağrısı), beyin hasarını takiben gelişen distoni ve spinal kord hasarı sonrası gelişen otonomik disrefleksi yer alır.

Nöroplastisiteyi desteklemeyi hedefleyen girişimler ümit vericidir ve son dönemde oldukça ilgi çekmektedir. Hasar sonrası plastisite sıklıkla deneyim bağımlıdır. Yani plastisiteyi hedefleyen çalışmaların, optimal egzersiz ve deneyimlemeyi birleştirdiğinde, maksimum sonuca ulaşacağı düşünülebilir. Aynı zamanda plastisite zaman duyarlı ve kişiye spesifiktir, çevresel faktörlerden ve egzersizin yoğunluğundan etkilenir. Motivasyon ve dikkat plastisitenin kritik düzenleyicileri olabilir (17,18). Beceri eğitimi, klinik gelişmeye ulaşmak için nöroplastisitenin kullanılmasına iyi bir örnek oluşturur. Seçilmiş bir beceri üzerine çalışmanın, birçok santral sinir sistemi hastalığında artan beyin nöroplastisitesi ile paralel olarak davranışsal iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur. Plastisite ve egzersiz ile ne ölçüde düzelme olacağı, hasar sonrasındaki sinir sisteminde kalan sağlam nöronal dokunun yeterliliği ile doğrudan ilişkilidir (19). Bu noktada önemli bir zorluk da doğru hastada doğru çalışma programını belirlemektir. Bu bölümde bahsedilecek olan tüm iyileştirici-düzeltici rehabilitasyon tekniklerinin amacı, sinir sisteminde sağlam kalan nöronlardaki plastisiteyi artırmak ve kaybedilen nöronların ve şebekelerin yerine yeni ağlar oluşturulmasını sağlamaktır.

Non-invaziv beyin stimülasyonu

Değişik araştırmalarda, beyin fonksiyonlarının değiştirilmesi ve nöroplastisitenin arttırılması amacıyla non-invaziv beyin stimülasyonunun farklı yöntemleri denenmiştir (20,21). Bunların başın–

da transkraniyel manyetik stimülasyon (TMS) gelir. TMS ekstrakranial manyetik bir bobin aracılığıyla serebral korteksteki belirli bölgelerin uyarılmasıdır. TMS inhibitör ve eksitatör kortikal nöronları uyarabilir. Genel olarak, sürekli, düşük frekanslı (<1 Hz) repetetif veya teta burst TMS sağlıklı kontrollerde kortikal uyarılabilirliliği baskılarken, aralıklı, yüksek frekanslı (>1Hz) repetetif veya aralıklı teta burst TMS fasilitasyonuna yol açar (22). TMS nörogörüntüleme ve fizyolojik ölçümler rehberliğinde selektif ve spesifik olarak belirlenmiş bölgelere uygulanabilir (23,24).

Transkranial doğru akım stimülasyonu, iki yüzeyel cilt elektrodu kullanarak, beyne penetre olarak membran potansiyellerini değiştirecek ve nöronal eksitabiliteyi etkileyecek kadar güçlü, ama nöron depolarizasyonunu tetiklemeyecek düzeyde düşük amplitüdlü bir doğru akım ile seçilmiş korteks bölgelerinin uyarılmasıdır (22).

Beyin aktivitesini modüle etmek üzere farklı stratejiler üzerinde çalışılmaktadır. Farmakolojik ajanlarla periferik sinir stimülasyonunu kombine eden terapiler ile plastisiteyi arttırmak bu stratejilerden biridir. Rehabilitasyon sürecinde görsel ve davranışsal uyarıların birlikte kullanımı da nöromodülasyon etkinliğini arttırabilir (25).

İnmeyi takiben transkallosal inhibisyona bağlı olarak lezyon tarafındaki hemisferde uyarılabilirlikte azalma ve karşı hemisferde uyarılabilirlikte artma izlenmesi modelini baz alan yaklaşımlar da geliştirilmiştir (6,26). Bu yaklaşımda, yüksek frekanslı repetetif TMS kullanılarak etkilenen hemisferin uyarılabilirliği artırılabilir veya düşük frekanslı repetetif TMS veya katodlu doğru akım stimulasyonu kullanılarak sağlam hemisferin uyarılabilirliği baskılanabilir. Bu metodla hafif- orta güçsüzlüğü olan hastalarda motor fonksiyonların iyileştirildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (27).

Derin Beyin Stimülasyonu

Derin beyin stimülasyonunda (DBS) nöroplastisiteyi arttırmak ve davranışsal değişiklikler kazanmak için elektriksel stimülasyonu kullanılır. Frekans, yoğunluk ve darbe genişliği gibi parametreler programlanabilir ve optimize edilebilir. DBS'nin etkisiyle ilgili iki farklı hipotez bulunmaktadır. İlki uyarılan alanda inhibisyon yoluyla fonksiyonel bir lezyon oluşturulmasıdır. Diğeri ise uyarılan alanla ilişkili nöronal ağın aktive olması ve patolojik ağ aktivitesinin yeniden düzenlenmesidir (28).

İnvaziv beyin stimülasyonunun diğer formları ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Aktivite-bağımlı stimülasyon plastisiteyi indüklemek için umut vadeden yeni bir modalitedir.

Beden eğitimi ve egzersiz

Beyin veya spinal kord hasarına bağlı motor defisitte fonksiyonel gelişmeye katkıda bulunan birçok fiziksel rehabilitasyon metodu rapor edilmiştir. Üst ekstremite için kısıtlama terapisi, vücut ağırlığı destekli yürüme bandı eğitimi, robotik cihazlar, davranış şekillendirme, bilateral kol çalışması, görev odaklı terapi, inmeyi takiben iyileşmeyi destekleyen rehabilitasyon yöntemlerine örnek olarak verilebilir.

Bazı durumlarda nörogörüntüleme yöntemleri, tedavi edici etkilerin mekanizmasına yönelik bilgiler sağlayabilir. Örneğin üst extremite için kısıtlama terapisinde fonksiyonel manyetik rezonans inceleme (fMRI) ile ele ait motor korteks haritalamasında genişleme saptanmış (29) ve sensorimotor gri maddede bilateral artış izlenmiştir (30). Robotik cihazların kullanımı veya yürüyüş bandı lokomotor eğitimi gibi daha kompleks yöntemlerle, konvansiyonel görev odaklı ve güçlendirme egzersizlerine kıyasla fMRI'da önemli bir gelişme saptanmamıştır.

Nöroplastisitenin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Değerlendirilmesi

Nöroplastik değişiklikler gelişirken önemli bir zorluk, nöroplastisitenin seçilmiş bir beyin bölgesine nasıl yönlendirilebileceğidir. Lokalize beyin bölgelerindeki aktivite değişimlerinin gerçek zamanlı olarak izlenmesi ile nöroplastisitenin hedefinin seçilmesi mümkün olabilir. Nörogörüntülemedeki gelişmelerle fMRI, bölgesel beyin aktivitesi hesaplamaları yapabilmektedir (31). Bu metod bölgesel beyin aktivasyonunun gerçek zamanlı ölçümlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır (32). Çekim esnasında hızlı geribildirimler ile, yapılan müdahalelerle ilgili beyin bölgesindeki değişiklikler değerlendirilebilir. Uzun dönemde hedef, semptomla en çok ilişkili nöral devreyi belirleyip, beyin aktivitesinin modüle etmek ve sonuçları iyileştirmektir.

Özetle nöronal plastisite, normal yaşlanma ve sağlıklı bireylerde olduğu gibi geniş bir spektrumdaki beyin hastalıklarında da önemli bir fonksiyonel ve iyileştirici rol oynar. Plastisite ölçümleri hastalık patogenezinin anlaşılması, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve tedavi etkisinin değerlendirilmesine imkan verir. Nöroplastisite çoğu olguda rehabilite edici eylemlerin başlanma zamanına duyarlıdır, doğrudan yapılan egzersize bağımlıdır ve çevresel faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Motivasyon ve dikkat plastisite için önemli düzenleyicilerdir. Beceri eğitimi nöroplastisiteyi etkileyerek hastanın günlük yaşamdaki davranışları ve hareketlerini iyileştirebilir ve bu fonksiyonel kazanımların sürdürülmesi için çoğu zaman terapinin sürdürülmesi gerekir.

Nöroloji yoğun bakımda rehabilitasyon

Nöroloji yoğun bakım hastalarında fizyoterapi erken dönemde nöroplastisiteyi destekleyecek yöntemlere odaklanmalıdır.

Etkili bir rehabilitasyon için, terapi programının her hastanın ihtiyaçlarına göre yapılandırılması ve mümkün olan en kısa sürede başlanması gerekmektedir. Nöroloji yoğun bakımda takip edilen hastaların rehabilitasyonundaki temel hedefler şöyle sıralanabilir; trakeobronşiyal sekresyonların temizlenmesi, atelektazinin önlenmesi ve tedavisi, ventilasyonun optimal düzeye çıkarılması, havayolu direnci ve solunum iş yükünün azaltılması, weaning, beslenmenin değerlendirilmesi ve planlanması, aspirasyonun önlenmesi, erken mobilizasyon, nöral iyileşmenin desteklenmesi, kontraktür ve deformitelerin önlenmesi, kognisyon ve fonksiyonelliğin düzeltilmesi, kas-iskelet ağrılarının ve nöropatik ağrının kontrolü, dekübit ülserlerinin önlenmesi ve tedavisi, venöz tromboembolizm engellenmesi olarak sıralanabilir.

Solunum fizyoterapisi

Nörolojik hastalıkların solunum sistemi üzerine etkileri, lezyonun lokalizasyonu, şiddeti ve progresyonuna bağlı olarak ortaya çıkar. Solunum hızı, derinliği ve paterninde değişiklik oluşturarak ventilasyona etki edebilir. İntrakranial basınç artışına neden olan durumlarda solunumun sürdürülmesi zolaşabilir. Alt kranial sinirlerin etkilendiği durumlarda havayolunun korunması tehlikeye girebilir ve farenks refleksi kaybı aspirasyon riski oluşturabilir. Spinal kord veya periferik sinirleri ilgilendiren hastalıklarda solunum kaslarının etkilenmesiyle solunum yetmezliği gelişebilir. Öksürmenin zayıflamasıyla sekresyonların temizlenmesi zorlaşır. Tüm bu faktörler atelektazi, sekresyon birikimi, solunum iş yükünde artma ve pnömoni ile sonuçlanabilir.

Teröpatik vücut pozisyonlaması ve mobilizasyon, ventilasyon-perfüzyon oranını düzenleyerek kollabe alveollerin açılmasını sağlayabilir. İnsentif spirometre, manüel veya ventilatör destekli hiperinflasyon teknikleri ve non-invaziv ventilasyon da kollabe alanların yeniden ekspansiyonuna yardımcı olan yöntemlerdir.

Ağrısı olan hastalarda analjeziklerin kullanımı, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu, hava yollarının mukus tıkaçlarından temizlenmesi ve atelektatik segmentlerin ekspansiyonu için yapılabilecek girişimler arasında bulunmaktadır.

Nöroloji yoğun bakımda özelikle uzun süre sırt üstü yatan entübe hastalarda pozisyona bağlı olarak akciğerlerin alt arka bölümlerinde pleural boşluk ve alveoler alanda sekresyonlar birikir. Bu bölümlerde konsolidasyon ve atelektaziler olabilir. Hastanın supin pozisyondan pron pozisyona çevrilmesi, bu bölümleri, içindeki inflamatuar ya da seröz materyalin yer çekimi etkisiyle bronşlara doğru yer değiştirmesi ve daha kolay temizlenebilir hale gelmesini sağlar, böylece hasta daha iyi ventile edilebilir. Bu basit ve güvenli bir manevradır. Özellikle akut respiratuar distres sendromu gelişen hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Hasta pron pozisyona getirildiğinde azalmış ventilasyon/perfüzyon oranı yükselir. Pron pozisyon atelektazileri azaltır, plöral basıncı farklı akciğer alanlarında homojenize eder, akciğer hacmini artırır, ventilatör ilşikili alveoler hasarı azaltır. Pron pozisyonda iken sağ kalbe dönen kan miktarı da artar ve pozisyonun pulmoner kan akımına da katkısı olabilir.

Nöroloji yoğun bakımda yatan hastalarda normal mukosilier klirensin kaybedilmemesi için sedatif ve paralitik ajanların mümkün olduğunca az kullanılması, oksijen desteği alan hastalarda inspire edilen havanın ısıtılıp-nemlendirilmesi ve sık pozisyon değişikliği yapılması gerekir. Kıvamlı, yapışkan sekresyonların çıkarılması için göğüs duvarına perküsyon, vibrasyon, göğüs kafesi kompresyonu gibi manüel yöntemlerin yanı sıra mekanik vibratör, yüksek frekanslı göğüs duvarı osilasyonu sağlayan cihazlar ile osilasyon ve pozitif ekspiratuar basınç sağlayan cihazlar kullanılabilir. Bilinci açık hastalarda derin solunum ve zorlu ekspiratuar tekniklerle (huflama ve öksürme) etkili solunumsal güç elde edilerek sekresyonların temizlenmesi sağlanabilir. ACBT (active cycle of breathing technique) ve otojenik drenaj (OD) teknikleri kooperasyonu yeterli ve uyumlu hastalarda kullanılabilir. ACBT tekniği solunum kontrolü, torasik ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspiratuar tekniklerin döngüsel şekilde uygulanması esasına dayanır. Döngülerin süresi ve sayısı hastanın tolerans ve ihtiyacına göre planlanır. OD düşük, orta ve yüksek volümlü soluma yapılan 3 fazdan oluşur. Sekresyonların atılması için yüksek ekspiratuvar akım hızı üretmeye odaklıdır, bu nedenle güçlü ve iyi kontrol edilebilen ekspiratuar kas gücü gerektirir.

Öksürmenin desteklenmesi için manuel ve cihaz destekli tekniklerden faydalanılabilir. Nefes tutma tekniği (nefes vermeden arka arkaya inspiryum yaptırılır) ve manuel olarak desteklenmiş öksürük (ekshalasyon sırasında karın veya lateral göğüs kafesinden itme uygulanır) gibi metodlar yetersiz kaldığında mekanik üfleme-içine çekme (*insufflation-exsufflation*) cihazları bu amaçla kullanılabilir.

İnspiratuar kasların kapasitesi inspiratuar kas egzersizleri ve eğitimi ile arttırılabilir. İnspirasyon kası egzersizleri inspiratuar tetik cihazı yardımıyla veya izokapnik hiperpne metoduyla uygulanabilir. Tetik cihazı önceden ayarlanmış bir inspiratuar direnç değerine ulaşmadan hastanın tam nefes almasına engel olan bir mekanizmaya sahiptir. İzokapnik hiperpnede ise hasta yeniden soluma balonu içine hızlı ve derin soluklar alır. Sistematik bir derlemede inspiratuar kas egzersizlerinin yoğun bakım hastalarında inspiratuar kas gücünü arttırarak weaning başarısını yükselttiği gösterilmiştir (33). Ventilatörden yeni ayrılmış hastalarda da inspiratuar kas gücünde artışla birlikte yaşam kalitesinde artış görülmektedir (34).

Mekanik ventilatörden ayrılabilmiş hastalarda ekstübasyon, mekanik ventilatör ihtiyacına neden olan durum ortadan kalkar kalmaz dikkatli bir değerlendirme ile planlanmalıdır. Nöroloji yoğun bakım hastalarında hava yolunu koruyucu reflekslerin bozulması, öksürmenin yokluğu, sekresyonlar, nöromusküler zayıflık, bilinç durumunda bozukluk, respiratuar mekaniklerde bozulma gibi nedenlerle ekstübasyon başarısızlığıyla karşılaşılabilir. Teröpatik pozisyonlama, havayolu sekresyonlarının klirens teknikleri, solunum ve iskelet kaslarının güçlendirilmesi ve ağrı yönetimi gibi fizyoterapi yöntemleri ile ventilatörden ayırma süreci desteklenmelidir.

Erken Mobilizasyon

Tüm genel yoğun bakım ünitelerinde immobilizasyon oranı yaklaşık %25-50 arasındadır ve yoğun bakımlarda gelişen kas güçsüzlüğü için önemli bir etkendir (35,36). Yoğun bakımdaki immobilizasyon, uzun dönem sağkalım, fiziksel fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine etkili en önemli değiştirilebilir risk faktörlerinden biridir. Nörolojik kritik hastalarda bu durum çok daha aşikardır. Ancak, nörolojik hastalardaki yüksek düşme riski, dış uyaranlara aşırı duyarlılık ve bilinç bozukluğu ilk 72 saatteki erken mobilizasyonu daha zor hale getirmektedir. Bununla birlikte beyin hasarı olan hastalarda bozulmuş otoregülasyon, baş pozisyonu, kan basıncı ve intrakranial basınçtaki değişikliklerle erken mobilizasyon bazı durumlarda serebral perfüzyonun bozulması riski de taşıyabileceği akılda tutulmalıdır. Yine de çoğu nöroyoğun bakım hastasında erken mobilizasyon, nöral plastisite ve adaptif nöronal reorganizasyonun dar aralığını kaçırmamak için gerekli olabilir (37). Mekanik ventilatörde takip edilen 637 nörolojik hasta ile yapılmış bir çalışmada erken mobilizasyonun yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, hastanede kalış süresi ve ventilatörde kalış sürelerini azalttığını ortaya koymuştur (38).

Mobilizasyona programı yapılmadan önce altta yatan hastalığın özellikleri, ventilasyon durumu, ağrı, drenlerin varlığı, mobilizasyona engel teşkil eden durumlar dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Genel yoğun bakım hastalarında mobilizasyon kontrendikasyonları ve erken sonlandırma kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler nörolojik hastalarda da geçerlidir. Kontrendikasyonlar arasında hemodinamik instabilite, ağır hipoksi-yüksek PEEP ihtiyacı, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü, ciddi aritmiler, spinal instabilite, intrakranial basınç artışı, aktif kanama, tedavi edilmemiş derin ven trombozu, kontrolsüz nöbetler, ileri bilinç bozukluğu (RASS skorunun -4,-5,3,4), sedasyonun devam etmesi sayılabilir. Mobilizasyon sırasında oksijen desteğine rağmen saturasyonun 88%'ün altında seyretmesi, hipotansiyon, ciddi taşikardi-kalp ritminde bozulma, solunum paterninde bozulma, dispne-takipne (bazal değerden 20/dk fazla artma), göğüs ağrısı, aşırı yorgunluk gelişmesi durumunda mobilizasyon sonlandırılmalıdır (39,40).

Stabil ve mobilizasyona uygun hastalarda mobilizasyon süreci, yatak başının yükseltilmesinden başlayarak yatak içinde oturur pozisyona gelme, yatak içi aktif ve pasif hareketler, aktif-pasif hareket açıklığı egzersizleri, güçlendirme-direnç egzersizleri, elektrik stimülasyonu, hareketli sedyeler (*tilt table*), tekerlekli sandalye ve yürüteç gibi yardımcı cihazların kullanımıyla hastanın klinik durumu, toleransı ve ihtiyaçlarına göre yapılandırılır ve ilerletilir.

Spastisite

Spastisite üst motor nöron hasarının bir bulgusu olarak ortaya çıkar. Tedavi yaklaşımları arasında fizik tedavi, iş-uğraş terapisi, ortezler ve yardımcı cihazlar, farmakolojik tedaviler, ortopedik cerrahi ve nöroşirurjik girişimler bulunur.

Germe egzersizleri ile kas-tendon ünitesinin viskoelastik özelliğini ve uzayabilirliliğini arttırmak amaçlanır. Germe egzersizlerinin yanı sıra fonksiyonel kapasiteyi arttırmak amacıyla güçlendirme egzersizleri de kullanılır. Ek olarak hidroterapi, kriyoterapi,

termoterapi, titreşimli uyaranlar ve robotlar kasların gevşetilmesi ve spastisite yoğunluğunun azaltılması için kullanılır.

Ortezler sıklıkla fizyoterapi seanslarında kullanılır. Tespitlemenin amacı spastisite ve ağrının azaltılması, fonksiyonun iyileştirilmesi, deformite ve kontraktür gelişminin önlenmesidir.

TENS (Transkutanöz Elektriksel Nöral Stimülasyon) spastik bölgeye, spinal dermatoma veya peroneal sinire elektrik stimülasyonunun uygulandığı bir fizik tedavi yöntemidir. Antagonist kaslarda spastisitede azalma sağlar.

Spastisite tedavisinde kullanılan farmakolojik tedaviler arasında benzodiazepinler, gabapentin, baklofen, tizanidin, dantrolen, botulinum toksin uygulamaları ve intratekal baklofen pompası yerleştirilmesi bulunmaktadır.

İnme Rehabilitasyonu

Son yıllarda reperfüzyon tedavisindeki gelişmelere rağmen inme hastalarının büyük çoğunluğu hayatlarını etkileyen bir defisitle yaşamaya devam etmektedir. Bu nedenle nörorehabilitasyon inme hastalarında tedavinin önemli bir parçasını oluşturur. İdeal olarak doktor, terapist, hemşire, hasta ve yakınlarını içeren multidisipliner bir takımla yürütülmelidir. Merkezler arasında terapi tipi, süresi ve yoğunluğu açısından büyük farklılıklar söz konusudur.

İnme sonrası iyileşme düzeyinin tahmini, önemli olduğu kadar da zordur. Lezyon lokalizasyonu, kortiko-spinal traktın bütünlüğü, kortikal ve subkortikal bağlantıların durumu sonucu belirlemektedir. Diffüzyon tensor görüntüleme ve traktografi ile kortikospianl liflerin görüntülenmesi, iyileşme düzeyinin öngörülebilmesi ve uygun rehabilitasyon yönteminin seçilmesinde yardımcı olabilir (41). Kuvvet kaybının iyileşme düzeyinin daha doğru bir tahmini için klinik değerlendirme, TMS ve traktografinin birlikte kullanıldığı multimodal algoritmalar da geliştirilmiştir (42).

Rehabilitasyondaki bir diğer önemli nokta da ne zaman başlanacağı ve ne sıklıkta yapılması gerektiğidir. Ancak bu konuda kesin bir görüş bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan inme çalışmalarında sonuç üzerine etki gösteren tekrar sayısı yüzlerle ifade edilmektedir (43). Daha fazla lokomotor eğitim veya evde fizik tedavi almış hastaların fiziksel fonksiyonel kapasiteleri daha az terapi seansı alan hastalara kıyasla dahi iyi olmaktadır. Daha uzun terapi süresinin orta düzeyde bir ekstra katkı sağladığı görülmüştür (44).

Rehabilitasyona başlama zamanıyla ilgili geniş, randomize, çok merkezli bir çalışmada çok erken mobilizasyonun (inmeden yaklaşık 18 saat sonra), erken mobilizasyona (ilk 24 saat) göre daha kötü sonuçlara yol açtığı görülmüştür. Aynı çalışmada daha kısa süreli ama sık mobilizasyon seanslarının daha iyi sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (45). Zaman ve doz arasında da bir ilişki olduğu düşünülmektedir. İlk saatler-günlerde fazla terapi yapmanın iyileşmeyi yavaşlatabileceği, erken mobilizasyondaki ilk aşama olan başın yükseltilmesinin, iskemik inmenin ilk 24 saati içinde serebral kan akımını azaltarak etkilenmiş hemisferde serebral perfüzyonun bozulmasına neden olabileceği akılda tutulmalıdır (46, 47).

Hayvan çalışmalarında en iyi davranışsal iyileşmenin ilk 3 ay içinde ortaya çıktığı ve zamanla etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir. Kronik dönemde bu durum daha da belirginleşiyor ve bir hareket 9000'den az tekrar edildiğinde fark yaratmıyor gibi gözükmektedir. Dolayısıyla akut-subakut dönemdeki kritik zaman penceresi içinde doğrusal bir doz-yanıt ilişkisi olduğu düşünülmektedir (48).

Motor rehabilitasyon

Motor iyileşme çok yönlü bir süreçtir. İnmeyi takiben saatler veya haftalar içinde lokal ödemin azalması, iskemik penumbranın reperfüzyonu, infarkttan uzak metabolik olarak baskılanmış beyin bölgelerindeki düzelmenin sonucu olarak doğal iyileşme başlar (49,50). Doğal iyileşme pasif bir süreçtir. Motor iyileşme aynı zamanda hasarlı bölgenin içinde veya çevresindeki beyin dokusunun reorganizasyonu ile de ortaya çıkabilir. Bu aktif bir süreçtir ve daha fazla zaman alır. Geç beyin reorganizasyonunun altında yatan mekanizma dentritlerdeki sinaps sayısında ve konsantrasyonundaki artış ve latent nöral ağların aktif hale geçmesidir (51,52).

Son dönemde kortikal reorganizasyon ve plastisite için önemli olan iki faktör üzerinde durulmaktadır. Bunlar görev-spesifik aktivite ve tekrardır (50,53). Motor iyileşmedeki diğer önemli noktalar ise yapılan aktivitenin emosyonel etkisi, taktil ve görsel uyaranların kullanımı, egzersiz seansları arasında ve içinde görevin değişmesi ve öğrenilen yeni motor becerilerin pekiştirilmesinde uykunun rolüdür.

Rehabilitasyon, inme hastalarında motor defisitleri azaltmak için akut, subakut ve kronik dönemde esastır. Bu amaçla özellikle yoğun, çok tekrarlı ve görev odaklı hareketler önem kazanmaktadır. Bu şekilde yapılan egzersizler inmeye bağlı paralizisi olan hastalarda kas gücü, hareketin doğruluğu ve fonksiyonelliği arttırmaktadır (54,55).

Motor korteks yeniden modellenmesi için aktif, spesifik ve tekrarlayıcı egzersizler gerekir, bu egzersizlere hastanın aktif katılımı gerekecektir. Bu nedenle medikal komplikasyonların, ağrı ve depresyonun yönetimi de çok önemlidir. Nöroloji yoğun bakımda aktif ve sofistike yöntemlerle motor rehabilitasyon yapılması mümkün değildir. Ancak nöroyoğun bakımcının aşağıda anlatılan yöntemlerden haberdar olması, kendi kliniğinin dinamiklerini hastalarının bunlara en erken ve etkin şekilde ulaşmasını sağlayacak şekilde değiştirmeye çabalaması gerekir. Aktif, hasta işbirliği gerektiren yöntemlerin kullanılamadığ nöroyoğun bakım hastalarında pasif egzersiz ve uygulamaların erkenden başlatılması uzun dönemde fonksiyonelliğin kazanılması açısından çok önemli ve gereklidir.

Kısıtlayıcı-zorunlu hareket terapisi (Constraint-induced movement therapy -CIMT)

Bu terapi yönteminde uyanık olunan sürenin %90'ında sağlam el bir cihaz ya da bağ ile bağlanarak paretik el kullanmaya zorlanır. Şekillendirme (shaping) metodu ile kombine edilerek verilen görevler gittikçe zorlaştırılır. CIMT uygulamasının altında yatan mantık etkilenen taraftaki 'öğrenilmiş kullanmama' davranışının paretik extremiteyi kullanmaya zorlayarak geri döndürülmesini sağlamaktır. CIMT'nin erken inme rehabilitasyonunda faydalı olduğuna dair kanıt yoktur. Randomize bir çalışmada inmeden 2 hafta sonra hastalara 2 hafta süreyle günde 3 saat eşit yoğunlukta CIMT ve geleneksel terapi uygulanmış ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (56). CIMT hastanın bakımından sorumlu personel açısından yoğun ve maliyetlidir. Önemli ölçüde hastanın motivasyonunu gerektirir.

Yürüme eğitimi

Kompansatuar metodda, güçlü bacak zayıf tarafı kompanse etmek için kullanılır ve zayıf bacak stabilizasyon için bir ortezle desteklenir. Sonuçları iyi dokumente edilmiş bir yaklaşımdır (57). Nörofasilatuar metodda (bobath, brunnstrom ve proprioseptif nöromüsküler fasilitasyon) ise kaybolan motor becerilerin kazanılması hedeflenir. Bu amaçla istenen hareket paternleri fasilite edilirken istenmeyenler inhibe edilmeye çalışılır. Ancak yapılan araştırmalarda bu yaklaşımlarla günlük yaşam ve yürüme performanslarında anlamlı gelişme izlenmemiştir. Daha yeni yaklaşımlardan fonksiyonel elektriksel stimülasyon, yürümeyi düzeltmek için zayıf kas gücünü desteklemek ve yapay stimülasyonla bozulan

kontrolü sağlamak için kullanılmaktadır. Bu amaçla sinirler ve kas-sinir kavşağına elektrik akımı verilir (58).

Vücut ağırlığı destekli yürüme bandı eğitimi ise ilk kez Finch and Barbeau tarafından beyin damar hastalığı sonrası yürüme restorasyonu için tanımlanmıştır (59). İnme hastalarında vücut ağırlık desteği ile yürüyüş bandında koordineli adımlama çalışmaları yapılanlarda konvansiyonel terapiye kıyasla yürümede daha kısa sürede düzelme olduğu gösterilmiştir (59,60).

Robot teknolojileri

Robotik sistemler yoğun, görev odaklı motor rehabilitasyon için uygun bir alternatiftir. Yorgunluk oluşmadan uzun süreli yoğun ve tutarlı egzersiz yapılmasına katkı sağlar. Ayarlanabilir farklı fonksiyonel modlara ve terapi ile paralel olarak bir dizi davranışın ölçülüp kaydedilmesine imkan tanır (61).

Fonksiyonel elektriksel stimülasyon

Fonksiyonel elektriksel stimülasyon (FES) ile kısa ve koordineli elektriksel uyarılarla, zayıf kaslar fonksiyonel hareketi kolaylaştırmak için uyarılır. Kasların güçlendirilmesi ve spastisitenin düzeltilmesi amacıyla da kullanılır. Alt motor nöron hastalıklarında kullanışlı değildir. Fonksiyonel fayda alt ekstremitelerde daha belirgindir. 24 inme hastasıyla yapılan bir çalışmada 8 haftalık alt extremite FES uygulaması ile yürüme hızında %34 artış ve simetrisinde iyileşme rapor edilmiştir.Üst extremite için de FES uygulamaları yapılmaktadır ve çalışmalarda el ve parmakların aktif hareketinde değişken derecelerde iyileşme elde edilmiştir (62).

Transkranial manyetik stimülasyon

TMS manyetik alan kullanarak beyindeki elektriksel iletimleri non-invaziv ve geri dönüşlü olarak bozar. TMS'nin beyinde sanal lezyonlar oluşturduğu düşünülmektedir. Repetitif TMS frekansına bağlı olarak 15 dk'ya kadar daha uzun süreli bir etki sağlar. Yüksek frekanslarda (10Hz) kortikal eksitabiliteyi birkaç dakikalığına arttırır. TMS inme hastalarında iyi tolere edilir ve güvenli görünmektedir. Sağlam hemisfer motor korteksinin TMS ile uyarılmasıyla motor hareketlerde gelişme kaydedilir. Bu kontrlateral motor alanlardaki inhibitör etkisinin kalkmasına bağlıdır. Bilinen büyük yan etkisi yoktur (63).

Multisensorial Stimülasyon

Kortikal lezyonlar, kortikal ve subkortikal bağlantıları bozar ve stimulusların simültane ve otomatik işlenme kapasitesini azaltır. Son dönemdeki veriler kayıp fonksiyonların yeniden öğrenilmesi ve kompanzasyonda multisensorial stimülasyonun faydalı olduğunu göstermektedir. Motor, kognitif ve somatosensorial rehabilitasyon için multisensorial yaklaşımlar arasında mental eğitim, sanal gerçeklik ile çalışma ve müzik ile rehabilitasyon yer almaktadır.

Disfaji

Disfaji, inmenin sık rastlanan bir komplikasyonudur ve başvuruda disfaji varlığı kötü sonuç için bağımsız risk faktörüdür. Nöroloji yoğun bakım hastalarında sıktır. Dehidratasyon, malnutrisyon ve aspirasyon pnömonisi gibi majör sorunlara yol açabilir. Aspirasyon pnömonisi disfajinin en ciddi komplikasyonudur ve inme hastalarının yaklaşık yarısında ilk yıl içinde görülmektedir. %40-70 kadarı sessiz aspirasyonlardır. Disfaji akut inmenin sıklıkla geri döndürülebilir bir komplikasyonudur. Bu nedenle farkında olmak ve etkin tedavi yaklaşımları önem kazanmaktadır.

Rehabilitasyon programından önce tarama testleri ve detaylı muayene ile disfajinin özellikleri belirlenmelidir. İnme hastalarında sıklıkla yutmanın farengeal fazı etkilenmiştir ve beslenme sırasında veya sonrasında kısık, ıslak, boğuk ses zayıf öksürme, boğazı temizleme ihtiyacı gibi aspirasyon bulguları izlenebilir. Daha nadiren oral fazın bozulmasına bağlı oral rezidü, salya akması, dudak kapatma, çiğneme ve dil hareketlerinde zorluk gözlemlenebilir. Hangi fazın ve yapıların etkilendiğinin belirlenmesi tedavinin özelleşmesine olanak sağlayacaktır. Bu değerlendirmeye ek olarak kılavuzlar enstrümental değerlendirmenin de yapılmasını önermektedir (64). Videofloroskopi (VFS), modifiye baryum radyografi, fleksible fiberobtik endoskopi gibi metodlarla yutma bozukluğunun şiddeti, mekanizması ve gıda türü ve pozisyonla yutmanın ilişkisi değerlendirilebilir. Ancak özel ekipman ve eğitimli personel gerektirdiğinden uygulanması kolay olmayabilir. Nöroloji yoğun bakım hastalarında FEES etkin ve hızlı bir ileri disfaji değerlendirmesi sağlayabilir.

Disfaji komplikasyonlarını önlemeye yönelik pasif bir rehabilitasyon programı tüm hastalara uygulanabilir. Bu program içinde bilgilendirme, eğitim, oral hijyen uygulamaları, beslenme yolu modifikasyonu ve nutrisyonel destek bulunmalıdır (65). Nutrisyon kılavuzları akut dönemde kısa süreli beslenme için nazogastrik sonda kullanımını, 28 günden uzun sürecek uzun dönem beslenme içinse perkutan endoskopik gastrostomi kullanımını önermektedir (64).

Nöroloji yoğun bakım hastası iletişim kurulamıyorsa, bilinç kapalıysa yutma değerlendirmesine giremez ve kompanzatuar bir yöntem olan tüple beslenmeye geçilir. Hastanın kliniği düzeldikçe, yutma değerlendirmesi önce yatak başı testlerle, sonra da ileri yöntemlerle (VFS, FEES) mutlaka değerlendirilmeli, rehabilitasyonun şekline bundan sonra karar verilmelidir.

Oral beslenen hastalar mümkün olduğunca oturur pozisyonda olmalıdırlar. Oral duyusal stimülasyon metodları (soğuk, taktil, basınç) disfaji rehabilitasyonunda kullanılabilecek ilk basamak yöntemlerdendir. Baş, boyun, postür düzeltme egzersizleri oral alım için doğru pozisyonun sağlanması açısından faydalı olabilir. Orofaringeal güçlendirme, dirence karşı çene germe egzersizleri, solunum egzersizleri ve ekspiratuar kas güçlendirme egzersizleri de disfajide etkili olabilen rehabilitasyon metodlarıdır (65).

Yutma manevraları, yutma fonksiyonunu geliştirmek, güvenli ve fonksiyonel bir yutma sağlamak için uygulanan davranışsal müdahalelerdir. Yutma sırasında etki eden kompanzatuar manevralardır. Masako ve Mandelson manevraları disfaji hastalarının tedavisinde çalışılmıştır ve önerilmektedir (66,67).

Elektriksel stimülasyon sıklıkla palatal, anterior plikalar, farenks, suprahyoid ve infrahyoid kaslar ve mastikatör kaslara uygulanır. Etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde yutma fizyolojisi ve nutrisyonel durum üzerine kısa süreli kombinasyon tedavilerinde orta düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir (68). Akapunktur, masaj ve ilaç tedavilerinin disfajide yararlı olduğunu gösteren net kanıtlar bulunmamaktadır.

Konuşma ve dil terapisi

Nöroloji yoğun bakımda yatan bir hastada uygulanması mümkün değildir, ancak afazik inme hastalarında klasik bir rehabilitasyon modalitesi olduğu için burada yer verilmiştir.

Beyindeki dil organizasyonu kortikal yapılar ve beyaz madde traktusları ile ilintilidir. Afazi veya disfazi dil alanları ile bağlantılı kortikal lezyonlar ve /veya beyaz madde traktuslarında hasara bağlı olarak ortaya çıkar. Kelimeler ve cümlelerin söylenmesi veya tonlanmasını ayırt etmeksizin ses üretimi için bihemisferik bir ağ bulunmaktadır. Şarkı söylerken kelimeler ve melodi iç içe geçmiştir. Bu da bazı afazik hastaların bir yazı içeriğini konuşamazken aynı içeriği şarkı olarak söyleyebilmelerini açıklayabilir. Afazik hastalar şarkı söylerken konuşmaya oranla daha fazla kelimeyi hatırlar ve tekrar edebilirler (69). İnme ve travma sonrası tutuk afazisi olan

hastalarda vokal egzersizler ve şarkı söyleme çalışmalarından sonra konuşmanın daha doğal ve anlaşılır olduğu izlenmiştir (70). İntensiv melodik intonasyon terapisi ve kısıtlama kaynaklı afazi terapisi (CIAT) uygulanabilecek terapi metodlarıdır.

Kognitif rehabilitasyon

İnme hastalarında kognitif bozukluk sıklıkla görülmektedir. Sistematik bir derleme ve meta-analizde inme sonrası 1,5 yıl içinde kognitif bozukluk prevelansı %53,4 olarak tanımlanmıştır (71). Kognisyon birden fazla alanı içerir. Bunlar dikkat, hafıza, vizyospasiyal beceri, verbal enformasyon, yürütücü işlev ve dildir. İnme sonrası kognitif bozukluğu olan hastalarda bir veya daha fazla kognitif alanda bozukluk olabilir ve inme, dikkat ve yürütücü işlevlerde hafıza üzerinde yaptığından daha ağır bozulmaya neden olma eğilimindedir (72).

Kognitif rehabilitasyon, kompanzatuar, eğitim ve düzeltici müdahaleleri içerir. Kompanzatuar müdahaleler, hastaların dış ortama adapte olması ve yardımcı cihaz kullanım becerilerini geliştirmeyi içerir. Düzeltici müdahaleler, bozulmuş fonksiyonların düzeltilmesi için alana spesifik müdahaleler ve genel kognitif iyileşme için yapılan müdahaleleri içerir. Genel kognitif rehabilitasyon farmakolojik ve non-farmakolojik müdahaleleri içerir.

Onaylanmış bir farmakolojik tedavi yöntemi bulunmamaktadır ancak fayda potansiyeli olan bazı ajanlar kullanılmaktadır. Donepezil gibi antikolinerjik ajanlar inme sonrası kognitif kayıpta faydalı olabilmektedir ve AHA/ASA tarafından kullanımı önerilmektedir (73).

Antihipertansif tedavilerin faydalı olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (74). Essitalopram umut vadeden tedavilerden biri olarak görülmektedir ve bir çalışmada global kognitif fonksiyonları, özellikle sözel ve görsel hafızayı iyileştirdiği gösterilmiştir (75).

Nonfarmakolojik tedaviler arasında, konvansiyonel kognitif terapi, bilgisayar yardımlı kognitif eğitim, aerobik egzersiz, müzik terapisi, sanal gerçeklik ve non-invaziv beyin stimülasyonu bulunmaktadır.

Bilgisayar yardımlı kognitif rehabilitasyon son dönemde ilgi çeken müdahalelerden biri olmakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda hafızada kısıtlı bir etki sağladığı, kognitif fonksiyonlarda ise etkisi olmadığı gösterilmiştir (76).

Non-invaziv beyin stimülasyonu (transkranial direkt akım stimülasyonu ve transkranial manyetik stimülasyon) spesifik beyin bölgelerini ve bağlantılarının uyarılabilirliğini değiştirerek sensorimotor ve kognitif becerilere etki edebilir. İnme sonrası dil fonksiyonunu geliştirdiği gösterilmiştir (77,78). 10 Hz rTMS ile inme sonrası kognitif bozuklukta iyileşme gösterilmiştir (79). rTMS'nin inme sonrası ihmal sendromlarının rehabilitasyonunda da etkili olduğu gösterilmiştir (80).

Guillain-Barre Sendromu

Guillain-Barre Sendromu (GBS) hastalarının yaklaşık %30'u mekanik ventilatör ile nöroyoğun bakımlarda takip gerektirmektedir (81,82). GBS'deki solunum kas güçsüzlüğü hastalarda havayolu korunmasının kaybı, etkin olmayan öksürme ve pulmoner komplikasyonlara neden olmaktadır. Bulber palsi ve disotonomi de sekresyonların temizlenmesinde zorluğa yol açarak akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği riskini arttırır. Perküsyon, solunum egzersizleri ve inspiratuar direnç çalışmaları solunum sekresyonlarının temizlenmesine ve solunum iş yükünün azalmasına yardımcı olabilir. Rehabilitasyon sırasında hastalar respiratuar distress bulguları açısından yakından takip edilmelidir. Kranial sinir tutulumu olan hastalar aspirasyon riskine daha açıktır ve yakın gözlem gerektirir.

Erken rehabilitasyon medikal stabilite ve uzun dönem komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olur. Rehabilitasyona akut fazda izometrik, izotonik ve izokinetik güçlendirme egzersizleri ve manüel ve progresif direnç egzersizleri ile başlanarak kas kısalması ve eklem kontraktürlerinin önüne geçilmeye çalışılır.

Uzun süre immobilizasyon kan hacminde azalma ve postural hipotansiyona neden olabilir. Bu hastalarda hareketli sedye (tilt table) kullanılması yardımcı olabilir.

Kilo kaybı ve duyu kaybı olan hastalarda uygun yatak içi pozisyonlama ve postur değişiklikleri periferik sinir basısı ve dekübit ülser gelişiminden kaçınmak için önem taşımaktadır.

GBS hastalarının yaklaşık %36'sı güçsüzlük gelişiminden 2 hafta önce başlayan ağrı tariflemektedir. Hastaların yaklaşık %66'sı akut fazda ve %38'i bir yıl sonrasında ağrıdan yakınmaktadırlar (83). Sedatif ajanların kullanımından önce rutin ağrı tedavisi için kullanılan farmakolojik ajanlar (opiyatlar, gabapentin, karbamazepin ve non-steroid antiinflamatuar ilaçlar-NSAİİ) ve masaj, relaksasyon gibi fiziksel müdahaleler denenmelidir.

Yorgunluk da GBS hastalarında sık rastlanan bir problemdir. Fizyoterapistler güçlendirme, aerobik ve fonksiyonel egzersizlerle hastaların yorgunluğunu azaltmaya yardımcı olabilirler. Amantadin ve modafinil gibi farmakolojik ajanlar, kognitif davranış terapisi ve psikolojik destek de bu hastalarda faydalı olabilir.

GBS'nin ağır seyreden formlarında disotonomi görülebilir ve hayatı tehdit eden aritmilere neden olabilir. Disotonomi için uygulanabilecek rehabilitasyon stratejileri içinde personel, hasta ve yakınlarının eğitimi ve farkındalığının sağlanması, kompresyon çoraplarının kullanımı, uygun hidrasyon, hastaya öğretilen tekniklerle baroreseptörlerin kan basıncı kontrol ve stabilizasyonunu sağlayabilmesi için uygun postür eğitimleri ve hareketli hasta yatağı (tilt table) kullanımı bulunmaktadır.

Amyotrofik Lateral Skleroz

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) için küratif bir tedavi bulunmadığından bu hastaların bağımsız ve güvenli şekilde fonksiyonel olabilmeleri ve semptomlarının yönetimi açısından rehabilitasyon önem kazanmaktadır. Bu hastalar farklı nedenlerle hastalığın değişik dönemlerinde yoğun bakımlara yatabilir.

Erken evre ALS'de alt vücut yarısındaki güçsüzlük ve tek veya iki taralı düşük ayak mobilizasyonu güçleştirir. Rehabilitasyon hedefleri yürüme, denge, motor güçlendirme, hareket açıklığı ve tonusun iyileştirilmesi ve böylece düşme riskinin azaltılıp fonksiyonelliğin devamını sağlamaktır. Ortez ve yardımcı cihaz kullanımı ile fazla enerji sarfetmenin önüne geçilmesi ve daha uzun yürüyüş mesafesi sağlanabilir. Ayak bileği-ayak ortezleri düşük ayak için kullanılabilir. El tespitleri intrensik el kaslarının güçsüzlüğünde destek olarak kullanılabilir. Yoğun bakımda yatan hastalarda düşük ayak varsa destek aparatlar kontraktürü önlemek ve ağrıyı gidermek için kullanılabilir.

Egzersiz programları içerisinde germe, hareket açıklığı, aerobik, direnç-güçlendirme ve denge egzersizleri bulunabilir. Germe ve hareket açıklığı egzersizleri ALS'nin standart rehabilitasyon programları içinde bulunurken, aerobik ve güçlendirme egzersizleri ile ilgili kılavuz önerileri bulunmamaktadır. Günde 30 dakikalık orta yoğunlukta aerobik egzersizinin fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (84). Başka bir randomize kontrollü çalışmada 6 ay süre ile orta yoğunlukta direnç egzersizleri yapılan grupta fonksiyonların anlamlı ölçüde daha iyi olduğu bulunmuştur (85). Bu çalışmalar orta yoğunluktaki egzersizlerin güvenli olabileceğini vur–

gulamaktadır. Ancak egzersiz programı uygulanan hastalarda uzun süren- aşırı yorgunluk, kas ağrısı gibi bulgular görülebilir. Bu durumda egzersiz programı yeniden düzenlenmelidir.

Orta evreye gelindiğinde artan alt extremite güçsüzlüğüne bağlı olarak mobilizasyon için yardımcı cihaz ve tekerlekli sandalye kullanımı gerekecektir.

Zaman içinde immobilite, spastisite, hareket açıklığı kaybı ve pozisyon zorlukları ve kontraktürlere bağlı kas-iskelet ağrıları gelişebilir. Alt extremite ödemi için bacak elevasyonu, masaj, kompresyon çorapları kullanılabilir. Spastisite için aralıklı hassas uygulanan kas germe egzersizleri, gece nötral pozisyonda tespitleme kullanılabilir. Ek olarak kontraktür gelişimini önlemek amacıyla dinamik splintler kullanılabilir (86).

Bazı hastalarda spastisite ve ağrı için farmakolojik tedavi gerekebilir. Ağrının tipine göre nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar veya NSAİİ kullanılabilir. Spastisite için baklofen, tizanidin, benzodiazepinler verilebilir. Ek olarak ağrı ve spastisite için germe, masaj, soğuk-sıcak uygulama, TENS, akapunktur ve ultrason kullanılabilir. Yutma güçlüğü de bu hastalarda aspirasyon ve malnutrisyona neden olan önemli bir problemdir. Aspirasyon riskini azaltmak için çiğneme zamanını uzatma, başı kaldırma, çene germe gibi kompensatuar teknikler tercih edilir. Bulber kasların tutulumuna bağlı hastalarda dizartri görülür. Hastaların iletişimini kolaylaştırmak için kompansatuar iletişim teknikleri öğretilebilir.

Spinal Kord Hasarı

Spinal kord hasarının en belirgin sonucu ekstremite paralizisidir. Ancak mesane, bağırsak, solunum-dolaşım sistemi ve cinsel fonksiyonlar gibi farklı vücut fonksiyonları da etkilenebilir. Spinal kord hasarları komplet ve inkomplet olarak tanımlanır. Sınıflama temel olarak S4/5 segmentlerinde motor ve duyunun korunmuş olup olmamasına dayanır (87).

Spinal kord hasarının akut medikal yönetimi nörolojik hasarı minimize etmek ve iyileşmeyi optimize etmek üzerine odaklıdır. Omurga stabilizasyonu önceliklidir. Bu amaçla konservatif (yatak istirahati) veya cerrahi yaklaşımda bulunulabilir. Bunun yanısıra kan basıncı kontrolü, dolaşım, solunum, mesane drenajı, barsak bakımı, beslenme, vücut sıcaklığı ve psikolojik stresin azaltılması akut dönemdeki diğer müdahalelerdir. Bu dönemde fizyoterapinin amacı solunumsal komplikasyonların tedavisi ve uzun yatak istirahatine bağlı gelişen kas-iskelet problemlerinin önlenmesidir.

Hasta medikal olarak stabil olur olmaz rehabilitasyona başlanmalıdır. Bu süre hastadan hastaya büyük değişkenlikler gösterebilir. Bu dönemde fizyoterapi, yürüme, tekerlekli sandalyeyi itme, transfer ve üst ekstremiteleri kullanma gibi motor beceriler üzerinde durulmalıdır (88). Gerçekçi hedefler belirlenip, problemlerin ortaya konması için hastaların detaylı olarak değerlendirilmesi gerekir.

Güçlendirme egzersizleri

Paraplejik bir hastada üst ekstremite güçlendirme egzersizleri ile hastanın bulunduğu yerden tekerlekli sandalyeye geçebilmesini sağlamak hedeflenir. Bu amaçla yükün uygun şekilde ve kademeli olarak arttırıldığı aşamalı bir direnç atrenman programı uygulanır. Spinal kord hasarından etkilenmiş kısmı paralitik kaslarda güçlendirme egzersizlerinin etkisi belirsizdir. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durumda en uygun yaklaşım progresif direnç çalışması ile birlikte düşük yüklerin ve fazla tekrarların dahil olduğu fonksiyonel görevlerin tekrarlayan pratiğinin kombine uygulanması olacaktır. Elektriksel stimülasyonun yüksek rezistans ve maksimum kişisel çaba ile birlikte uygulanması da faydalı olabilir. Elektrik stimülasyonunun tek başına istemli gücü arttıracağına dair çok az kanıt vardır ancak atrofiyi azaltmak, ikincil periferik sinir hasarını önlemek, nöral iyileşmeyi desteklemek ve basınç ülserlerinin iyileşmesine destek olmak gibi faydaları nedeniyle de kullanılabilir (89).

Kontraktürlerin önlenmesi ve tedavisi

Kontraktür gelişimi spinal kord hasarında sık görülen bir sorundur. Önlenmesi ve tedavisinde yaygın olarak germe ve pasif hareket egzersizleri kullanılmaktadır.

Motor becerilerin geliştirilmesi

Fizyoterapi, yürüme, transfer, tekerlekli sandalye itme ve üst ekstremitenin kullanılması gibi motor görevlerin iyileştirilmesine odaklanır. Terapi tipik olarak motor öğrenme prensibine dayanır. Motor öğrenme yürüme potansiyeli olan hastalarda yürüme çalışmalarında da kullanılır. Buradaki önemli nokta tekrarlayan egzersizlerdir. Hasta için hedef ortez ve yardımcı cihazlarla yürümekse bu cihazlarla yürüme pratiği yapılmalıdır. Eğer yardımsız yürüyebileceği öngörülen bir hastaysa yürüme egzersizleri de mümkün olduğunca cihaz yardımı olmaksızın yapılmalıdır. Yürüme bantları ve robotik cihazlar yürüme egzersizlerini daha kolay hale getirmek için kullanılabilir. Aynı zamanda sağlıklı bir kişinin hareketlerini taklit eden bir yürüme stratejisi kullanılabilir. Son dönemde spinal kord yaralanması sonrası nöral plastisite ve nöral iyileşme konularına artan ilgi aktivite temelli terapi terimini gündeme getirmiştir (90). Aktivite temelli yaklaşımda bağlam-spesifik (context-specific) ve görev spesifik (task-specific) yoğun egzersizler içeren bir terapi programı uygulanır

KAYNAKLAR

1. Nudo RJ. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. Front Hum Neurosci. 2013;7:887. doi:10.3389/fnhum.2013.00887
2. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. Brain. 2011;134 (6):1591-1609. doi:10.1093/brain/awr039
3. Katz DI, Dwyer B. Clinical Neurorehabilitation: Using Principles of Neurological Diagnosis, Prognosis, and Neuroplasticity in Assessment and Treatment Planning. Semin Neurol. 2021;41 (2):111-123. doi:10.1055/s-0041-1725132
4. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science. 1996;272 (5269):1791-1794. doi:10.1126/science.272.5269.1791
5. Muellbacher W, Richards C, Ziemann U, et al. Improving hand function in chronic stroke. Arch Neurol. 2002;59 (8):1278-1282. doi:10.1001/archneur.59.8.1278
6. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. Ann Neurol. 2004;55 (3):400-409. doi:10.1002/ana.10848
7. Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RS. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. Ann Neurol. 1991;29 (1):63-71. doi:10.1002/ana.410290112
8. Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR, et al. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. Neurology. 2000;55 (12):1883-1894. doi:10.1212/wnl.55.12.1883
9. Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. Brain. 2006;129 (Pt 6):1371-1384. doi:10.1093/brain/awl090
10. Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. Nat Neurosci. 2005;8 (11):1603-1610. doi:10.1038/nn1574
11. Buma FE, Lindeman E, Ramsey NF, Kwakkel G. Functional neuroimaging studies of early upper limb recovery after stroke: a systematic review of the literature. Neurorehabil Neural Repair. 2010;24 (7):589-608. doi:10.1177/1545968310364058
12. Muñoz-Cespedes JM, Rios-Lago M, Paul N, Maestu F. Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain da–

mage in adults. Neuropsychol Rev. 2005;15 (4):169-183. doi:10.1007/s11065-005-9178-5
13. Belanger HG, Vanderploeg RD, Curtiss G, Warden DL. Recent neuroimaging techniques in mild traumatic brain injury. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007;19 (1):5-20. doi:10.1176/jnp.2007.19.1.5
14. Rosenzweig ES, Courtine G, Jindrich DL, et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury. Nat Neurosci. 2010;13 (12):1505-1510. doi:10.1038/nn.2691
15. Cramer SC, Lastra L, Lacourse MG, Cohen MJ. Brain motor system function after chronic, complete spinal cord injury. Brain. 2005;128 (Pt 12):2941-2950. doi:10.1093/brain/awh648
16. Prince DA, Parada I, Scalise K, Graber K, Jin X, Shen F. Epilepsy following cortical injury: cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis. Epilepsia. 2009;50 Suppl 2:30-40. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02008.x
17. van der Lee JH, Kwakkel G, Lankhorst GJ, Bouter LM. Woldag H, Hummelsheim H: evidence-based physiotherapeutic concepts for improving arm and hand function in stroke patients: a review J Neurol (2002) 249:518-528. J Neurol. 2003;250 (1):119. doi:10.1007/s00415-003-0982-7
18. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. J Speech Lang Hear Res. 2008;51 (1):S225-239. doi:10.1044/1092-4388 (2008/018)
19. Riley JD, Le V, Der-Yeghiaian L, et al. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. Stroke. 2011;42 (2):421-426. doi:10.1161/STROKEAHA.110.599340
20. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. NeuroRx. 2006;3 (4):474-481. doi:10.1016/j.nurx.2006.07.008
21. Plow EB, Carey JR, Nudo RJ, Pascual-Leone A. Invasive cortical stimulation to promote recovery of function after stroke: a critical appraisal. Stroke. 2009;40 (5):1926-1931. doi:10.1161/STROKEAHA.108.540823
22. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. Annu Rev Biomed Eng. 2007;9:527-565. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100
23. Neggers SFW, Langerak TR, Schutter DJLG, et al. A stereotactic method for image-guided transcranial magnetic stimulation validated with fMRI and motor-evoked potentials. Neuroimage. 2004;21 (4):1805-1817. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.12.006
24. Kleim JA, Kleim ED, Cramer SC. Systematic assessment of training-induced changes in corticospinal output to hand using frameless stereotaxic transcranial magnetic stimulation. Nat Protoc. 2007;2 (7):1675-1684. doi:10.1038/nprot.2007.206
25. Edwards DJ, Krebs HI, Rykman A, et al. Raised corticomotor excitability of M1 forearm area following anodal tDCS is sustained during robotic wrist therapy in chronic stroke. Restor Neurol Neurosci. 2009;27 (3):199-207. doi:10.3233/RNN-2009-0470
26. Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, Fink GR. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. Neurorehabil Neural Repair. 2009;23 (7):641-656. doi:10.1177/1545968309336661
27. Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. Nat Clin Pract Neurol. 2007;3 (7):383-393. doi:10.1038/ncpneuro0530
28. Johnson MD, Miocinovic S, McIntyre CC, Vitek JL. Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. Neurotherapeutics. 2008;5 (2):294-308. doi:10.1016/j.nurt.2008.01.010
29. Sawaki L, Butler AJ, Leng X, et al. Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2008;22 (5):505-513. doi:10.1177/1545968308317531
30. Gauthier LV, Taub E, Perkins C, Ortmann M, Mark VW, Uswatte G. Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. Stroke. 2008;39 (5):1520-1525. doi:10.1161/STROKEAHA.107.502229
31. Cox RW, Jesmanowicz A, Hyde JS. Real-time functional magnetic resonance imaging. Magn Reson Med. 1995;33 (2):230-236. doi:10.1002/mrm.1910330213
32. deCharms RC. Applications of real-time fMRI. Nat Rev Neurosci. 2008;9 (9):720-729. doi:10.1038/nrn2414
33. Vorona S, Sabatini U, Al-Maqbali S, et al. Inspiratory Muscle Rehabilitation in Critically Ill Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2018;15 (6):735-744. doi:10.1513/AnnalsATS.201712-961OC
34. Bissett BM, Leditschke IA, Neeman T, Boots R, Paratz J. Inspiratory muscle training to enhance recovery from mechanical ventilation: a randomised trial. Thorax. 2016;71 (9):812-819. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-208279
35. Zhang L, Hu W, Cai Z, et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2019;14 (10):e0223185. doi:10.1371/journal.pone.0223185
36. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 2013;310 (15):1591-1600. doi:10.1001/jama.2013.278481
37. Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. Nat Rev Neurosci. 2009;10 (12):861-872. doi:10.1038/nrn2735
38. Klein K, Mulkey M, Bena JF, Albert NM. Clinical and psychological effects of early mobilization in patients treated in a neurologic ICU: a comparative study. Crit Care Med. 2015;43 (4):865-873. doi:10.1097/CCM.0000000000000787
39. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. Crit Care. 2014;18 (6):658. doi:10.1186/s13054-014-0658-y
40. Perme C, Chandrashekar R. Early mobility and walking program for patients in intensive care units: creating a standard of care. Am J Crit Care. 2009;18 (3):212-221. doi:10.4037/ajcc2009598
41. Johansson BB. Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. Acta Neurol Scand. 2011;123 (3):147-159. doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01417.x
42. Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, Barber PA, Smith MC. Predicting Recovery Potential for Individual Stroke Patients Increases Rehabilitation Efficiency. Stroke. 2017;48 (4):1011-1019. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015790
43. Anaya MA, Branscheidt M. Neurorehabilitation After Stroke. Stroke. 2019;50 (7):e180-e182. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023878
44. Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, et al. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. N Engl J Med. 2011;364 (21):2026-2036. doi:10.1056/NEJMoa1010790
45. AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;386 (9988):46-55. doi:10.1016/S0140-6736 (15)60690-0
46. Lang CE, Lohse KR, Birkenmeier RL. Dose and timing in neurorehabilitation: prescribing motor therapy after stroke. Curr Opin Neurol. 2015;28 (6):549-555. doi:10.1097/WCO.0000000000000256
47. Olavarría VV, Arima H, Anderson CS, et al. Head position and cerebral blood flow velocity in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. Cerebrovasc Dis. 2014;37 (6):401-408. doi:10.1159/000362533
48. Lang CE, Strube MJ, Bland MD, et al. Dose response of task-specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: A phase II, single-blind, randomized, controlled trial. Ann Neurol. 2016;80 (3):342-354. doi:10.1002/ana.24734
49. Teasell R, Bayona NA, Bitensky J. Plasticity and reorganization of the brain post stroke. Top Stroke Rehabil. 2005;12 (3):11-26. doi:10.1310/6AUM-ETYW-Q8XV-8XAC
50. Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: facts and theories. Restor Neurol Neurosci. 2004;22 (3-5):281-299.
51. Krakauer JW. Arm function after stroke: from physiology to recovery. Semin Neurol. 2005;25 (4):384-395. doi:10.1055/s-2005-923533
52. Turkstra LS, Holland AL, Bays GA. The neuroscience of recovery and rehabilitation: what have we learned from animal research? Arch Phys Med Rehabil. 2003;84 (4):604-612. doi:10.1053/apmr.2003.50146

53. O'Dell MW, Lin CCD, Harrison V. Stroke rehabilitation: strategies to enhance motor recovery. Annu Rev Med. 2009;60:55-68. doi:10.1146/annurev.med.60.042707.104248
54. Bütefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, Mauritz KH. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. J Neurol Sci. 1995;130 (1):59-68. doi:10.1016/0022-510x (95)00003-k
55. Bayona NA, Bitensky J, Salter K, Teasell R. The role of task-specific training in rehabilitation therapies. Top Stroke Rehabil. 2005;12 (3):58-65. doi:10.1310/BQM5-6YGB-MVJ5-WVCR
56. Boake C, Noser EA, Ro T, et al. Constraint-induced movement therapy during early stroke rehabilitation. Neurorehabil Neural Repair. 2007;21 (1):14-24. doi:10.1177/1545968306291858
57. Perry J, Garrett M, Gronley JK, Mulroy SJ. Classification of walking handicap in the stroke population. Stroke. 1995;26 (6):982-989. doi:10.1161/01.str.26.6.982
58. Taylor PN, Burridge JH, Dunkerley AL, et al. Clinical use of the Odstock dropped foot stimulator: its effect on the speed and effort of walking. Arch Phys Med Rehabil. 1999;80 (12):1577-1583. doi:10.1016/s0003-9993 (99)90333-7
59. Finch L, Barbeau H, Arsenault B. Influence of body weight support on normal human gait: development of a gait retraining strategy. Phys Ther. 1991;71 (11):842-855; discussion 855-856. doi:10.1093/ptj/71.11.842
60. Hesse S, Bertelt C, Jahnke MT, et al. Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. Stroke. 1995;26 (6):976-981. doi:10.1161/01.str.26.6.976
61. Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. Lancet Neurol. 2004;3 (9):528-536. doi:10.1016/S1474-4422 (04)00851-8
62. Hausdorff JM, Ring H. Effects of a new radio frequency-controlled neuroprosthesis on gait symmetry and rhythmicity in patients with chronic hemiparesis. Am J Phys Med Rehabil. 2008;87 (1):4-13. doi:10.1097/PHM.0b013e31815e6680
63. Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. Stroke. 2005;36 (12):2681-2686. doi:10.1161/01.STR.0000189658.51972.34
64. Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. Clin Nutr. 2018;37 (1):354-396. doi:10.1016/j.clnu.2017.09.003
65. Arsava EM. Aydoğdu İ, Güngör L, Togay Işıkay C, Yaka E. İnme hastalarında nütrisyonel yaklaşım ve tedavi. Türkiye için uzman görüşü. Türk Nöroloji Dergisi 2018;24 (3):226-242.DOI: 10.4274/tnd.92603
66. McCullough GH, Kamarunas E, Mann GC, Schmidley JW, Robbins JA, Crary MA. Effects of Mendelsohn maneuver on measures of swallowing duration post stroke. Top Stroke Rehabil. 2012;19 (3):234-243. doi:10.1310/tsr1903-234
67. Clark HM, Shelton N. Training effects of the effortful swallow under three exercise conditions. Dysphagia. 2014;29 (5):553-563. doi:10.1007/s00455-014-9544-7
68. Poorjavad M, Talebian Moghadam S, Nakhostin Ansari N, Daemi M. Surface electrical stimulation for treating swallowing disorders after stroke: a review of the stimulation intensity levels and the electrode placements. Stroke Res Treat. 2014;2014:918057. doi:10.1155/2014/918057
69. Racette A, Bard C, Peretz I. Making non-fluent aphasics speak: sing along! Brain. 2006;129 (Pt 10):2571-2584. doi:10.1093/brain/awl250
70. Tamplin J. A pilot study into the effect of vocal exercises and singing on dysarthric speech. NeuroRehabilitation. 2008;23 (3):207-216.
71. Barbay M, Diouf M, Roussel M, Godefroy O, GRECOGVASC study group. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;46 (5-6):322-334. doi:10.1159/000492920
72. Cumming TB, Marshall RS, Lazar RM. Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. Int J Stroke. 2013;8 (1):38-45. doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x
73. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011;42 (9):2672-2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496
74. Rouch L, Cestac P, Hanon O, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. CNS Drugs. 2015;29 (2):113-130. doi:10.1007/s40263-015-0230-6
75. Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP, Robinson RG. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. Arch Gen Psychiatry. 2010;67 (2):187-196. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.185
76. Wentink MM, Berger M a. M, de Kloet AJ, et al. The effects of an 8-week computer-based brain training programme on cognitive functioning, QoL and self-efficacy after stroke. Neuropsychol Rehabil. 2016;26 (5-6):847-865. doi:10.1080/09602011.2016.1162175
77. Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. Brain Lang. 2011;118 (1-2):40-50. doi:10.1016/j.bandl.2011.02.005
78. Norise C, Hamilton RH. Non-invasive Brain Stimulation in the Treatment of Post-stroke and Neurodegenerative Aphasia: Parallels, Differences, and Lessons Learned. Front Hum Neurosci. 2016;10:675. doi:10.3389/fnhum.2016.00675
79. Guo F, Lou J, Han X, Deng Y, Huang X. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment by Enhancing Neurogenesis and Suppressing Apoptosis in the Hippocampus in Rats with Ischemic Stroke. Front Physiol. 2017;8:559. doi:10.3389/fphys.2017.00559
80. Kim WJ, Rosselin C, Amatya B, Hafezi P, Khan F. Repetitive transcranial magnetic stimulation for management of post-stroke impairments: An overview of systematic reviews. J Rehabil Med. 2020;52 (2):jrm00015. doi:10.2340/16501977-2637
81. N Y, Hp H. Guillain-Barré syndrome. The New England journal of medicine. 2012;366 (24). doi:10.1056/NEJMra1114525
82. van den Berg B, Storm EF, Garssen MJP, Blomkwist-Markens PH, Jacobs BC. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome after prolonged mechanical ventilation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89 (9):949-954. doi:10.1136/jnnp-2018-317968
83. Ruts L, Drenthen J, Jongen JLM, et al. Pain in Guillain-Barre syndrome: a long-term follow-up study. Neurology. 2010;75 (16):1439-1447. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f88345
84. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2001;191 (1-2):133-137. doi:10.1016/s0022-510x (01)00610-4
85. Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS. Neurology. 2007;68 (23):2003-2007. doi:10.1212/01.wnl.0000264418.92308.a4
86. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis: why it matters. Muscle Nerve. 2014;50 (1):4-13. doi:10.1002/mus.24202
87. Waring WP, Biering-Sorensen F, Burns S, et al. 2009 Review and Revisions of the International Standards for the Neurological Classification of Spinal Cord Injury. The Journal of Spinal Cord Medicine. 2010;33 (4):346-352. doi:10.1080/10790268.2010.11689712
88. Harvey L. Management of Spinal Cord Injuries: A Guide for Physiotherapists. Elsevier Health Sciences; 2008.
89. Harvey LA. Physiotherapy rehabilitation for people with spinal cord injuries. J Physiother. 2016;62 (1):4-11. doi:10.1016/j.jphys.2015.11.004
90. Jones ML, Evans N, Tefertiller C, et al. Activity-based therapy for recovery of walking in individuals with chronic spinal cord injury: results from a randomized clinical trial. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95 (12):2239-2246.e2. doi:10.1016/j.apmr.2014.07.400

DOI: 10.55697/NorolojikYogunBakim.2022.0296

Nöroloji Yoğun Bakımda Bilinmesi Gereken İlaçlar

Uz. Dr. Semra Arı Sevingil, Prof. Dr. Levent Güngör

ORCID; LGKY: 0000-0002-6766-1095, LG: 0000-0002-3016-2137

ASETOZOLAMİD

Asetazolamid, epilepsi, glokom ve ödem tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administiration:FDA) tarafından onaylanmış bir karbonik anhidraz inhibitörüdür (1). Ayrıca yüksek rakım hastalığında da kullanımı yaygındır (2). Bu endikasyonlara ek olarak, asetazolamidin geniş bir endikasyon dışı uygulama alanı vardır. Bu nedenle yoğun bakım hekimlerinin asetazolamidin farmakolojisi ve yan etki profili hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Karbonik anhidraz, karbon dioksitin hidrasyonunu ve karbonik asidin dehidrasyonunu içeren tersinir reaksiyondan sorumlu enzimdir ($H_2O + CO_2 \rightarrow HCO_3^- + H^+$) (1)

Asetazolamid, proksimal renal tübülde hidrojen iyonu salınımının azalmasına yol açan karbonik anhidrazı inhibe ederek bikarbonat ve katyon atılımının artmasına ve idrar alkalizasyonuna ve diüreze neden olur. Ayrıca, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve aköz hümör üretimini azaltır, intraserebral ve göz içi basınçlarını düşürür. Böylelikle, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon ve bazı durumlarda yüksek intrakranial basınç tedavisinde invaziv prosedürler yerine kullanılabilmektedir. Bir sülfonamid türevidir ve günde 250 ila 4000 mg arasında değişen dozlar halinde 6-12 saatte bir verilir. Asetazolamidin plazma yarı ömrü 4-8 saat olsa de farmakolojik etkileri daha uzun sürer. Asetazolamid proteine yüksek oranda bağlanır ve esas olarak böbreklerden elimine edilir, bu nedenle kreatinin klerensi 50 mL/dk'dan az ise 12 saatten daha sık verilmemelidir (3).

Asetozolamidin yoğun bakımda başlıca kullanım endikasyonu metabolik alkalozun düzeltilmesidir Metabolik alkaloz, hastanede yatan hastalarda sık görülen bir bozukluktur. Mekanik ventilasyondaki hastalarda bu, akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri, yoğun ve sık nasogastrik aspirasyon uygulamaları ya da permisif hiperkapniye sekonder olarak ortaya çıkabilir (4). Metabolik veya mikst alkaloz özellikle mekanik ventilasyon uygulanan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda yaygındır, hipoventilasyona ve ventilatörden ayırmada zorluğa yol açabilir. Asetazolamid proksimal tübülden bikarbonat ekskresyonunu sağlayarak serum pH ve bikarbonat düzeylerini düşürür. Asetazolamid, metabolik asidozu indükleyerek solunum merkezini uyarabilir. Solunum hızını ve tidal hacimleri arttırarak mekanik ventilatörden ayrılmayı kolaylaştırabilir (3). Ancak asetazolamidin bu amaçla kullanımını destekleyen literatür sınırlıdır. Metabolik alkalozu olan mekanik ventilatöre bağlı KOAH hastalarında 500 mg/gün dozda verilen asetozolamidin serum bikarbonat ve pH değerlerindeki düşüşlere rağmen, ventilatör ayırma süresi ve akciğer hacimleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (5).(6). Geniş çalışmalarla desteklenmese de klinik kılavuzlarda KOAH alevlenmelerinin tedavisi için solunum uyarıcılarının kullanımı alternatif bir seçenek olarak halen önerilmektedir (7). Bikarbonat seviyelerinde eşdeğer bir değişiklik elde etmek için eş zamanlı loop diüretikleri ile daha yüksek dozlar düşünülmelidir (1).

Koroid pleksus epitel hücresinden beyin omurlik sıvısı (BOS)sekrete edilmesi için karbonik anhidraz enzimi kritik bir rol üstlenir. Asetazolamid, koroid pleksustaki karbonik anhidrazın %99,5'inden fazlası inhibe eder ve BOS üretimini %48'e kadar azaltır. Bu nedenle, artmış BOS üretimi olan durumlarda sıklıkla kullanılır. Ancak hidrosefalide ve nöroyoğunbakımda intrakranial basınç artışı yaşayan hastalarda klinik olarak işe yaradığını gösteren çalışma yoktur. Asetazolamid ayrıca serebral metabolik oksijen hızını değiştirmeden, vazodilatasyon (VD) yoluyla serebral kan akışını arttırır (8) Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, deneklere 13 mg/kg tek doz asetazolamid verildikten 30 dakika sonra değerlendirildiğinde serebral kan akış hızı %25-32 artar. Bu transkranial Doppler ile serebral vazoreaktivite testi olarak kullanılır (9).

Asetozolamidin belkide en yaygın kullanım alanı idiopatik intrakranial hipertansiyondur. İntrakranial basıncın idiopatik olarak artıığı bir durumdur. En sık doğurganlık çağındaki özellikle obezitesi olan kadınlarda görülür. Tedavi edilmezse optik kompresyon ve kalıcı görme kaybına ilerleyebilir. Genellikle papil ödemin görüldüğü şiddetli baş ağrısı ve görme bozuklukları ile karakterizedir. İdiyopatik intrakranial hipertansiyon tedavisinde kilo verilmesi çok fayda sağlar Farmakoterapide asetazolamid kullanımını destekleyen sınırlı sayıda yüksek kaliteli kanıt vardır. 500-1500 mg dozlarda verilir (10).

Asetozolamid ayrıca nöroşirurji operasyonlarından sonra, kafa tabanı yaralanmalarında veya iatrojenik penetrasyon sonucu dura materin yırtılması sonucu oluşan BOS kaçaklarının tedavisinde de denenmiştir. Üriner Alkalizasyon için kullanılabilir (11). Asetazolamidin kontrast kaynaklı nefropatinin (CIN) yüksek doz metotreksat toksisitesinin önlenmesinde renal vazodilatasyonu indükleyerek ve renal kan akışını artırararak faydalı olduğu öne sürülmüştür (12)

Diüretik tedavisi ile beklenen yan etkilere (hipokalemi, poliüri) ek olarak, metabolik asidoz, tat değişikliği, nefrolitiazis, parestezi ve konfüzyon asetozolamidin diğer yan etkileridir. Bu yan etkiler daha çok poliklinik hastalarında yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir ancak yoğun bakım hastalarının iletişim güçlüğü nedeniyle bu yan etkileri tespit etmek güç olabilir. Weaning için asetazolamid kullanıldığında metabolik asidoz istense de, diğer endikasyonlarla kullanımında istenmeyen bir durumdur. Metabolik asidoz sıklıkla asetazolamidin başlatılmasından 48 saat sonra ortaya çıkar (13)Hastanede yatış sırasında asetazolamid tedavisine başlanırken günlük bikarbonat takibi önerilir.

ATROPİN

Atropin veya atropin sülfat, türkrük azaltma, anti-vagal etki, organofosfat/muskarinik zehirlenme ve bradikardi için FDA endikasyonları taşır (14) Orijinal olarak , ilacın adını aldığı *Atropa belladonna* bitkisinden sentezlenmiştir. Atropin, muskarinik reseptörlerin yarışmalı, geri dönüşümlü bir antagonistidir, antikolinerjik bir ilaçtir. Atropin, postganglionik asetilkolin reseptörlerinin yarışmalı inhibisyonu ve düz kastaki asetilkolin reseptörlerinin parasempatik inhibisyonuna yol açan bir antimuskariniktir. Parasempatik etki ortadan kalkınca önceden var olan sempatik stimülasyon kalp hızı ve kalp debisini artırır (15, 16).

Atropin antivagal etkisiyle tükürük ifrazatını azaltır. Kontrollü hava yollarında rutin kullanım tavsiye edilmez, ancak entübe hastalarda sekresyonları en aza indirmek için etiket dışı kullanılabilir.

Sinir ajanları ya da sinir gazları zehir olarak kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleridir.Asetilkolin, sinir ajanları (sinir gazları) ile zehirlenmelerinde üç farklı reseptör üzerinden iş yapar. Atropin sadece muskarinik etkilere karşı yararlıdır (pralidoxime ve benzodiazepinler diğerlerine etki eder). Gözlerde veya solunum yollarında lokal semptomlar varsa atropin endike değildir. İntravenöz atropin endikasyonları, hipersalivasyon, bronşiyal sekresyonlar veya bradikardidir. Yüksek ve tekrar dozlar gerekebilir. Oral verilecekse daha yüksek dozlar tercih edilir (20 mg). Hastanın fazla salgıları temizleme yeteneğini izleyerek etki titre edilebilir. Pupiller ve kalp hızı, bu hastalarda her zaman uygun doza ulaşıldığını göstermez.

Atropin, geriye döndürülebilir bir sebebi yoksa, semptomatik bradikardi için birinci basamak tedavidir (Sınıf IIa). Bradiritmiler için tedaviler, infra-nodal sistemde yapısal bir hastalık olduğunda veya kalp hızı stabil olmayan yaşamsal belirtilerle birlikte 50 atım/dk'nın altındaysa endikedir. Bradiritmilerin yaklaşık %20'sinin kaynağı endojen kardiyak ileti sistemleridir, bradikardinin nedeni yapısal bir hastalıkda olabilir. Tekrarlanan atropin dozlarından sonra klinik durumda herhangi bir iyileşme olmazsa, ilave dozlar yapmaya gerek yoktur. Bununla birlikte, tekrar dozlama ile geçici iyileşmeler görülürse, atropin ile tedaviye devam edilmesi gerekir, kümülatif dozun standart maksimum dozu aşmasına izin bile verilebilir. Pediatrik bradikardi nadiren kardiyak kökenlidir. Sıklıkla hipoksi ve hipoventilasyona sekonderdir. Yeterli solunum desteğine rağmen bradikardi devam ederse, atropin kullanılabilir.

Rutin bir ajan olarak önerilmemesine rağmen, bradikardiyi önlemek için Hızlı Ardışık Entübasyon (Rapid Sequence Intubation-RSI) başlangıcından 3 ila 5 dakika önce atropin kullanılabilir. Entübasyon sonrası gelişen bradikardi durumunda atropin endikedir. İndüksiyon sonrası bradikardi, süksinilkolin kullanılmasa bile vagal yanıtın baskın olması nedeniyle pediatrik popülasyonda daha sık görülür.

Mevcut ileri kardiyovasküler yaşam desteği (Advanced Cardiovascular Life Support-ACLS) protokolleri altında atropin nabızsız bir hastada değil semptomatik bradikardi için endikedir. Amerikan kalp akademisi nabızsız hastada atropin için tüm endikasyonları kaldırmıştır (17)

Atropin intravenöz (IV), subkutan, intramüsküler veya endotrakeal (ET) yöntemlerle uygulanabilir; en sık IV kullanım tercih edilir. Endotrakeal uygulaması için, uygulamadan önce 10 mL steril su veya normal salin içinde 1 mg ila 2 mg arasında seyreltilir. Pediatrik endotrakeal uygulama için normal IV dozu ikiye katı artırılır ve 3-5 mL'de seyreltilir. Farklı amaçlarla kullanılan farklı dozlar aşağıda verilmiştir.

- Türkrük azaltıcı/anti-vagal: 1 ila 2 saatte bir 0,5 mg ila 1 mg
- Organofosfat veya muskarinik zehirlenme: 20 ila 30 dakikada bir 2 mg ila 3 mg (20 mg'a kadar çıkılabilir)
- Bradikardi: Her 3 ila 5 dakikada 1 mg (maks 3 mg), sinüs ve atriyoventriküler nod patolojilerinde istenen kalp hızı elde edilene kadar tekrarlanır.
- Pediatrik: Her 3 ila 5 dakikada bir 0,01 mg/kg ila 0,03 mg/kg. Pediatrik minimum doz 0.1 mg, maksimum doz 0.5 mg (çocuk) ve 1.0 mg (ergen); maksimum kümülatif doz 1 mg (çocuk) ve 2 mg (ergen).
- Hızlı Ardışık Entübasyon Ön Tedavisi: Tekrarlayan süksinilkolin dozuna bağlı bradikardisi olan yetişkinler için 0.01 mg/kg IV. Pediatrik 0.02 mg/kg IV, minimum doz 0.1 mg. Rutin tedavi olarak önerilmez.

Genel olarak, atropin dozu maksimum 0,04 mg/kg'a ulaşana kadar her 5 dakikada bir tekrarlanabilir. Yetişkinlerde bir defada 0,5 mg'dan daha fazla doz uygulaması ve hızlı puşe edilmesi, paradoksal bradikardi (muhtemelen geçici olsa da) ve ventriküler fibrilasyona neden olabilir.

En sık görülen yan etki taşikardidir. Bunun dışında ağız kuruluğu, bulanık görme, fotofobi, taşikardi, kızarma ve sıcak cilt gibi antimuskarinik etkilerdir. Kabızlık, idrara çıkma zorluğu ve anhidroz, özellikle yaşlılarda ortaya çıkabilir. Nadir durumlarda, deliryum veya koma oluşabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir ve genellikle pul pul dökülmeye ilerleyebilen bir deri döküntüsü ile sınırlıdır (18)

Nöroyoğun bakımcının koroner kalp hastalığı, akut miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, taşikardi veya HT olan hastalarda atropin kullanırken dikkatli olması gerekir, çünkü kardiak ihtiyacın artması ve taşikardi ve hipertansiyonun daha da kötüleşmesi hastaya zarar verebilir. Ayrıca, yaşlı hastalarda, kronik akciğer hastalığı olanlarda, glokom akut açı kapanmasında, obstrüktif hastalıklarda (üropati, toksik megakolon, paralitik ileus, pilor stenozu, prostat hipertrofisi), miyastenia graviste veya çevresel yüksek ısıya maruz kalınan durumlarda dikkatli olunmalıdır. Açık açılı glokomu, pilor tıkanıklığını, benign prostat hipertrofisinde üriner retansyonu kötüleştirebilir, kronik akciğer hastalığında yapışkan tıkaçları prersipite edebilir.

Doz aşımında, midriazis, sıcak ve kuru cilt, taşikardi, titreme, ataksi, deliryum gibi antimuskarinik yan etkiler ortaya çıkar. Aşırı toksisitede, paralizi, koma, solunum yetmezliğine sekonder dolaşım kollapsı meydana gelebilir. Bilinen bir yetişkin öldürücü dozu yokken 10 miligram veya daha azı bir çocuk için ölümcül olabilir. Doz aşımı tedavisinde konvülziyonlar için gerektiğinde kısa etkili bir barbitürat veya diazepam kullanılabilir. Deliryum ve koma geliştiyse fizostigmin işe yarayabilir. Fizostigminin yarı ömrü kısa olduğundan, doz tekrarı gerekebilir. Bu esnada solunum çabası olup olmadığı izlenmelidir (19).

Sonuç olarak; atropin, birçok nedenden kaynaklanan bradikardiyi tersine çevirmek için çok yararlı bir ilaçtır. Hemen etki eder ve terapötik dozlarda kullanıldığında nispeten güvenlidir. Bradikardi veya organofosfat zehirlenmesi olan hastalarda atropin kullanımı ile kurtarılan sayısız hayat vardır (20, 21).

REKOMBİNANT DOKU PLASMİNOJEN AKTİVATÖRÜ : ALTEPLAZ

Alteplaz, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir trombolitik (fibrinolitik) ajandır. Akut iskemik inme, pulmoner emboli, ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüsü (Mİ) ve tıkalı kateterlerde kullanım için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı ilk rekombinant doku plasminojen aktivaötürüdür (rtPA) . Etiket dışı endikasyonlar, periferik arter tıkanıklığı, derin ven trombozu, protez kapak trombozu, pediatrik plevral effüzyon ve ampiyemi içerir (22-24).

Akut İskemik Beyin Damar Hastalığı:

Vakit beyindir. Akut inmede trombolitik tedavinin temel prensibi ne kadar erken tedavi verilirse, reperfüzyon şansının o kadar yüksek olmasıdır. Amerikan Kalp Derneği (AHA) / Amerikan İnme Derneği (ASA) kılavuzları, uygun hastalarda semptom başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içinde başvuran hastalarda kontrendike değilse ,intravenöz (IV) alteplaz uygulanmasını önermektedir (25). Alteplase 1990'ların başından bu yana kullanılmaktadır. Prospektif randomize çok merkezli klinik çalışmalar (NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke ; ECASS-III: European Cooperative Acute Stroke Study III;) , akut iskemik inme semptomlarının başlamasından sonraki ilk 4.5 saat içinde IV tPA alan hastaların, plasebo alanlara kıyasla Barthel İndeksi, modifiye Rankin Skalası (mRS) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri İnme Ölçeği skor-

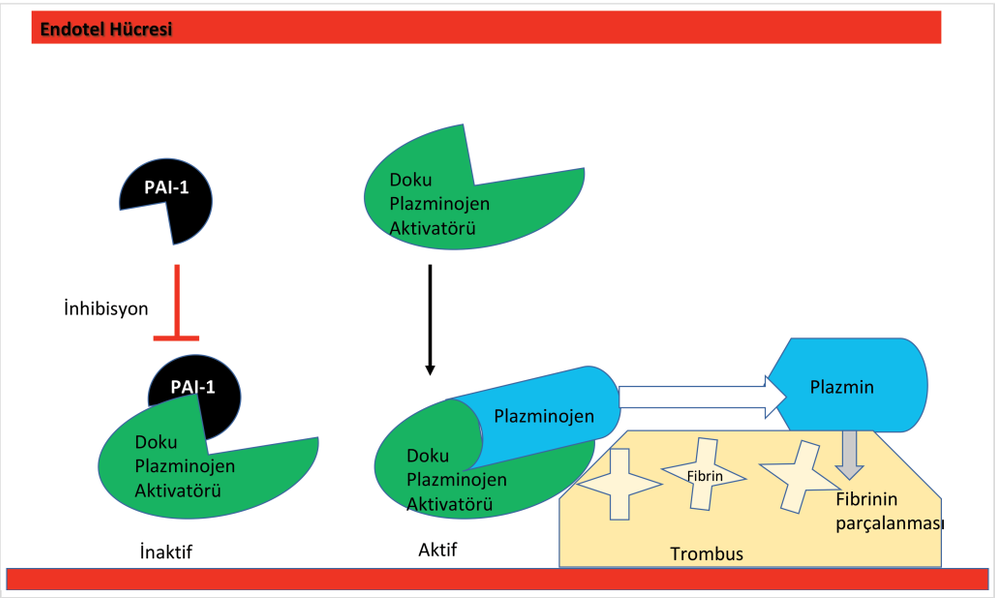
larının (National Institute of Health Stroke Scale-NIHSS) 3 ay sonunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve özürlülüğün azaldığını göstermiştir (26, 27) . Diğer rtPA türevleri olan tenekteplaz ve reteplaz , alteplaza kıyasla daha uzun yarı ömrü olan modifiye rekombinant insan plazminojen aktivatörü türevleridir ve akut MI'nde onaylanmıştır (28, 29). Ancak akut iskemik inme için henüz resmi onay bulunmamaktadır (Tablo 1)

Tablo 1. Doku plazminpojen aktivatörlerinin karşılaştırılması

	Alteplaz	Tenekteplaz	Reteplaz
Fibrin seçiciliği	orta	yüksek	az
Yarı ömür	5 dk	20-24dk	13-16dk
Dozaj	bolus+infüzyon	tek bolus	2 bolus+infüzyon

Doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA), trombolizde temel bir katalizör olarak işlev gören bir serin proteaz enzimidir. Endotel hücrelerinde bulunan tPA, aktive trombositlerin agregasyonuna yanıt olarak salınır ve zimojen plazminojeni Arg561-Val562 peptid bağından parçalayarak plazminojenin plazmine dönüşümünü katalize eder. Plazmin ise doğrudan pıhtıyı sabitleyen fibrine bağlanarak parçalar (30, 31). Düşük intrinsik katalitik aktiviteye sahip olan serbest tPA'nın, fibirn varlığında etksisi 1000 kat artar, yani fibrin selektiftir. Proteazın aktif bölgesine kovelan olarak bağlanan plasminojen aktivatör inhibitörü (PAİ-1), tPA aktivitesini geriye dönüşümsüz olarak inhibe eder. Böylelikle doku plasminojen aktivatörü ve plasminojeninin sitemik aktivasyonu sonlandırılır (Şekil 1).

Bir rtPA olan Alteplaz, sistemik IV yol ile kullanılır. Uygulandıktan sonra trombüs içindeki fibrine bağlanır, plazmini aktive etmek için fibrin bağlı plasminojeni aktive eder, böylelikle lokal fibrinolizis başlar. Fibrin yokluğunda tPA'nın plasminojen dönüşümü sınırlıdır, bu da alteplazın IV verildiğinde dolaşımda neden inaktif kaldığını açıklar. IV alteplaz, ilk yarılanma ömrü 5 dakikadan azdır ve son yarılanma ömrü 72 dakikadır. Esas olarak karaciğer tarafından temizlenir. Ayrıca PAİ-1 tarafından da geriye dönüşümsüz olarak inaktive edilebilir. Bununla birlikte, trombüs bölgesinde fibrine bağlı alteplaz ve aktif plazmin, aktif kalır ve inhibitörlerden korunur. Böylece kısa plazma yarı ömrüne rağmen fibrinolitik aktivite devam eder .



Şekil 1. Doku plazminojen aktivatörünün fibrin ve plazminojene bağlanması

NINDS (The National Institutes of Neurological Disorders and Stroke) çalışmasının sonuçlarının yayınlanmasından sonra FDA, inme başlangıcından sonraki 3 saat içinde akut iskemik inme tedavisi için alteplazı onaylamıştır. Bu çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri, bu kategorideki hastalarda ilaç denenmemiş ve etkisi ispatlanmamış olduğu için, IV tPA uygulamasının kontrendikasyonları olarak yıllarca kullanılmıştır. İntrakraniyal kanama, subaraknoid kanama, aktif iç kanama, geçirilmiş kranial / spinal cerrahi, son 3 ay içinde ciddi kafa travması, kanama riskini artırabilecek intrakranial patolojiler, sistemik kanama diyatezi ve ciddi kontrolsüz hipertansiyon olanlarda IV-rtPA kullanılmaz. Avrupa çalışmasında ise 80 yaş üzerinde olmak, antikoagülan tedavi alıyor olmak, önceden inme geçirmiş olmak ve inme şiddetinin büyük olması ile daha katı dışlama kriterleri kullanılmıştır. Daha sonra ECASSIII (The European Cooperative Acute Stroke Study) çalışmasının sonuçlarını takiben bu dışlama kriterleri esnetilmiş ve tedavi penceresi 3 saatten, 4.5 saate uzatılmıştır. Zaman içinde yapılan metaanalizlerde 80 yaş üzerindeki hastaların ilk 3 saatte, yine NIHSS skoru düşük da IV-tPA ile iyi sonuçlar alınabileceği ortaya konmuştur ve endikasyon bu hastaları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir (26, 32) Sabah inmeyle uyanan hastalarda da intravenöz alteplaz hastalarda uygulanabilir (33).

Son düzenlemelerle eski inme geçirmiş olmak, nöbetle başlangıç kontendikasyonlardan çıkarılmıştır. Ek olarak düşük kan şekeri seviyesi (<50 mg/dl), NIHSS>22 veya <5 gibi ağır ve hafif inme olan hastalarla ilgili uyarılar da kaldırılmıştır (34). AHA/ASA kılavuzunun 2018 ve sonrasında revize edilen 2019 hali ile rtPA kullanımında dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. rtPA Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Kesin dışlama kriteri: IV rtPA verilmez.
Tedaviye semptom başlamasından sonraki 4.5 saat içinde başlanamayacak ise
Görüntülemede herhangi bir tip akut (intraserebral, subaraknoid,

Tablo 2. rtPA Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri
BT'de demarke ve geniş hipodansite
Sistolik kan basıncı >185 mmHg veya diastolik kan basınç >110 mmHg
Trombositopeni<100 bin altı
INR>1.7
aPTT >40 saniye
Göreceli (Bazı şart/durumlarda) dışlama kriteri ama çoğu için uygundur
Tedavi için onam verilmemesi ;önerilmez
Başlangıç zamanının belirlenememiş olması;önerilmez
Uyanınca fark edilen inme;önerilmez
Son 3 ay içinde kranio / spinal cerrahi;potansiyel olarak zararlı
Son 3 ay içinde kranio / spinal travma; kontrendike (kranium)
Son 3 ay içinde iskemik inme;zararlı olabilir
Son 3 hafta içinde gastrointestinal kanama; potansiyel olarak zararlı
Son 3 hafta içinde genitoüriner kanama;makul olabilir
Son 3 hafta içinde majör cerrahi;dikkatlice- düşünülebilir
Son 2 hafta içinde majör sistemik travma;dikkatlice- düşünülebilir
Son 1 hafta içinde komprese edilemez arter ponksiyon;belirsiz
İntrakranial kanama öyküsü;potansiyel olarak zararlı
Son 7 gün içinde dural ponksiyon;düşünülebilir
NOAK (non-Vitamin K antagonisti oral anti koagülan) kullanımı;
(son 48 saatte değil ise) önerilir
Son evre böbrek yetmezliği, diyaliz; aPTT normal ise önerilir
İleri karaciğer yetmezliği, siroz; kılavuzda yer verilmemiş
Aort diseksiyonu; uygulanmamalı
İnfektif endokardit; uygulanmamalı
Sistemik malignite; IV tPA'dan faydalanabilir
İntrakranial intraaksiyel tümör veya kitle; potansiyel olarak zararlı
İntrakranial AVM; kabul görmemiş
Yaygın ön duvar STEMİ; verilebilir
Perikardit; verilebilir
Ek göreceli uygulamama kriterleri:
3-4.5 saat aralığında olan Yaş >80
Şiddetli inme (NIHSS>25)
Oral antikoagülan kullanımı (INR dikkate alınmaksızın)
Diyabet ve geçirilmiş iskemik inme öyküsü (birlikte)
Beyin görüntülemede OSA sulama alanının 1/3'den fazla etkilenme

IV-tPA uygulanacak olan hastaya başvurudan sonra ilk 20 dk içinde öncelikle kontrastsız BT yapılmalıdır. Beyin BT de hiperdens arter bulgusu tedaviye engel değildir. Multimodal görüntüleme veya diffüzyon/perfüzyon MR görüntüleme yapılacaksa, tedaviyi geciktirmemelidir. Tedavi öncesi bakılacak laboratuvar testleri içinde bakılması zorunlu olan tek kan testi glukoz düzeyidir (25). Protrombin zamanı (INR), aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombosit sayısı sedece koagülopati şüphesi olan hastalarda beklenmelidir. Her hastaya troponin bakılması önerilir ancak tedaviyi geciktirmemelidir. Yüksek ve düşük kan şekeri mutlaka düzeltilmelidir.

Sistolik kan basıncı (KB) >185 mmHg veya diastolik <110 mmHg ise KB bu değerlerin alttına dikkatlice indirilmelidir. Ülkemizde Aha 2018 kılavunda belirtilen İV labetotol, nicardipin ve cilvadipin yoktur. Türk Nöroloji Derneği'ni kılavuzlarında; Metoprolol(İV,2.5-5 mg bolus, maximum 15 mg), Esmolol (İV, 500 µg/kg/dak bolus, 50-300 µg/kg/dak idame infüzyon) Nitrogliserin (transdermal, 5-10 mg flaster) önerilmektedir.

Akut iskemik beyin damar hastalığında rt PA standart dozu 0,9 mg/kg olup (maksimum 90 mg verilebilir) hesaplanan miktarın %10'u bir dakikadan daha uzun sürede olacak şekilde IV bolus olarak verilir. Kalan %90'ı da 60 dakikada IV infüze edilir (35) (Tablo 3). Tedavi süresince 15 dakika bir vital takibini yapılması gereklidir. Tedavi uygulanan her iskemik inme hastası en az 24 saat süre yoğun bakım veya inme ünitesinde monitörize şekilde izlenmelidir. İzlenecek laboratuvar parametreleri arasında hemoglobin, hematokrit, trombositler, fibrinojen ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı bulunur (36).

Doku tipi plazminojen aktivatörünün santral sinir sistemi homeostazını sağlamada çok önemli bir rolü olduğuna inanılır. İnme tedavisi için yapılan IV-tPA uygulamasının en yıkıcı olumsuz etkisi intrakranial kanamadır (37). İskemi bölgesinde reperfüzyon sağlanırsa, bazal membranın hasar görmesi hemorajik transformasyonun ana nedenidir. Bu hasarın 10 dk gibi kısa bir sürede gelişebileceği gösterilmiştir (38)

Akut iskemik inmede alteplaz kullanımı sonucunda, %6 semptomatik, %3 ölümcül intrakranial kanamaya, % 2 sistemik kanamaya ve %5 angioödeme neden olur (39). Kanama riski geniş enfarkt ve lökoareozis varlığında, yaş ve inme şiddetinin artmasıyla artar (40). Özellikle işlem sonrası yakın kan basıncı ve kan şekeri takibi yapılmalı, belirlenen sınır değerlerin üzerine ve altına geçmesine izin verilmemelidir. Obezite, hiperglisiemi, hipertansiyon, kardiak komorbideteler ve antiagregan kullanımı hemoraji riskini artırır. Erkek cinsiyetinin de kanama riskinin fazla olduğu bildirilmiştir. Ancak bunların hiçbirisi rtPA kullanımının faydalı etkilerinin önüne geçemez (41). Dünya genelinde 11.865 hastayla gerçekleştirilen SITS-ISTR (İnmede Güvenli Tromboliz Uygulaması - Uluslararası İnme Tromboliz Kaydı) çalışmasında tedavinin özellikle ilk 3 saatte uygulanmasının güvenlilik açısından olumlu sonuçları olduğu ortaya konmuştur.

Kanama olduğunda 10 ünite kriopresipitat başlanır. Fibrinojen düzeyi bakılır, 100 mg/dl altındaysa ek doz uygulanır. 5 gr aminokaproik asit veya 1 gr traneksamik asit ile fibrinoliz inhibe edilmeye çalışılabilir. 6 Ü trombosit süspansiyonu infüzyonu önerilir (40). Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü alan hastalar, angioödem için daha fazla risk taşırlar. Anjiyoödem gelişirse çok hızlı hareket etmek gerekir. Steroidler, antihistaminikler ve gerekirse entübasyon ile yönetmek gerekir. Uluslararası klavuzlar inme merkezlerinin bu tür komplikasyonları yönetecek alt yapı, deneyim ve sistemlere sahip olmalarını önermektedir (33).

Tablo 3. Alteplaz, tenekteplaz ve reteplaz endikasyon ve dozları

Molekül	Endikasyon	Uygulama şekli	Kiloya Göre Doz	Doz	Maximum Doz
Alteplaz	AİBH	Tek IV bolus ve ardından IV infüzyon	Evet	0,9 mg/kg (≤ 90 mg toplam doz) 60,9 mg/kg (≤ 90 mg toplam doz) 60 dakika boyunca infüze edilir ve toplam dozun %10'u 1 dakika boyunca ilk bolus olarak uygulanır	90 mg
	PE	IV infüzyon	Hayır	2 saat boyunca uygulanan 100 mg	100 mg
	AMI	IV bolus ve ardından IV infüzyon	Evet	Hızlandırılmış infüzyon:	100 mg
				Kilo ≤ 67 kg ise; ilk bolus 15 mg, ardından ilk 30 dakikada 0.75 mg/kg ve sonraki 60 dakikada 0.50 mg/kg	
				Kilo> 67 kg ise ;ilk bolus 15 mg, ardından ilk 30 dakikada 50 mg ve sonraki 60 dakikada 35 mg	
				3 saatlik infüzyon:	
				Kilo<65 ise;ilk bolus 0,075 mg/kg, ardından 1. saatte 0.675 mg/kg, 2. saatte 0.25 mg/kg ve 3. saatte 0.25 mg/kg	
				Kilo ≥ 65 kg ise ilk bolus 6-10 mg, ardından 1. saatte 50-54 mg, 2. saatte 20 mg ve 3. saatte 20 mg	
Tenekteplaz	AMI	5 saniye boyunca tek IV bolus	Evet	< 60 kg hastalar için 30 mg	50 mg
				≥ 60 ila < 70 kg arası hastalar için 35 mg	
				≥ 70 ila < 80 kg arası hastalar için 40 mg	
				≥ 80 ila < 90 kg arası hastalar için 45 mg	
Reteplaz	A.Mİ	30 dakika arayla çift IV bolus enjeksiyonları	Hayır	Her biri 2 dakika boyunca uygulanan iki adet 10 ünite (17,4 mg) bolus enjeksiyon; enjeksiyonlar 30 dakika arayla yapılmalıdır	20 ünite (34.8 mg)

Kısaltmalar :AİBDH: akut iskemik beyin damar hastalığı, AMİ: akut miyokard infaktüsü,PE: pulmoner emboli

Akut Miyokar İnfarktüsünde Alteplaz Kullanımı

Akut Mİ halen tüm dünya genelinde en çok ölüme neden olan hastalıktır. Her yıl tüm dünyada 7 milyondan fazla ölüme yol açmaktadır (42). Kalıcı ST segment yükselmesi ya da yeni olduğu varsayılan sol dal bloğu olan, semptom başlangıcından itibaren 12 saat içerisinde başvuran ST elevasyonlu akut Mİ (STEAMI) hastalarında mekanik ya da farmakolojik reperfüzyon, eğer bir kontrendikasyon yoksa mutlaka sağlanmalıdır (43). Fibrin spesifik trombolitik ajanların kullanılmasıyla birlikte sağkalım belirgin şekilde artmıştır. Semptomlarının ilk 4 saatinde başvuran hastalarda reperfüzyon başarısı yüksek olan alteplase gibi rtPA ajanlarını tercih etmek daha doğru olur (44). Ancak kalp yetmezliği ve mortalite riski daha düşük olan akut Mİ hastalarında alteplasın neden olacağı intrakranial hemoraji riski nedeniyle dikkatli seçim yapılmalıdır. Modifiye rtPA ajanları olan tenektepalase ve reteplasın da akut Mİ tedavisinde mortalite üzerine benzer olumlu etkileri vardır (28). (Tablo 3).

Pulmoner Embolide Alteplaz Kullanımı

Pulmoner emboli, venöz bir tromboemboli tipidir. Birleşik Devletlerde kalp krizi ve inmeden sonra en sık ölüm nedenleri arasında 3. sırada gelir (45). Hastane içi ölüm oranı yaklaşık %12'dir. Pulmoner emboli tanısını koymak her zaman kolay değildir. Altın standart olan BT için yoğun bakımlarda hastaların durumu her zaman uygun olmayabilir. Bu durumda Avrupa Kardiyoloji Derrneği (Europan Cardiyology Society:ESC) klinik uyumlu ise şok ve hipotansiyonla gelen olgularda ekokardiyografik bulgulara dayanarak reperfüzyon tedavisinin verilebileceğini vurgulamaktadır (46). Masif pulmoner emboli geçiren hastalar hemodinamik olarak düzensizdirler ve bu hastalar trombolitik tedavi için adaydırlar. Alteplaz dışında ürokinaz, streptokinaz, reteplaz, tenekteplaz da kullanılmaktadır (Tablo 3). Ancak çabuk etki göstermesi ve fibrin selektif özelliğiyle alteplaz daha çok tercih edilmektedir. Tanımlanamayan kardiyak arrestlerin %8-13'ü masif pulmoner emboli kaynaklıdır. Avrupa Resüsitasyon Konseyi Kılavuzuna (2015) göre kardiyak arrestin bilinen ya da şüphelenilen nedeni masif pulmoner emboli ise fibrinolitik tedavi önerilmektedir. Bu durumda mortalite de azalmaktadır (47)

Pulmoner emboli için FDA'nın onayladığı doz, 2 saat boyunca intravenöz olarak verilen 100 mg'dır. 50 mg/saat infüzyon hızında verilir. 65 kg altında ve vücut kitle indeksi 25'den düşük olanlarda 50 mg total doz verilir. Standart doz alteplaz ile karşılaştırıldığında eşit etkinlik ve azalmış kanama riski görülmüştür (48). Yarı doz trombolitiklerle tedavi "güvenli doz" olarak adlandırılmaktadır. Elli kilonun üstünde ağırlığı olanlara 50 mg/toplam dozun 10 mg'ı IV bolus olarak bir dakika içinde verildikten sonra kalan 40 mg iki saatte verilmektedir. 50 kg altındakilerde ise 0.5 mg/kg olarak hesaplanarak, gene aynı şekilde uygulanmaktadır (49).

Kardiyak arrest gelişen hastalarda alteplaz dozu 50 mg'dır, 2-5 dakika infüzyon yapılır. Doz sonrası en az 15 dakika kardiyopulmoner resüstasyona devam edilmelidir. İlaç verilirken de sürdürülmelidir (50) (Tablo 3)

Akut miyokard infarktüsü ve pulmoner emboli için Alteplaz Kontrendikasyonları Şunlardır:

- Kanama riski, herhangi bir potansiyel faydadan daha büyükse: bu risk, aktif iç kanama veya yakın zamanda inme öyküsü

olan hastaları içerir.

-Yakın zamanda (üç ay içinde) kranial ya da spinal cerrahi veya ciddi kafa travması

- Kanama riskini artırabilecek kafa içi patolojilerin varlığı

- Kanama diyatezi

-Mevcut şiddetli kontrolsüz hipertansiyon

Katater Açıklığının Sağlanması için Alteplaz Kullanımı

2 ml (2 mg) alteplaz katetere bırakılır. 30 dk sonra kan aspire edilerek açıklığı kontrol edilir. Kateter hala tıkalıysa, birinci dozdan 2 saat sonra ikinci bir doz uygulanabilir (23) .

YOĞUN BAKIMDA VAZOPRESSÖR UYGULAMALARI

Bu bölüm , inotroplar ve vazopresörler dahil olmak üzere şok tedavisinde kullanılan vazoaktif ilaçların farmakolojik özelliklerini özetlemektedir. Bu tedavilerin klinik uygulamaları tartışılmakta ve kullanımlarını ve ilişkili sonuçları açıklayan son çalışmalar da rapor edilmiştir.

Şok, kardiyovasküler sistemin yeterli doku perfüzyonunu sağlayamaması nedeniyle yetersiz hücresel oksijen kullanımı olarak tanımlanır. İlerleyici dolaşım yetmezliği ve şok tüm yoğun bakım ölümlerinin yaklaşık %20'sinden sorumludur (51). Şok sırasında yetersiz doku perfüzyonu, sistemik hipotansiyon ve/veya düşük kalp debisinden kaynaklanır. Hipotansiyon, düşük sistemik vasküler direnç ve/veya yetersiz kardiyak output nedeniyle oluşur (52). Hipovolemik, kardiak, obstrüktif ve distirbutif (Vazodilatör) olarak 4 temel şok tipi vardır ancak yoğun bakımlarda en sık neden sepitk şoktur (Tablo 4).

Tablo 4. Şok tipleri ve Patofizyolojisi

Tipi	Hemodinamik Durum	Sebepler
Hipovolemik	ön yük↓ SVD ↑KO↓	Kanama, GİS kaybı,3. boşluk, yanık↓↓
Distribütif	ön yük↓ SVD↓ KO↓↑	Sepsis, anaflaksi, nörojonik şok,pancreatit↓
Kardiyojenik	ön yük↑ SVD ↑KO↓	Akut Mİ, semptomatik bradikardi, kapak H., KY
Obstrüktif	ön yük↓ SVD ↑KO↓	PE,Kardiak tamponat, tansyon pnömotoraks

SVD: Sistemik vasküler direnç, KO: Kardiyak output, KY: kalp yetmezliği

Vazokatif Ajanlar: Vasopressörler ve İnotroplar

Vazopresörler vasküler tonusu arttırmak için, inotroplar ise miyokardiyal kontraktiliteyi arttırmak için kullanılan ajanlardır (Tablo 5)(53). Vazoaktif ajan, şok yönetiminde kullanılan vazopressör ve inotropik aktiviteye sahip farmakolojik ürünleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (54). Vazoaktif ajanlar ayrıca katekolamin olanlar ve olmayanlar diye de sınıflandırılır. Katekolaminler, kardiyovasküler etkilerini alfa-1 (α1), beta-1 (β1), beta-2 (β2) ve dopaminerjik reseptörler üzerinden gösteren sempatomimetiklerdir. Katekolamin olmayanlar arasında vazopresin analogları, fosfodiesteraz inhibitörleri, kalsiyum duyarlaştırıcı ajanlar, nitrik oksit inhibisyonu yapan ajanlar ve angiotensin II (ATII) bulunur (53). Norepinefrin, epinefrin ve dopamin endojen katekolaminlerdir, sentetik katekolaminler ise fenilefrin ve dobutamindir. α1 reseptörü periferik damar larda ve kalpte bulunur, stimule olması ile vazokonstriksiyona neden olur ve kan basıncında ve sistemik vasküler resistansta bir artışa yol açar. β1 reseptörleri kalpte bulunur ve aktive edildiğinde kalp hızı, kontraktilite ve kardiyak indeks artar. β2 reseptörleri periferik vasküler yatakta bulunur ve stimülasyonu düz kas gevşemesine, vazodilatasyona ve sistemik vasküler direncin azalmasına neden olur. Böbrekte ve beyinde 5 tip dopamin reseptörü vardır; D1 , D2, D3 , D4 ve D5 . Renal dopamin reseptörlerinin uyarılması renal ve mezenter damarlarda vazodilatasyona yol açar. 3 tip vazopressin reseptörü vardır. V1 vasküler düz kaslarda bulunur, stimülasyonu ile sistemik, splanik, renal ve koroner damarlarda vazokonstriksiyon gelişir. Böbrek tübüllerinde bulunan V2 reseptörlerini uyarılması (antidiüretik hormon-ADH) antidiüretik etki yapar. V3 reeptörleri ise ön hipofizde bulunur ve aktivasyonu adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına neden olur.

Vazopresörler ve inotroplar yaygın olarak distribütif/vazodilatör şok, özellikle de volüm resüsitasyonuna yanıt vermeyen septik şok tedavisinde kullanılır. Vazopresörlerle ilgili yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmaların çoğu septik şok hastalarında yapılmıştır (53).

Norepinefrin (NE)

NE yeterli sıvı resüstasyonuna rağmen ortalama arter basıncı (OAB)>65mmHg'ye ulaşılamayan septik şoklu hastalarda Surviving Sepsis Campaign (SSC) kılavuzları şu anda 1. basamak ajan olarak kabul etmektedir (55). NE güçlü bir alfa1 reseptör agonistidir. Arteriyel ve venöz vazokonstriksiyona yol açar ve sistemik vasküler direnci artırır, β1 etkisi ile de kardiak debiyi artırarak inotrop etki gösterir. β2 etkisi neredeyse hiç yok veya minimaldir. Bu nedenle kalp hızı ve miyokard oksijen tüketimini artırmadan kardiak indeksi artırır. Vazopressör olarak NE''nin potensi epinefrinden biraz daha düşük, dopaminden 100 kat güçlü ve OAB'nı yükseltemek için fenilefrinden 3-5 kat daha güçlüdür.

Septik/vazodilatör şok, farklılaşmamış şok ve kardiyojenik şok da dahil olmak üzere kalp hızında artış istenmeyen tüm hipotansif durumlarda esas etkinliği vazokonstriksiyon olan bu ajan tercih edilmelidir (52). Randomize kontrollü çalışmalar, şoklu hastalarda klinik sonuçlar açısından diğer herhangi bir vazopresörün NE'e üstünlüğünü gösterememiştir. Ayrıca NE'nin mortalite oranları açısından diğer ajanlara göre daha üstün konumdadır (56). 17 vazopressör ve inotropik ajanı değerlendirien yakın tarihli bir meta-analizde, NE ve dobutamin kombinasyonu en düşük mortaliteye sahip olduğu, dopaminin en yüksek aritmi insidansına sahip olduğu bulunmuştur (57). NE'nin dopamine karşılaştırıldığı 1700 hastada gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada iki vazopressör arasında mortalite açısından fark olmadığı, ancak kardiyojenik şokta dopaminin mortalitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (58). NE ile epinefrinin karşılaştırıldığı CAT1 çalısmasında, KB kontrolü sağlamada iki ajan arasında fark olmadığı gösterilmiş, ancak epinefrin grubundaki yan etkiler nedeni ile çalışma durdurulmuştur (59).

NE'nin etkisi hızla başlar, çok kısa bir yârî ömrü vardır (<5 dk). Karaciğerde katekol-O-metil- transferaz ve monoamin oksidaz tarafından inaktif metabolitlere metabolize edilir. Norepinefrin 0.5-1 µg/kg/dk dozları yüksek olarak kabul edilir ancak refrakter şok için tanımlanmış maximum bir NE dozu yoktur (60).

Tablo 5. Vazopresör ve İnotrop Farmakolojisi.

Molekül	Reseptör	Farmakolojik Etkiler	Tipik Dozaj	Yan etkiler
Norepinefrin	α1, β1, β2	Kontraktikte↑, ön yükü↑ Kİ↑, KH↑ ön yük bağımlılığını ↓	0.01-3.3 µg/kg/dak; İstenen etki için her 5 dakikada bir 0,1 ila 0,3 µg/kg/dk titre	Bradikardi, kardiyak aritmi, periferik iskemi
Dopamin	DI (diğer DOP alıcıları) α1, β1	Kontraktilite↑, KH↑, KB↑,vazokonstriksiyon, renal ve mezenterik vazodilatasyon↑	< 5 µg/kg/dk D1, 5-10 µg/kg/dk β1, > 10 µg/kg/dk α1; İstenilen etki için her 10-30 dakikada bir 1-4 µg/kg/dk titre	Atriyal fibrilasyon, bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi, taşiaritmiler
Fenilefrin	α1	KB↑, OAB↑, KH↓vasoconstriction, KO↓	0,5-8 µg/kg/dk; İstenen etki için her 5 dakikada bir 0,5-1 µg/kg/dk titre	Kardiyak aritmi, periferik iskemi, bradikardi, metabolik asidoz, renal ve splanknik kan akımında azalma
Epinefrin	α1, β1, β2	KO↑, atım hacmini ↑,OAB↑ periferik vasküler tonu ↑	0.05-1 µg/kg/dk; İstenen etki için her 10-15 dakikada bir 0,05-0,2 µg/kg/dk titre	Kardiyak aritmi, periferik iskemi, taşiaritmi, hiper/ hipoglisemi, laktik asidoz, splanknik kan akışında azalma
Vazopressin	V1, V2, V3	Vazokonstriksiyon, katekolaminlere duyarlılığı↑, taşikardiyi ↓, atım hacmini ↓, KO↓	0.01-0.04 U/min	Yüksek dozlarda bradikardi, kardiyak aritmi, ürtiker, baş ağrısı, bronkokonstriksiyon, splanknik kan akımında azalma, iskemi ve nekroz
Dobutamin	β1, β2	Sistolik disfonksiyonu olan hastalarda inotropiyi ↑, kronotropik etkiyi ↑, atım hacmi indeksini ↑, taşiaritmileri ↑,hipotansiyon	2.5-20 µg/kg/dak; İstenilen etkiye kadar her 10 dakikada bir 1-2 µg/kg/dk titre	Çarpıntı, hipotansiyon, artmış kalp hızı
Anjiyotensin II	AT-1	Vazokonstriksiyon, ADH'yi ↑ ACTH ↑, aldosteronu ↑	20-200 ng/kg/dak; istenen etkiye kadar her 5 dakikada bir 15 ng/kg/dk'ya kadar artışlarla titre edin	Tromboz, taşikardi, trombositopeni, asidoz, deliryum
Metilen mavisi	Guanilat siklaz	Vazorelaksasyonu ↓	1-2 mg/kg	Methemoglobinemi, pulmoner vazokonstriksiyon, O_2satürasyonunun yanlış düşmesi

Kısaltmalar: ACTH, adrenokortikotropin hormonu; ADH, antidiüretik hormon; AT-1, anjiyotensin 1 reseptörü; KB, kan basıncı; KI, kardiyak indeks; KO, kalp debisi; D1, dopamin 1 reseptörü; DO, dopamin; KH, kalp hızı; OAB, ortalama arter basıncı; V1, vazopresin 1 reseptörü; V2, vazopresin 2 reseptörü; V3, vazopressin 3 reseptörü.

Dopamin

Dopamin, norepinefrine alternatif olarak kullanılan bir diğer vazopresördür (55). Dopamin, NE ve epinefrinin öncü molekülüdür ve doza bağımlı spesifik farmakolojik etkilere sahiptir. 5 µg/kg/dk'dan düşük dozlar, böbrek ve mezenterik vazodilatasyona neden olarak renal kan akımını artırır ve natriüreze neden olur. 5-10 µg/kg/dk doz aralığında, β1 adrenerjik etkiler baskın olur, kardiyak kontraktilite ve kalp debisini artırır, kalp hızında artışa neden olur. 10 ug/kg/dk'dan daha yüksek dozlarda arteriollerde α-1 reseptör stimulasyonu ile vazokonstriksiyon yapar, kan basıncını artırır (58). Etkisi 5 dakika içinde başlar, 2 dakikalık kısa bir yarı ömre sahiptir. NE, şoklu hastalarda hipotansiyonu düzeltmek için dopaminden daha güçlü bir vazopresördür, ancak dopamin, düşük taşiritmi riski ve bradikardisi olan hastalarda NE'ne kabul edilebilir bir alternatif olabilir (55). Ancak septik şokta bir zamanlar 1. basamak tedavi olan dopamin, günümüzde yüksek taşiaritmi ve yan etkiler nedeni ile artık hemen hemen hiç kullanılmamaktadır (58, 60-63). Dopaminin reseptör aracılı olmayan renoprotektif etkileri de vardır. Renal transplant hastalarında 3 ile 9 saat boyunca düşük doz (4 ug/kg/dk) dopamin eklendiğinde nakil sırasında diyaliz ihtiyacını önemli ölçüde azalmaktadır (64).

Epinefrin

Epinefrin, NE den daha güçlü β2 ve güçlü α1 etkisine sahip, α1 ve β1 agonistidir. İnotrop olarak dopamin ve dobutaminden 100 kat güçlüdür. Düşük dozlarda (<0.01-0.1 ug/kg/dk) β1 etkisi, yüksek dozlarda α1 ve β2 etkisi vardır. Dolayısıyle kardiyak output ve atım hacmini artırır. Tüm vasoaktif ajanlarda olduğu gibi, epinefrinin de α1 etkileri nedeni ile splanknik hipoperfüzyon, dijital iskemi ve taşiaritmiler ve laktat düzeylerinde yükselme dahil olmak üzere yan etkileri mevcuttur. Epinefrin hepatosplanknik laktat klirensini azaltarak laktat düzeylerini artırabilir ve laktat/piruvat oranını ve laktik asidoz insidansını artırabilir. Septik şokta epinefrin ile NE+dobutamin kombinasyonunu karşılatıran CATII çalımasında mortalite ve yan etkiler açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı zamanda supraventriküler taşıkardi ve ventriküler aritmiler açısından da iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir (65). Metabolik yan etkiler nedeni ile epinefrin günümüzde, NE'ne yanıt vermeyen septik şokta 2. basamak tedavide kullanılmaktadır (55, 57, 59).

Fenilefrin

Saf α1 reseptör agonistidir. Hem diyastolik hem de sistolik kan basıncını yükseltir, renal kan akışını azaltır ve vagal aracılı refleks bradikardi ve kalp debisinde hafif bir düşüşe neden olur. Kısa etki başlangıçlı ve kısa yarılanma ömrüne sahiptir. NE'den daha fazla hepatosplenik vazokonstriksiyona ve renal fonksiyon bozukluğuna neden olur . Sürekli infüzyonda 65-75 mmHg OAB elde etmek için NE dozunun %220'si gerekir (66). Bu muhtemelen fenilefrinin β adrenerjik etkisini olmamasından kaynaklanmaktadır. Fenilefrin geçmiş yıllarda en yaygın kullanılan vazopressörken, NE'e göre düşük potent ve ek bir vasopresör ihtiyacı olması nedeni ile artık kullanımı önerilmemektedir (61)

Dobutamin

Dobutamin öncelikle güçlü bir β1 reseptörü agonisti olarak hareket eder ve zayıf α1 reseptör stimulasyonu yapar. Böylelikle sistemik vasküler direnci azaltarak, atım hacmi ve kardiyak outputu artırır. Kalp hızında orta derecede bir artış ve OAB'da değişken bir etkiye sahiptir (52). Etkisi 1-2 dk da başlar ve yarılanma ömrü 2 dakikadır. Bu nedenle kardiyojenik şoktaki stabil olmayan hastalarda tercih edilir. 5mcg/kg/dk altındaki dozlarda vazodilatör etkisi belirgindir, 15 mcg/kg/dk dozda kardiak kontraktiliteyi artırır. Daha yüksek dozlarda vazokonstriktör etkisi belirgindir, taşikardi ve ventriküler aritmiler görülür

Dobutamin, septik şokda, kardiyak indeksi düşük veya venöz saturasyonu düşük ve sıvı resusitasyonuna yeterli OAB cevabı olmayan hastalarda önerilen inotroptur. SSC tarafından önerilen tek inotroptur (55). Ancak sepsisli hastalarda vazodilatasyon, hipotansiyon ve taşikardiye neden olabilir. Bu nedenle sepsiste nadiren kullanılır.

Vazopressin

Vazopresin endojen bir hormondur. Vazokonstriksiyon yapar, katekolamin duyarlılığını artırır ve direkt V1 seçici olmayan bir agonisittir. Normal fizyolojik koşullar altında kan basıncı üzerine çok az etkiye sahiptir fakat hipovolemi sırasında kan basıncının korunmasına yardımcı olur. Septik şokta tercih edilmesi önerilen 2. ilaçtır. Septik şokta endojen vazopresin tükenebilir ve dirençli hipotansyonu olan hastalarda düşük dozlarda (0.01 ile 0.04U/dk) NE'e eklenebilir. Vazopressin, pulmoner vasküler direnci azaltır, eş zamanlı olarak sistemik vasküler direnci artırabilir, bu nedenle sağ ventrikül yetmeliği olan hastalarda etkili olabilir. Bununla birlikte, daha yüksek dozlar mezenter iskemisine yol açabilir, bu nedenle sadece dirençli vazodilatör şokta kurtarma tedavisi olarak NE'e eklenerek kullanılmalıdır (67).

Septik şokta NE ile vazopressinin mortalite oranlarını karşılaştıran VASST (The Vazopressin and Septic Shock Trial) çalışmasında NE ile vazopressin arasında genel mortalite, yan etki ve organ disfonskyonları açısından fark bulunmamıştır. Ancak NE'ne kıyasla idrar çıkışında ve kreatinin klirensinde düzelme vazopressin ile daha fazla olmuştur. NE'e vazopressin eklenmesinin de renal disfonksiyonları azalttığı görülmüştür (68). Septik şoklu hastalarda vazopressin+NE ile sadece NE alan 409 denekten oluşan çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmada her iki grup arasında böbrek yetmezliği gelişmeyen ve sağ kalanların sayısında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca vazopressin grubunda renal replasman tedavisi alanların sayısı daha az olmuştur (69).

Vazopressinin bilinen komplikasyonları taşikardi, atım hacminde azalma, iskemi, yüksek dozlarda nekroz ve birinci basamak ajan olarak kullanılmasını engelleyen splanknik kan akışının azalmasıdır.

Terlipressin, vazopressinin sentetik analoğudur. V2 reseptörüne karşı daha seçidir. Vazopressine göre, daha az rebound hipotansiyon yapma nedeni budur. Hepatorenal sendromu azaltmak amacı ile karaciğer yemezliğinde kullanılır (70). Terlipressin, 4 ila 6 saatlik daha uzun yarı ömrü nedeniyle intravenöz puşe ile verilir ve yüksek doz norepinefrin, dopamin ve sıvı resüsitasyonu kullanımına rağmen düzelmeyen septik şoklu hastalarda OAB'yi önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (71). Ancak NE'e göre iskemi riski daha fazladır. Bir meta-analizde septik şokta mortalite üzerinde etkisinin olmadığı görülmüştür (72)

Selepressin, V1 için seçici olan sentetik vazopresin analoğudur. Güçlü vazokonstriktör etkisi vardır. Faz2 randomize kontrollü çalışmaları halen sürmektedir (73)

Angiotensin II (ATII)

Endokrin, otokrin, parakrin ve intrakrin etkileri olan doğal bir hormondur. Henüz mevcut SSC kılavuzlarında yer almamaktadır, ancak yakın zamanda septik şok için FDA tarafından onaylanmıştır. Hem arterler hem de damarlar üzerinde doğrudan vazokonstriktör etkisi ile kan basıncını arttırır. ATII ayrıca ADH ve ACTH salgılanmasını arttırır ve adrenal korteks üzerinde etki ederek aldosteron salınımını uyarır. ATII'nin yarı ömrü dolaşımda yaklaşık 30 saniyedir ancak dokularda 15 ila 30 dakika kadar uzun olabilir. Faz II için yapılan ATHOS (Angiotensin II for the Treatment of High-Output Shock) çalışmasında vazodilatör şokdaki 20 hastada NE'e ek olarak verilen ATII infüzyonunun, NE dozunun azaltılmasında ve OAB'nı arttırılmasında işe yaradığı görülmüştür (74). ATHOS-3 çalışmasında ise septik şoktaki hastalara 0.2µ/kg/dk NE+ATII (20ng/kg/dk) ile NE+plasebo karşılaştırması yapılmış,. ATII eklenen grupta 3 saat içinde plaseboya kıyasla OAB'nı daha hızlı arttığı, NE dozunu azaltılabildiği ve SOFA skorunun düzeldiği görülmüştür. Plasebo ile arasında yan etki açısından da ciddi fark çıkmamıştır. Ayrıca bu çalışmada ATII'nin renal replasman tedavisi gerektiren akut böbrek yetmezliği olan hastalarda da etkili olduğu ortaya konmuştur (75).

Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörleri ve Metilen mavisi (MM)

Nitrik oksit (NO), vazodilatasyon yapan bir ajandır. Septik şokta NO ürünleri olan nitirit/nitrat konsantrasyonlarının artması, NO-'in vazoplejide rolü olduğunu gösterir. Bu nedenle septik şoktaki vasküler yetmezliğin tedavisinde NO inhibisyonu gündeme gelmiştir. Ancak yapılan bir Faz III çalışmasında mortalite de artışa yol açmıştır (76).

Metilen mavisi, guanilat siklazı bloke ederek NO etkisini inhibe eden bir ajandır. MM ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda septik şokta NE+MM ile NE+plasebo karşılaştırılmış, MM'nin güçlü vazopressör etkisi olduğu ancak kalp debisini de düşürdüğü görülmüştür (77) . Bu nedenle NO sentaz inhibitörleri ve MM, güçlü vazopressör etkilerine rağmen septik şoklu hastaların tedavisinde uygun görünmemektedir (78).

Vazopressör ve İnotrop Ajanların Yan etkileri (Bakınız Tablo 5)

Vazoaktif İlaç Seçimi

Yeterli sıvı resüsitasyonu sonrasında vazoaktif ilaç seçiminin belirlenmesi, hipotansif epizodun etiyolojisine ve patofizyolojisine bağlıdır. Hipovolemik, kardiyojenik ve obstrüktif şokta, hipotansiyon azalmış kalp debisinden kaynaklanır. Bu tür şoklarda bölgesel perfüzyon, global perfüzyonla korelasyon gösterebilir. Bununla birlikte, dağılım şoku (sepsis, pankreatit vb.) vazopleji, şant, oksijen ekstraksiyonunda azalma ve düşük, normal veya yüksek kalp debisi ile daha komplikedir.

Sıvıya dirençli hipotansiyonda vazoaktif ajanlar endikedir ve sıvı resüsitasyonu sırasında başlatılabilir ve ardından tolere edildiği anda kesilebilir. Ultrason, mümkün olduğunda, şok etiyolojisi–

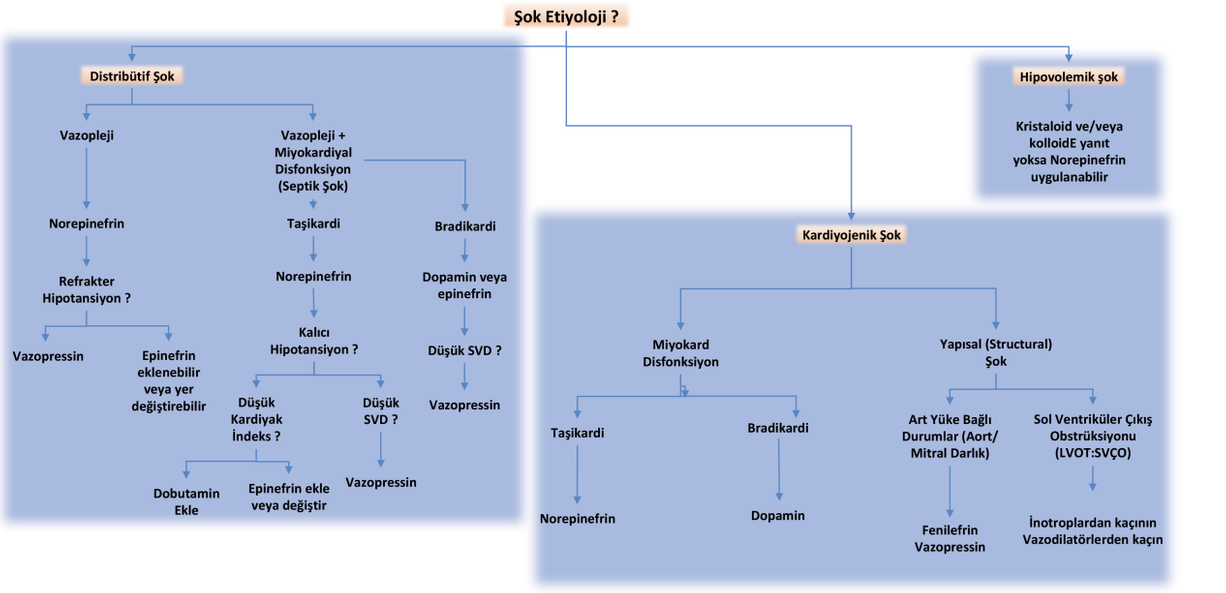
nin belirlenmesine ve/veya devam eden tedaviye yardımcı olabilir(52).

Kardiyojenik şokta, kalp debisi azalır ve bu genellikle zayıf miyokard fonksiyonuna bağlıdır. Akut kalp yetmezliğinde (revaskülarizasyon öncesi miyokard enfarktüsü hariç), kılavuzlar birinci basamak ajan olarak inotropları (dobutamin, dopamin, fosfodiesteraz III inhibitörleri) önermektedir. Taşikardili kardiyojenik şokta norepinefrin önerilir (79). Bradikardisi olan hastada dopamin düşünülebilir. Belirli art yüke bağlı durumlarda (aort stenozu, mitral stenoz), fenilefrin veya vazopressin önerilir(80)

Dağılım şokunda, uygun sıvı resüsitasyonundan sonra ilk vazoaktif ilaç olarak norepinefrin önerilir (55). Hipotansyon devam ederse norepinefrin(68), ve muhtemel renal resplasman tedavi gereksinimleri azaltmak için vazopressin(0.03UI/dk)düşünülebilir(69).

Septik şokta miyokardiyal depresyon yaygındır. Miyokardiyal depresyon ve azalmış perfüzyon ile birlikte devam eden hipotansiyon durumunda, norepinefrine dobutamin eklenerek veya tek bir ajan olarak epinefrin kullanılarak inotropik tedaviden fayda görülebilir. Dopamin sadece bradikardisi olan veya taşikardi riski düşük olan hipotansif hastalarda önerilir (55)Fenilefrin kurtarma tedavisi için ayrılmalıdır.

Bu konudaki algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir



Şekil 2. Etyolojiye göre vasoaktif ilaç seçimi

ASİKLOVİR

Herpes simpleks virüs (HSV) ensefalitnin tıbbi yönetimi, yoğun destekleyici bakım, nöbet kontrolü (gerekirse) ve intravenöz asiklovir ile antiviral tedavinin erkenden başlanmasını içerir. Erken tanı önemlidir, ancak klinik olarak şüphelenilen hastalarda intravenöz asiklovir tedavisine başlamadan önce laboratuvar testlerinin sonuçlarını beklenmemeli, antiviral tedavi geciktirilmemelidir (81).

Asiklovirin HSV ensefaliti tedavisi için etkinliği, 1980'lerde yürütülen ve mortalitede yaklaşık %70'ten (antiviral tedavi olmadan) %25'e düştüğünü gösteren bir dizi randomize, kontrollü klinik çalışmada kanıtlanmıştır (82). Asiklovir şu anda HSV ensefaliti tedavisi için FDA onaylı tek antiviral ilaçtır. Yetişkinlerde asiklovir, bağışıklığı yeterli hastalarda 14 gün ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda 21 gün süreyle 10 mg/kg/8 saat (30 mg/kg/gün) dozunda uygulanmalıdır. Amaç, 1 mg/l'lik bir BOS konsantrasyonu sağlamak için 3 mg/l veya üzeri plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktır (83).

Asiklovir, yüksek dozlarda bile iyi tolere edilir. Asiklovirin neden olduğu nefrotoksisiteyi önlemek için hastalar iyi hidrate edilmelidir. Kreatinin klerensi <50 mL/dk olan hastalarda asiklovir için doz ayarlaması gereklidir. Tipik olarak önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda asiklovirin neden olduğu ensefalopati sendromu bildirilmiştir. Bu sendrom, konfüzyon, bilinç değişikliği, titreme ve halüsinasyonlar ile karakterizedir ve nöbet görülebilir, Komaya kadar ilerleyebilir. Bu sendrom genellikle asiklovirin kesilmesi veya doz azaltılması ile hızla geri dönüşümlüdür. Tedavide parenteral asiklovir yerine oral antiviral ajanların (örneğin valasiklovir) kullanılması önerilmez (84).

Eğer HSV ensefaliti olasılığı düşükse (yani normal MRG ve WBC<5mm^3 ise)ve BOS HSV PCR negatifse veya alternatif bir tanı konulmuşsa ampirik asiklovir tedavisi kesilebilir. Bununla birlikte, PCR negatifse ancak klinik durum ensefaliti güçlü bir şekilde düşündürüyorsa (uyumlu MRG bulguları, BOS pleositozu >5 hücre/mm3 ' anormal EEG ve/veya nöbetler) ve belirgin bir alternatif tanı yoksa, asiklovir tedavisine devam edilmelidir. . Asiklovirin kesilmesi hakkında nihai bir karar vermeden önce LP tekrarlanmalı ve BOS, HSV DNA için PCR ile yeniden test edilmelidir (85).

Asiklovire dirençli HSV suşlarının neden olduğu HSV ensefaliti, bağışıklığı yeterli kişilerde son derece nadirdir , ancak bazen bağışıklığı baskılanmış hastalarda da görülebilir (86). Bu nadir senaryoda tedavi, foskarnet gibi alternatif bir antiviral ilaca geçiştir.

KAYNAKLAR

1. Van Berkel, M.A. and J.L. Elefritz, Evaluating off-label uses of acetazolamide. The Bulletin of the American Society of Hospital Pharmacists, 2018. 75(8): p. 524-531.

2. Lipman, G.S., et al., A randomized controlled trial of the lowest effective dose of acetazolamide for acute mountain sickness prevention. The American Journal of Medicine, 2020. 133(12): p. e706-e715.
3. Heming, N., S. Urien, and C. Faisy, Acetazolamide: a second wind for a respiratory stimulant in the intensive care unit? Crit Care, 2012. 16(4): p. 318.
4. Brown, A.J., et al., A pilot randomised controlled trial evaluating the pharmacodynamic effects of furosemide versus acetazolamide in critically ill patients. Critical Care and Resuscitation, 2019. 21(4): p. 258-264.
5. Gulsvik, R., et al., Acetazolamide improves oxygenation in patients with respiratory failure and metabolic alkalosis. Clin Respir J, 2013. 7(4): p. 390-6.
6. Soe, A.K., et al., Adjuvant acetazolamide in patients with acute severe exacerbation of COPD and noninvasive ventilation. PULMONOLOGIYA, 2018. 28(2): p. 177-184.
7. Patel, A.R., et al., Global initiative for chronic obstructive lung disease: the changes made. Cureus, 2019. 11(6).
8. Ivkovic, M., et al., MRI assessment of the effects of acetazolamide and external lumbar drainage in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Fluids Barriers CNS, 2015. 12: p. 9.
9. Haase, C.G., et al., Influences of caffeine, acetazolamide and cognitive stimulation on cerebral blood flow velocities. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005. 29(4): p. 549-56.
10. Hornby, C., et al., Metabolic concepts in idiopathic intracranial hypertension and their potential for therapeutic intervention. Journal of Neuro-Ophthalmology, 2018. 38(4): p. 522.
11. Sterrett, S.P., et al., Acetazolamide is an effective adjunct for urinary alkalization in patients with uric acid and cystine stone formation recalcitrant to potassium citrate. Urology, 2008. 72(2): p. 278-81.
12. Pakfetrat, M., et al., A comparison of sodium bicarbonate infusion versus normal saline infusion and its combination with oral acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized, double-blind trial.Int Urol Nephrol, 2009. 41(3): p. 629-34.
13. Newton, P.N., et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of acetazolamide for the treatment of elevated intracranial pressure in cryptococcal meningitis. Clin Infect Dis, 2002. 35(6): p. 769-72.
14. Avetisov, S.E., et al., [Atropine use for the prevention of myopia progression]. Vestn Oftalmol, 2018. 134(4): p. 84-90.
15. McLendon, K. and C.V. Preuss, Atropine, in StatPearls [Internet]. 2021, StatPearls Publishing.
16. Drugs, B.I., Lactation Database (LactMed). Bethesda (MD)[(accessed on 8 June 2019)], 2006.
17. Craig-Brangan, K.J. and M.P. Day, Update: 2017/2018 AHA BLS, ACLS, and PALS guidelines. Nursing, 2019. 49(2): p. 46-49.
18. Wu, P.C., et al., Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. Eye (Lond), 2019. 33(1): p. 3-13.
19. Menezes, R.G., et al., Cerbera odollam toxicity: A review. J Forensic Leg Med, 2018. 58: p. 113-116.
20. Ho, M.L., et al., Utility of prehospital electrocardiogram characteristics as prognostic markers in out-of-hospital pulseless electrical activity arrests. Emerg Med J, 2018. 35(2): p. 89-95.
21. More, S.R., S.S. Dabhade, and B.B. Ghongane, Drug Audit of Intravenous Anaesthetic Agents in Tertiary Care Hospital. J Clin Diagn Res, 2015. 9(11): p. Fc25-8.
22. Mosimah, C.I., P.J. Murray, and J.W. Simpkins, Not all clots are created equal: a review of deficient thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) in patients with metabolic syndrome. Int J Neurosci, 2019. 129(6): p. 612-618.
23. Reed, M., C.C. Kerndt, and D. Nicolas, Alteplase, in StatPearls [Internet]. 2021, StatPearls Publishing.
24. Hughes, R.E., P. Tadi, and P.C. Bollu, TPA therapy. 2018.
25. Powers, W.J., 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): p. e46-e110.
26. Hacke, W., et al., Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med, 2008. 359(13): p. 1317-29.
27. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 1995. 333(24): p. 1581-7.
28. Chester, K.W., et al., Making a case for the right '-ase'in acute ischemic stroke: alteplase, tenecteplase, and reteplase. Expert Opinion on Drug Safety, 2019. 18(2): p. 87-96.
29. Van de Werf, F., Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. The Lancet, 1999. 354(9180): p. 716-722.
30. Okafor, O.N. and D.A. Gorog, Endogenous Fibrinolysis: An Important Mediator of Thrombus Formation and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol, 2015. 65(16): p. 1683-1699.
31. Rijken, D.C. and H.R. Lijnen, New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system. J Thromb Haemost, 2009. 7(1): p. 4-13.
32. Emberson, J., et al., Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet, 2014. 384(9958): p. 1929-35.
33. Correction to: 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): p. e440-e441.
34. Demaerschalk, B., et al., American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2016. 47(2): p. 581-641.
35. Topçuoğlu, M.A., et al., Akut inme tedavisinde intravenöz trombolitik tedavi: Sorunlar ve çözümler. Türk Nöroloji Dergisi, 2017. 23(4): p. 162-175.
36. Özdemir, A.Ö., et al., Özel İskemik İnme Tedavisi: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği İnme Tanı Ve Tedavi Kılavuzu–2015. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 2015. 21(2): p. 93-98.
37. Wang, W., et al., Hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke: mechanisms, models, and biomarkers. Molecular neurobiology, 2015. 52(3): p. 1572-1579.
38. Wang, C.X. and A. Shuaib, Critical role of microvasculature basal lamina in ischemic brain injury. Progress in neurobiology, 2007. 83(3): p. 140-148.
39. Miller, D.J., J.R. Simpson, and B. Silver, Safety of thrombolysis in acute ischemic stroke: a review of complications, risk factors, and newer technologies. Neurohospitalist, 2011. 1(3): p. 138-47.
40. Yaghi, S., et al., Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2017. 48(12): p. e343-e361.
41. Boasser, M., The European Stroke Organistion (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines formanagement of ischaemic stroke and transient ischaemic attack2008. Cerebrovasc Dis, 2008. 25(5): p. 457-507.
42. Members, A.T.F., et al., ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 2012. 33(20): p. 2569-2619.
43. Members, A.T.F., et al., Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. European heart journal, 2008. 29(23): p. 2909-2945.
44. Berger, P.B., et al., Impact of an aggressive invasive catheterization and revascularization strategy on mortality in patients with cardiogenic shock in the Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial: an observational study. Circulation, 1997. 96(1): p. 122-127.

45. Martin, K.A., et al., Time trends in pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1999 to 2018.Journal of the American Heart Association, 2020. 9(17): p. e016784.
46. Konstantinides, S.V., et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 2020. 41(4): p. 543-603.
47. Truhlář, A., et al., European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation, 2015. 95: p. 148-201.
48. Hasanoğlu, H.C., et al., Half-dose recombinant tissue plasminogen activator treatment in venous thromboembolism. Journal of Investigative Medicine, 2014. 62(1): p. 71-77.
49. Sharifi, M., et al., Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). The American journal of cardiology, 2013. 111(2): p. 273-277.
50. Virk, H.U.H., et al., Systemic Thrombolysis for Pulmonary Embolism: Evidence, Patient Selection, and Protocols for Management. Interventional Cardiology Clinics, 2018. 7(1): p. 71-80.
51. Jentzer, J.C., et al., Pharmacotherapy update on the use of vasopressors and inotropes in the intensive care unit.Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, 2015. 20(3): p. 249-260.
52. Vincent, J.-L. and D. De Backer, Circulatory shock. New England Journal of Medicine, 2013. 369(18): p. 1726-1734.
53. Dalimonte, M.A., J.R. DeGrado, and K.E. Anger, Vasoactive agents for adult septic shock: an update and review.Journal of Pharmacy Practice, 2020. 33(4): p. 523-532.
54. Hollenberg, S.M., Vasoactive drugs in circulatory shock. American journal of respiratory and critical care medicine, 2011. 183(7): p. 847-855.
55. Rhodes, A., et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive care medicine, 2017. 43(3): p. 304-377.
56. Polito, A., et al., Vasopressin for the treatment of vasodilatory shock: an ESICM systematic review and a meta-analysis. Critical Care, 2011. 15(1): p. 1-190.
57. Avni, T., et al., Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. PloS one, 2015. 10(8): p. e0129305.
58. De Backer, D., et al., Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. New England Journal of Medicine, 2010. 362(9): p. 779-789.
59. Myburgh, J.A., et al., A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Intensive care medicine, 2008. 34(12): p. 2226-2234.
60. Bassi, E., M. Park, and L.C.P. Azevedo, Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Critical care research and practice, 2013. 2013.
61. Russell, J.A., et al. Vasopressor therapy in the intensive care unit. in Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 2021. Thieme Medical Publishers, Inc.
62. Sakr, Y., et al., Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Critical care medicine, 2006. 34(3): p. 589-597.
63. De Backer, D., et al., Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. Critical care medicine, 2012. 40(3): p. 725-730.
64. Schnuelle, P., et al., Effects of donor pretreatment with dopamine on graft function after kidney transplantation: a randomized controlled trial. Jama, 2009. 302(10): p. 1067-1075.
65. Annane, D., et al., Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. The Lancet, 2007. 370(9588): p. 676-684.
66. Morelli, A., et al., Short-term effects of phenylephrine on systemic and regional hemodynamics in patients with septic shock: a crossover pilot study. Shock, 2008. 29(4): p. 446-451.
67. Russell, J.A., Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. Intensive Care Medicine, 2019. 45(11): p. 1503-1517.
68. Russell, J.A., et al., Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. New England Journal of Medicine, 2008. 358(9): p. 877-887.
69. Gordon, A.C., et al., Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. Jama, 2016. 316(5): p. 509-518.
70. Sanyal, A.J., et al., A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. Gastroenterology, 2008. 134(5): p. 1360-1368.
71. Singer, M., Arginine vasopressin vs. terlipressin in the treatment of shock states. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 2008. 22(2): p. 359-368.
72. Mårtensson, J. and A.C. Gordon, Terlipressin or norepinephrine, or both in septic shock? 2018, Springer. p. 1964-1966.
73. Laterre, P.-F., et al., Effect of selepressin vs placebo on ventilator-and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. Jama, 2019. 322(15): p. 1476-1485.
74. Chawla, L.S., et al., Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study.Critical care, 2014. 18(5): p. 1-9.
75. Khanna, A., et al., Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. New England Journal of Medicine, 2017. 377(5): p. 419-430.
76. Lopez, A., Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzapfel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G, Grossman S, and Grover R. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. Crit Care Med, 2004. 32: p. 21-30.
77. Memis, D., et al., The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. Anaesthesia and intensive care, 2002. 30(6): p. 755-762.
78. Meresse, Z., et al., Vasopressors to treat refractory septic shock. Minerva Anestesiologica, 2020. 86(5): p. 537-545.
79. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur heart J, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
80. Van Diepen, S., et al., Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation, 2017. 136(16): p. e232-e268.
81. Gnann, J.W. and R.J. Whitley, Herpes simplex encephalitis: an update. Current infectious disease reports, 2017. 19(3): p. 1-12.
82. Whitley, R.J., et al., Vidarabine versus acyclovir therapy in herpes simplex encephalitis. New England Journal of Medicine, 1986. 314(3): p. 144-149.
83. Boucher, A., et al., Epidemiology of infectious encephalitis causes in 2016. Médecine et maladies infectieuses, 2017. 47(3): p. 221-235.
84. Pouplin, T., et al., Valacyclovir for herpes simplex encephalitis. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2011. 55(7): p. 3624-3626.
85. Adler, A.C., et al., Herpes simplex encephalitis with two false-negative cerebrospinal fluid PCR tests and review of negative PCR results in the clinical setting. Case Reports in Neurology, 2011. 3(2): p. 172-178.
86. Schulte, E.C., et al., Acyclovir resistance in herpes simplex encephalitis. Annals of neurology, 2010. 67(6): p. 830-833.