



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPSİS TANILI HASTALARDA SEREBRAL PERFÜZYON
DEĞİŞİKLİKLERİNİN TRANSKRANİYAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ
İLE GÖZLEMSEL İNCELENMESİ

Dr. Payam RAHİMİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2021



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

SEPSİS TANILI HASTALARDA SEREBRAL PERFÜZYON
DEĞİŞİKLİKLERİNİN TRANSKRANİAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ
İLE GÖZLEMSEL İNCELENMESİ

Dr. Payam RAHİMİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Remzi İŞÇİMEN

BURSA-2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	16
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	26
Kaynaklar.....	31
Teşekkür.....	37
Özgeçmiş.....	38

ÖZET

Sepsis ilişkili beyin disfonksiyonu (SİBD), septik hastaların %70'ini etkiler. SİBD tanısında gecikme nörolojik sekel olasılığını arttırmaktadır. Transkraniyal Doppler (TKD) sepsis sırasındaki serebral kan akımını hızlı bir şekilde değerlendirmek için girişimsel olmayan, yatak başı uygulanabilir yöntemlerden biridir. Çalışmamızda yoğun bakımda sepsis tanılı hastalarda orta serebral arterin kan akımındaki değişiklikleri TKD ile Pulsatilité İndeks (P.İ) , Rezistans İndeks (R.İ) veya Serebral kan akım hızı indeks (CBF_i) değerlerinin ölçerek 0., 6., 24. ve 48 saatteki değişikliklerini prospektif olarak incelemeyi planladık.

Etik kurul onayı sonrası sepsis tanısıyla Bursa Uludağ Üniversitesi, Reanimasyon ünitesinde yatan 47 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik bilgileri, yandaş hastalıkları, Akut fizyoloji ve Kronik Hastalık Değerlendirme skoru, Ardışık organ yetmezliği değerlendirilmesi, ortalama arter kan basıncı, mekanik ventilasyon desteği, Pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP), yoğunbakım kalış süreleri, aldıkları vazoaktif ve sedoanaljezik ilaçlar, renal replasman tedavisi, toplam verilen sıvı miktarı, laboratuvar ve arteriel kan gazı analiz sonuçları, periferik oksijen satürasyonu(SpO₂), P/F oranı, Glaskow koma skalası (GKS) değerleri kaydedildikten sonra ölçülen P.İ, R.İ ve CBF_i değerleri ile karşılaştırıldı.

Vazoaktif ilaç alan ve almayan grup birleştirdiğinde P.İ değerlerinde başlangıca göre 48. saatte ve Sedoanaljezik ilaç alan grup hastalarında başlangıca göre 6.saat R.İ değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

Serebrovasküler dolaşım değişikliğine sebep olabilen PaO₂, PaCO₂, PEEP, sodyum, glukoz, laktat, ortalama arter kan basıncı, hemoglobin değerleri normal sınırlarda tutulduğunda serebrovasküler direnç ve perfüzyon göstergesi olarak P.İ, R.İ ve CBF_i değerleri üzerinde belirgin değişiklik oluşmamıştır.

Çalışmamızda sepsis hastalarında serebral perfüzyon ve oksijen

sunumunu; hemodinamik değişiklikler, laboratuvar değerleri ve arteriel kan gazı değişiklikleri etkilediği bilinsede, bu değişkenlerle TKD ile ölçümü yapılan P.İ, R.İ ve CBF'deki değişiklikleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. TKD'in klinik önemini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Sepsis, Transkranyal Doppler, Serebrovasküler dolaşım, Ultrasonografi, Orta serebral arter akım hızı

SUMMARY

Sepsis related brain dysfunction (SRBD) affects more than 70% of patients with sepsis diagnosis. Delay in SRBD diagnosis increases the risk of sepsis related encephalopathy and neurological sequelae. Transcranial Doppler (TCD) is one of the non-interventional, bedside methods which helps to evaluate cerebral blood flow. We aimed to observe the changes in the blood flow of the middle cerebral artery of septic patients by measuring the Pulsatility, Resistance indexes (P.I, R.I) and CBF index at 0, 6, 24, and 48 hours prospectively.

After ethics committee approval, 47 patients diagnosed with sepsis and hospitalized in Bursa Uludag University, Intensive Care unit were included in the study. Patients' demographic information, comorbidities, sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation scores, mean arterial blood pressure, mechanical ventilation support, positive end-expiratory pressure, intensive care duration of stay, vasoactive and sedoanalgesic drugs, renal replacement therapy, total fluid amount, C-reactive protein, glucose, PH, partial oxygen and carbon dioxide pressure, peripheral oxygen saturation, P/F ratio, lactate, Glasgow coma scale, urea, sodium, heamogram data and P.I, R.I and CBF_i values we collected.

When the group that received vasoactive drugs and the group that did not take were combined; statistically significant difference was found in P.I values at the 48th hour compared to the baseline. Also, there was statistically significant difference at R.I values of the patients who received sedoanalgesic drugs at the 6th hour compared to baseline ($p < 0.05$).

When parameters such as partial oxygen, carbon dioxide pressure, end-expiratory positive pressure, sodium, glucose, Lactate, mean arterial blood pressure, hemoglobin, which can cause cerebrovascular circulation changes, are kept within normal ranges, Cerebrovascular resistance and perfusion indicators such as P.I, R.I and CBF_i shows minimal changes.

Further studies are required to evaluate the role of TCD to guide therapies in septic patients.

Keywords: Sepsis, Transcranial Doppler, Cerebrovascular circulation, Ultrasonography, Middle cerebral artery velocity

GİRİŞ

Sepsis, enfeksiyonla ilişkili ortaya çıkan, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyon sendromudur (1). Sepsis ile ilişkili beyin disfonksiyonu (SİBD), santral sinir sistemi enfeksiyonu ve beyin disfonksiyonunun diğer olası nedenleri (santral sinir sistemi lezyonları veya ilaç intoksikasyonu) yokluğunda sepsise eşlik eden beyin disfonksiyon olarak tanımlanır (2). SİBD, sepsisle ilişkili en sık organ disfonksiyonudur, septik hastaların %70'ini etkiler ve sıklıkla erken evrede ve başka bir organların tutulumundan önce ortaya çıkar (3). SİBD tanısında gecikme nörolojik sekel olasılığını arttırmakta ve tanısız zorluklara neden olmaktadır (4).

SİBD'nun patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte diffüz nöroinflamasyon, nörotoksisite ve mikroembolilerin neden olduğu serebral iskemik değişiklikler serebral disfonksiyonda önemli etkenler olarak düşünülmektedir(5). Ayrıca sepsis hastalarında büyük damar tıkanması olmasa da ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler serebral kan akımında azalmaya, mikrosürkülasyonda bozulmaya ve doku iskemisinde artışa neden olabilmektedir(6-9). Sepsise bağlı sistemik hemodinamik değişiklikler öncelikli olarak ortaya çıkmaya da serebral otonöregülasyon mekanizma birçok faktör tarafından değiştirilebilmektedir (10).

Sepsise bağlı olarak inflamasyon mediatör salınımlarının beyin üzerine direkt etkilerine bağlı olarak oluşan değişikliklerin yanısıra, sistemik etkileri (hipotansiyon inme, nöbet, hipoglisemi, ve karaciğer-böbrek etkilenimleri) de ikincil olarak serebral hasarı arttırabilmektedir (11). Bu karmaşık süreçte, septik hastanın serebral dolaşımının etkileniminin erken saptanması ve izlenmesi, sepsis tedavisinde önemli katkı sağlayacaktır.

Serebral disfonksiyonun erken dönemde tanınması ve izlemi için birçok yöntem kullanılmaktadır. Bunlar;

1) Serebral perfüzyon ve oksijenasyon ölçümü için non-invazif yöntemler: Transkraniyal Doppler (TKD) ve Near Infrared Spektroskopi (NIRS).

2)Beynin elektriksel aktivite değişikliklerinin izlenmesi amacıyla kullanılan non-invazif yöntemler: Elektroensefalografi (EEG) ve Uyarılmış Potansiyeller (UP).

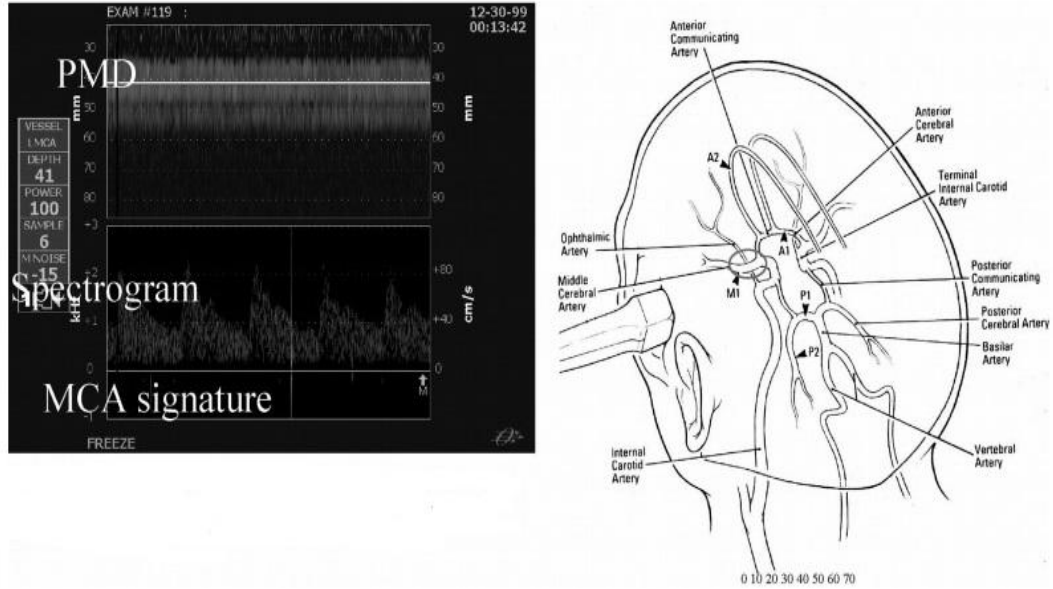
3)Yapısal serebral lezyonları tespit etmek için gerekli olan ve prognozu yönlendirebilen görüntüleme yöntemleri: Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans görüntüleme (MR).

Hemodinamik bozukluk, sepsisin temel bir özelliğidir. Serebral kan akımı (SKA), sepsisle beraber bozulabilir ve Sepsisle İlişkili Ensefalopati (SİE) olarak tanımlanan nörokognitif bozukluklar; deliryumdan komaya kadar değişebilir (9). Yoğun bakımda takip edilen sepsis hastalarının %50'sinden fazlasında ortaya çıkabilmektedir ve sepsis hastalarının mortalitesinde artış ile ilişkili risk faktörlerindedir (5,12-14).

Kanın bir organdaki dolaşımı, perfüzyon basıncı ile o organın bölgesel direncine bağlıdır. Bu prensiple bakıldığında beyin perfüzyon basıncı, sistemik ortalama arteryel kan basıncı ile intrakranial basınç arasındaki farka eşittir. Erişkinde normal kafa içi basıncı 5–15 mmHg olarak kabul edilir. Kafa içi basınç artışını takiben serebral perfüzyon basıncı azalır ve bu azalma fazla ise serebral dokuda iskemiye arttırabilir. Kafa içi basınç artışı kontrol altına alınmazsa herniasyona neden olabilir. Beyni diğer organlardan ayıran en önemli özellik kafatası gibi rijit ve elastik olmayan bir yapı içerisinde yer almasıdır. O nedenle kafa içi basınç değişikliklerinde ancak küçük miktardaki değişimler tolere edilebilir. Monro-Kellie doktrini olarak bilinen bu kavrama göre elastik yapısı olmaması nedeniyle intrakranial basınç sabittir (15).

Transkranyal Doppler Ultrason sepsise bağlı serebral kan akımını hızlı bir şekilde değerlendirmek için girişimsel olmayan, tekrarlanabilir, ameliyathane ve yoğunbakımda yatak başı uygulanabilir yöntemlerden biridir (16-17). Transkranyal Doppler ultrasonografi uygulamasının bazen zor ve uygulayıcıya bağlı olmasına rağmen pratik uygulanabilir, güvenilir olması, hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesi, invaziv olmaması ve ölçümlerin sık ve seri bir biçimde yapılabilir olması nedeni ile yaygın kullanılmaktadır. Serebral damarların çapının sabit kaldığı varsayılırsa; TKD ile ölçülen

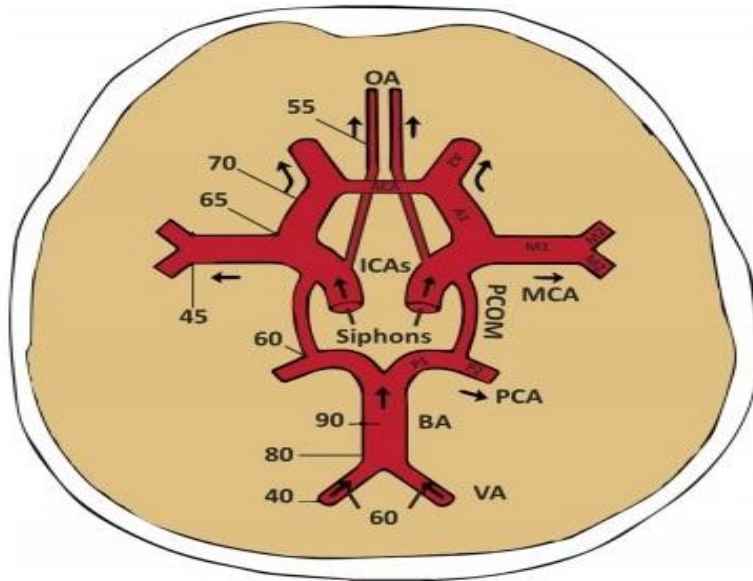
serebral kan akımı hızı değişikliği serebral mikrosirkülasyonundaki hemodinamik değişikliklerin göstergesi olabilir (18). Ek olarak, SKAH'nın ortalama arterial kan basıncı, hipo-hipernatremi, hipoglisemi, hipo-hiperkarbi gibi değişkenlerden etkilenebildiği düşünüldüğünde, bu değişkenlerle eşzamanlı ölçülmesi gerekir (19-21).



Şekil 1. —Transtemporal pencerede kulak ile zigomatik kemiğin çıkıntısı arasındaki MCA görüntüsü, ultrasonda TKD mod kullanılarak, 30-60 mm derinlikte probun odaklanmasıyla elde edilir. (power M-mode) (56).

Transkranyal Doppler ile Willis poligonu ve vertebrobaziller arter sistemdeki kan akımı değerlendirilmektedir. TKD ile serebral kan akımının ölçümünün yapıldığı bir çalışmada, TKD ile serebral kan akım hızlarının ölçülmesinde hata payının %6'dan az olduğu ve bunun da TKD probunun inceleme açısı ve damar kesit alanından kaynaklandığı ve ölçümlerin birkaç kez tekrarlanması ve ortalamasının alınması ile hata payının azaltılıp, kabul edilebilir düzeye indirilebileceği bildirilmiştir (22). Klinik uygulamada en çok anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanamada serebral damarlardaki vazospazmı saptamada ve monitörizasyonunda kullanılmaktadır. Ayrıca, Willis poligonu ve vertebrobaziller arterial sistemdeki büyük arterlerin stenozu veya oklüzyonunun saptanması, intrakranial kan akımında kollateral damarların değerlendirilmesi, serebral mikroembolilerin, sağdan sola şantların saptanması, serebral vazomotor reaktivitenin değerlendirilmesi,

akut serebrovasküler hastalıkta, beyin ölümünün klinik tanısının doğrulanmasında yardımcı tanı yöntemi olarak, perioperatif ve intraoperatif monitorizasyonda serebral emboli, tromboz, hipoperfüzyon ve hiperperfüzyon saptanmasında, orak hücreli anemide inme riskinin değerlendirilmesinde, arteriovenöz malformasyonların değerlendirilmesinde, intrakranial anevrizmaların saptanması ve takibinde ve septik hastalarda SİBD, SİE tanı ve takibinde katkı sağlayabilmektedir. Tüm ultrason cihazları, transduserlerinde pizoelektrik kristallere sahiptir. Bu kristal, alternatif elektrik akım uygulandığında, hızlı bir şekilde daralır ve genişler. Bu hızlı daralma ve genişleme elektrik enerjisini akustik enerji ya da ses dalgalarına dönüştürür. İşlem yapılan dokudan yansıyan ya da yayılan ses dalgaları da transdusere geri döner, uyarlanabilir değişiklik kristalden çıkan küçük elektriksel akımlara neden olur ve bu cihaz tarafından analiz edilebilir. Ses dalgaları frekans sürelerine (her saniyedeki siklus adedi ya da hertz sayısı:Hz) göre tarif edilirler.

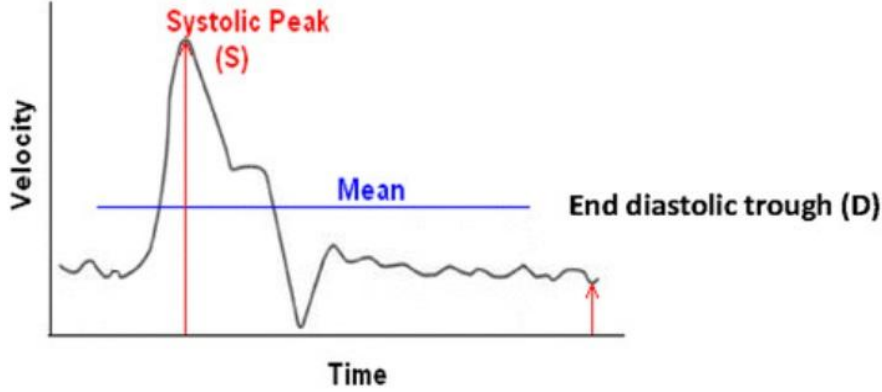


Şekil 2. Major intrakraniyal arterler ve transkraniyal doppler pencerelerini gösteren diyagram. İnsan kafatası için çeşitli arter segmentlerinden akış yönleri ve insonasyon derinliği (mm) gösterilmektedir (40).

Çocukluğun erken dönemlerinde fontaneller açık olduğu için, intrakranial damarlardaki akım hızlarının ölçümü Doppler tekniği ile

yapılabilmektedir. Erişkinlerde ise kafatası kemikleri ultrason dalgalarının geçişini engelleyebilmektedir. 5-10 mHz dalga aralığında çalışan Doppler cihazları ile intrakranial arterlerden kan akım hızlarının ölçümü imkansızdır. Daha düşük frekanslarda (1-2 mHz) kemik ve yumuşak dokunun etkisi azdır, En sık kullanılan bölge, kulağın önünde ve zigomatik kemerin üst kısmında yer alan temporal squama üstündeki ultrasonik "temporal pencere" adı verilen bölgedir. Kafatasının bu bölgesi genellikle yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine izin verecek şekilde ince ve homojendir, ancak özellikle de yaşlılarda %10–15 oranında ölçülemeyebilir. Transkranyal Doppler cihazında düşük frekanslı (2 mHz) ve yüksek enerjili (100 mW/cm₂) tek bir prob hem kaynak hem de yansıyan dalgayı algılayan kaydedici görevini yapar. Doppler probunun algıladığı kristaller tarafından dışarı verilen ultrason dalgaları, damar içinde ilerleyen kanın şekilli elemanlarından (özellikle kırmızı kan hücreleri) yansiyarak bilgisayar yardımı ile dalga ve spektral forma dönüştürülür. TKD iki temel hemodinamik kural (Doppler etkisi ve Bernoulli kuralı) üzerine kurulmuştur: Doppler etkisi 1800'lü yılların ortalarında Christian Doppler tarafından tanımlanmıştır. Belli bir frekansa (FO) sahip bir ses dalgasının hareket eden bir nesneye (kanın şekilli elemanları) çarpması ile olmaktadır, ses dalgası nesneden farklı bir frekans (FR) ile yansır ve sonuçtaki frekans farkı $FD = FR - FO$ ve hız (V) da $V = (c \times FD) / 2 \times FO \times \theta$ formülü ile hesaplanır, c sesin hızı, θ ise ultrason probundan gelen ses dalgaları ile kan akımı yönü arasındaki açıdır. Bu formül ile hem hız (V; cm/s cinsinden) hem de damar içindeki kan akımının yönü ölçülebilmektedir. Eğer nesne proba doğru yaklaşmakta ise kaydedilen frekans gönderilen frekanstan yüksek, probdan uzaklaşmakta ise kaydedilen frekans gönderilen frekanstan daha düşük olacaktır. Gönderilen ve kaydedilen frekans arasındaki farka Doppler frekansı adı verilir. Bernoulli kuralı, hız ve basınca göre, sıvıların farklı çaptaki yerlerden akımını tanımlamaktadır. Kan daha geniş çaplı bir damardan daha dar çaplı bir damara hareket ederken, dar alandan geçerken de aynı kan hacminin sağlanabilmesi için kan akım hızı artmalıdır. Spektral Doppler dalga formu, kan damarının belli bir alanındaki kan akım hızlarının kardiyak siklus boyunca olan hız-zaman eğrisinin görsel

halidir. Bu dalgadan sistolik akım hızı (V_s) ve diastolik akım hızı (V_d) ölçülebilir.



Şekil 3. Hız-zaman eğrisinde spektral Doppler dalga formu. Pulsatility İndex ($P.I$)= $S-D/$ Mean, Resistance İndex ($R.I$)= $S-D/S$ (39).

Bu değerler kullanılarak ortalama akım hızı (V_m), $V_m = \text{Sistolik hız } (V_s) + (\text{Diastolik hız } (V_d) \times 2) / 3$ formülü ile hesaplanabilir. V_m , zaman-hız dalgasındaki ortalama akım hızıdır. Rezistans indeksi ($R.I$) bir organa doğru olan kan akımına karşı olan direncin ölçümüdür. $R.I = \text{Sistolik hız } (V_s) - \text{diastolik hız } (V_d) / \text{sistolik hız } (V_s)$ denkleminde hesaplanır. Direnç arttıkça diastol sırasındaki kan akımı azalır; böylece $R.I$ 1,0'a yaklaştıkça V_d sıfıra doğru iner. $R.I$ 1,0'a ne kadar yakınsa kan akımına karşı direnç o kadar fazladır. Pulsatilité, incelenen arterin beslediği serebral dokunun periferik rezistansını gösterir. Pulsatilité indeksi ($P.I$) Gosling denklemi ile hesaplanır; $P.I = \text{Sistolik hız } (V_s) - \text{diastolik hız } (V_d) / \text{ortalama hız } (V_m)$. Pulsatilité indeksinin normal aralığı 0,8-1,2'dir. $P.I$ 'nin $>1,2$ olması, yüksek intrakranial basınç veya hipokapni gibi nedenlere bağlı serebral dokunun periferik rezistansında artış veya küçük damar hastalığında görülebilir. Azalmış pulsatilité indeksi ($<0,8$) yüksek dereceli stenozun distalinde kan akımında azalmaya bağlı veya arteriovenöz malformasyonu besleyen arterde periferik rezistansda azalmaya bağlı olarak görülebilir. Stenoz varlığında, stenozun proksimalinde kan akım hızı düşük, $P.I$ yüksek, stenoz segmentinde kan akım hızı artmış, post-stenotik bölgede ise kan akım hızı ve $P.I$ düşük olarak saptanır. Tam oklüzyonda hiçbir akım sinyali alınmaz. Her iki orta serebral

arter (MCA) arasında kan akım hızı farklılığı 30 cm/sn'den fazlaysa, tek taraflı stenoz veya spazmdan söz edilebilir. Kan akım hızını birçok faktör etkilemektedir. Yaş, intrakranial basınçta, santral venöz basınç ve kan viskozitesinde artış, vazokonstrüksiyona neden olan ilaçlar, serebral kan akım hızında azalmaya, anemi, parsiyel karbondioksit basıncında (PaCO_2) artış ve vazodilatasyona neden olan ilaçlar serebral kan akım hızında artışa neden olabilmektedir (23).

Pek çok klinik uygulamada, TKD, İntrakranial Basınç (n-İCP) tahmini değerini elde etmek için kullanılan bir yöntemdir. Artmış İCP'nin, elastik yapıya sahip serebral damarlarda kan akış hızının dalga şeklini etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu tür damarlar dış basınç (İCP) ve iç basınçtan (arteriyel kan basınç) etkilenir. TKD'de yüksek P.İ, düşük diyastolik akım hızı, sivri dalga formu gibi değişiklikler İCP artışının yanısıra hipotansiyon ve hipokapni gibi durumlarda görülebilmektedir (24).

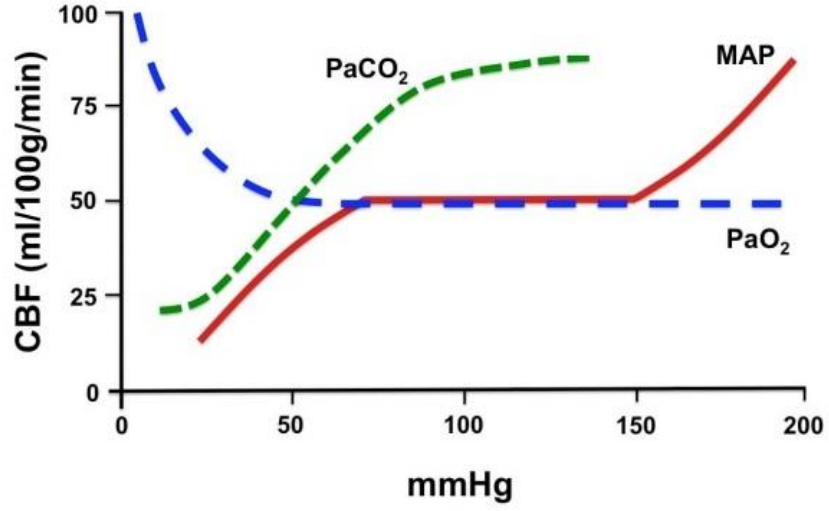
Transkranyal Doppler, ultrasonografi probu (2-mHz) ile Willis poligonu ve vertebrobaziler arterial sistemdeki kan akım hızlarını, temporal kalvaryal incelleme alanı, orbita ve foramen magnum gibi kafatasından yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine olanak tanıyan yerlerden ölçmektedir. İncelemeyi yapan kişi, her iki serebral hemisferin de değerlendirilmesine ve incelenecek düzlemlerin optimizasyonuna olanak sağlayacak şekilde hasta yatağının başında durarak, derinlik ve prob açısını ayarlayarak intrakranial arterleri değerlendirebilir. Hasta karşıya doğru bakmalı ve kalp hızı ve kan basıncı monitörize edilmelidir. TKD, dört doğal kranial pencereden yapılır: transtemporal, transorbital, transforaminal ve submandibular. Temporal kemiğin suprazigomatik bölümünün incelleme alanlarına bağlı üç transtemporal pencere bulunmaktadır.

Cihaz probdan milimetreler düzeyindeki özel derinlik mesafelerine ses dalgalarının gönderilmesine olanak tanır. İncelemeyi yapan kişi derinlik ve prob açısını ayarlayarak orta serebral arter dallarının yüzeyel bölümlerinden başlayıp Willis poligonu çevresinde incelemesine devam edebilir. Genellikle aynı taraf anterior serebral arter, karşı taraf anterior serebral arter ve orta serebral arter ile aynı taraf ve karşı taraf posterior serebral arterlerden

sinyaller alınır. Proben orbita üzerinde tutulması oftalmik arterin, karotis arterle bağlantı yeri ve bazen de karşı taraf anterior serebral arterin izlenmesine olanak tanır. Proben arkada foramen magnum üzerinde tutulması hem vertebral arterlerin hem de baziller arterin (genellikle orta segmentine kadar) izlenmesini sağlar. Bazı hastalarda oksipital kemiğin ince bölümü kalkerin arter ve büyük venöz sinüslerin izlenmesine olanak tanır ve prob çene açısında tutularak ekstrakraniyal karotis arter izlenebilir (22).

Vakaların %5-20'sinde, özellikle 60 yaş üstü kadınlarda hiperosteoza nedeniyle sinyal alınamayabilir. Transorbital pencereden oftalmik arter ve internal karotid arterin kavernoöz parçasının üç segmenti (parasellar, genu ve supraklinoid) değerlendirilmektedir (25-28). Hasta hafifçe başını öne eğdiğinde, oturur pozisyonda iken transforaminal pencereden baziller arter ve vertebral arterlerin intrakranial parçaları değerlendirilebilir. Submandibular pencereden de, internal karotid arterin ekstradural segmenti değerlendirilir (25-27).

Çalışmamızda yoğun bakımda yatan sepsis tanılı hastalarda erken dönemde ortaya çıkan serebral disfonksiyonun tanınmasında, serebral kan akımındaki değişiklikleri, etki eden faktörler ve akım direnç değişikliklerinin (P.İ, R.İ veya CBFi) incelenmesi amaçlanmıştır.



Şekil 4. Serebral kan akışı değişikliklerinin şematik görünümü; yeşil çizgi : parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı(PaCO₂), kırmızı çizgi:Ortalama arter basıncı (MAP), mavi çizgi: parsiyel oksijen basıncı (PaO₂) (19).

Tablo 1. TKD ile değerlendirilen intrakranial arterlerin saptanmasında kullanılan kriterler (29).

Arter	Pencere	Derinlik (mm)	Akım yönü (ultrason probuna göre)
MCA	Transtemporal	55-65	Proba doğru
ACA	Transtemporal	60-75	Probdan uzağa doğru
PCA (P1)	Transtemporal	65-75	Proba doğru
PCA (P2)	Transtemporal	65-75	Probdan uzağa doğru
Vertebral arter	Transforaminal	60-80	Probdan uzağa doğru
Baziler arter	Transforaminal	90-110	Probdan uzağa doğru

MCA: Orta serebral arter, **ACA:** Ön serebral arter, **PCA:** arka serebral arter

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim dalı, Reanimasyon ünitesinde (Mart-Eylül 2020) aralığında sepsis tanısı ile kabul edilen hastalarda prospektif olarak planlanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 19 şubat 2020 tarihli 2020-3/35 no'lu kararla onay alındıktan sonra, tüm hastaların kendisi veya yakınlarında sözlü ve yazılı onam alındı. Çalışmamız 2009 yılı Helsinki bildirgesine göre gerçekleştirildi.

Çalışmaya yoğunbakım ünitesine 24 saat içinde sepsis tanısıyla yatışı yapılan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. Sepsis standart uluslararası sepsis 3 kriterlerine göre tanımlanmıştır (enfeksiyona karşı bozulmuş konak yanıtı sonucu gelişen yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu) (30).

Aşağıda belirtilen kriterlerden bir veya daha fazlasına sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

- 1) Bilinen serebrovasküler lezyon (iskemik veya hemorajik serebrovasküler olay, neoplazm)
- 2) Serebral enfeksiyon (menenjit, ensefalit)
- 3) Ensefalopatisi olan hastalar (karaciğer yetmezliği, hiperüremi, hiponatremi ve hipoglisemiyle ilişkili)
- 4) İlaç intoksikasyon
- 5) Ciddi karotis stenoz (>%70)
- 6) Demans
- 7) Gebelik
- 8) İntrakranial operasyon öyküsü
- 9) 18 yaştan küçük olanlar

Hastaların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), yandaş hastalıklar, yatış sırasındaki tanıları kayıt edildi. Hastalığın ciddiyeti 0., 6., 24. ve 48. saatteki Akut Fizyoloji ve Kronik Hastalık Değerlendirme skoru (APACHEII) ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilme skoru (SOFA) hesaplamasıyla

değerlendirildi.

- Yoğun bakıma kabulden sonra, başlangıç, 6., 24. ve 48. saatlerdeki vital bulgular (kalp atım hızı (atım/dk), ortalama kan basıncı (mmHg), oksijen ve mekanik ventilasyon desteği alıp almadıkları, pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP), yoğunbakım kalış süreleri, aldıkları vazoaktif ajanlar ve sedoanaljezik ilaçlar, renal replasman tedavisi alıp almadıkları, aldıkları toplam sıvı miktarı, C-reaktif protein (CRP), Glukoz, arterial kan gazı parametreleri (pH, Parsiyel oksijen basıncı (PaO₂), Parsiyel karbondiyoksit basıncı (PaCO₂), laktat, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), PaO₂/FiO₂ (P/F) oranı, Glaskow Koma skalası (GKS) başlangıç, 6., 24. ve 48 saatteki değerleri kaydedildi.
- Normal şartlarda yoğun bakım kliniğimizde hastaların biyokimyasal laboratuvar tetkikleri Üre, Sodyum (Na), hemogram parametreleri (hemoglobin (Hb), hematokrit(Htc)) rutin olarak 24 saatlik aralıklarla bakıldığı için kaydedilen Na, Üre, Hb ve Htc değerlerinin başlangıca göre 24. ve 48. saatteki değerleri kaydedildi.

Orta serebral arterdeki ortalama hız (VMCA), Peak sistolik hız (PS) ve End diastolik hız (ED) hastanın yoğunbakım yatışı yapıldıktan sonra başlangıç, 6., 24. ve 48. saatte, kafatasının her iki tarafındaki temporal kemik penceresinden 2 Megahertz'lik Doppler probunun TKD modu kullanılarak ölçüldü. İlk ölçümde en yüksek VMCA'ya sahip taraf sonraki ölçümlerde kullanılmıştır. Çalışmada tüm hastalarda LogiQ-E7 General Electric Ultrason cihazı kullanıldı.

Hemodinamik açıdan stabil oldukları dönemde ölçümler yapıldı. Her ölçüm 3 kere tekrarlanıp en yüksek değer kaydedilmiştir. Tüm ölçümler aynı cihazda benzer ayarlarla transkraniyal doppler ultrason eğitimi almış uygulayıcı belgesi olan aynı kişi tarafından yapılmıştır.

Ölçülen değerlerle Pulsatility İndeks (P.İ) (P.İ= Sistolik hız-Diastolik hız/Ortalama hız), serebrovasküler Rezistans İndeks (R.İ) (R.İ= sistolik hız-diastolik hız/sistolik hız) ve Cerebral Kan Akımı İndeks (CBF_i) hesaplanmıştır. (16,31) Önceki araştırmalar, P.İ ile Dopplerle ölçülen serebral kan akışının logaritması arasında güçlü bir ters korelasyon ($r_2 = 0.81$). olduğunu

göstermiştir. Pierrakos ve arkadaşları (17) P.İ ile CBF arasındaki ilişkiyi matematiksel modelle düzenlemiştir. Buna göre $\log CBF = 1.11 - 0.17 \times P.İ$ formülünden, CBF'nin anti-logaritmasının P.İ ile ilişkisi ($CBF = 10 / 1.47P.İ$) olarak saptanmıştır. Bu formüle dayanarak ve serebral kan akışının (CBF) Perfüzyon Basıncı / serebrovasküler dirençler formülü ile tahmin edildiği göz önüne alındığında, P.İ'nin serebral dirençlerle (CBVR) ilişkili olduğu gösterilmiştir: $CBVR \approx 1.47P.İ / 10$. ve Ortalama arter basıncı $\times 10 / 1.47P.İ$ oranını bir CBF indeksi olarak değerlendirmişler.

TKD tabanlı serebral perfüzyon basıncı (nCCP)=Ortalama Arter Kan Basıncı (OAB) x diyastolik akım hızı (FVd) / ortalama akım hızı(FVm) + 14 formülü ile hesaplanmaktadır (15).

TKD tabanlı nİCP ölçme yöntemleri esas olarak serebrovasküler dinamikler ile İCP arasındaki ilişkilere dayanmaktadır. Üç kategoriye ayrılabilirler: (I) TKD ile ölçülen pulsatilite indeksine dayalı yöntemler; (II) non invazif serebral perfüzyon basıncının (nCPP) hesaplanmasına dayanan yöntemler; ve (III) matematiksel modellere dayalı yöntemler. Yapılan çalışmalar incelendiğinde I ve III yöntemlerin duyarlılığıyla ilgili yeterli kanıt bulunamadığı için çalışmamızda II yöntem kullanarak İCP değeri nİCP: OAB-nCCP formülünden elde edilmiştir (15).

Hastaların başlangıçtaki kaydedilen parametreleri ve TKD yöntemiyle ölçülen değerler başlangıç bazal değerler olarak ele alınıp 6., 24. ve 48. saatteki parametre ve ölçülen değerlerle istatistik olarak karşılaştırılmıştır.

İstatistik Analiz

Çalışmamızda sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ya da medyan (çeyreklikler arası fark) değerleriyle ifade edilirken, kesikli değişkenler ise medyan (çeyreklikler arası fark) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler için ise sayı ve ilgili yüzde değeri ile birlikte verilmiştir. P.İ, R.İ ve CBF_i 0-6 saat, 0-24 saat ve 0-48 saat farkı önemliliği açısından Wilcoxon İşaretli Sıra Testi ile değerlendirildi. İlgili

ölçümlerin gruplar arası karşılaştırmaları için ise 0. Saate göre diğer zaman dilimlerinde elde edilen ölçümlerin yüzde değişim değerleri hesaplanmış ve bu değerlerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız çift örneklem t- testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmış ve Spearman korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Verilerin analizi SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalar için tip I hata düzeyi %5 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya sepsis tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen 60 hastanın 47'si dahil edildi. Verileri analiz edilirken 3 hasta yoğun bakıma kabul edildikten sonra 48 saatten önce eksitus, 4 hasta başka kliniklere devir, 2 hastada serebrovasküler olay (SVO) öyküsü saptanması ve 4 hastada transkranyal doppler ile ölçüm yapılamaması sebebiyle toplam 13 hasta çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik bilgileri ve yandaş hastalıkları, sepsis kaynakları ve mekanik ventilasyon dağılım gösterilmiştir. (Tablo 2- 3)

Tablo 2. hastaların demografik hemodinamik bilgileri

Yaş (yıl)	62.3±17
Cinsiyet(Kadın/Erkek) (n)	21/26
Ortalama kan basıncı(mmHg)	79.4±14,4
APACHE II	17.3±6,8
GKS	8.8±4
SOFA	9±4
Sıvı infüzyon (ml/48saat)	5127±2146
CRP(mg/dl)	164.8±97,9
Yoğunbakım kalış süresi(gün)	19.6±22,2
Septik şok (n)	26
Hemodiyaliz (n)	13

APACHE II: Akut fizyoloji ve Kronik Hastalık Değerlendirme skoru, **GKS:** Glaskow Koma Skalası, **SOFA:** Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilmesi

Tablo 3.Yandaş hastalıklar, Sepsis kaynağı ve mekanik ventilasyon dağılımı

Yandaş Hastalıklar	%
<ul style="list-style-type: none"> • Kardiyak hastalık (HT, KAH, KY) • DM • Akciğer hastalık (Astım, KOAH) • Karaciğer hastalık(Siroz, HBV,HCV) • Malignite (Testis, Mesane, Akciğer) • Post KPR • Böbrek yetmezlik (Akut, Kronik) 	<p>51.1 38.3 19.1 16.7 19.1 14.9 51.1</p>
Sepsis Kaynağı (n)	47
<ul style="list-style-type: none"> • Pnömozeptis • Üroseptis • Abdominozeptis 	<p>41 3 3</p>
Mekanik ventilasyon (n)	41
<ul style="list-style-type: none"> • NIV • İMV 	<p>4 37</p>

HT: Hipertansiyon, **KAH:** Koroner Arter hastalığı, **KY:** Kalp Yetmezliği, **DM:** Diyabetes Melitus, **KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, **HBV:** Hepatit B Virüs, **HCV:** Hepatit C Virüs, **KPR:** Kardiyopulmoner Resüsitasyon, **NIV:** Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon, **İMV:** İnvaziv Mekanik Ventilasyon

Glukoz, pH, PaO₂, PaCO₂, Laktat, SpO₂, P/F oranı, PEEP, GKS ve SOFA skorunun başlangıca göre 6., 24. ve 48. saat yüzdalik değişimleriyle P.İ, R.İ, CBF_i'in başlangıca göre 6., 24. ve 48. saat yüzdalik değişimleri arasında statistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05)(Tablo 5).

Na, Üre, Hb ve Htc değerlerinin başlangıca göre 24. ve 48. saat yüzdalik değişimleriyle P.İ, R.İ, CBF_i'in başlangıca göre 24. ve 48. saat yüzdalik değişimleri arasında statistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05)(Tablo 5).

Hastalar vazoaktif ilaç alan ve almayan grup olarak ayrıldığıında; Vazoaktif ilaç alan ve almayan gruplarda P.İ, R.İ ve CBF_i ölçüm değerleri; başlangıca göre 6., 24. ve 48. saat değerlerinin yüzdalik değişimleri karşılaştırıldığıında istatistiksel anlamlılık farklılık saptanmadı (p>0.05). İki grup birleştirildiğinde tüm hastaların R.İ, CBF_i değerleri incelendiğinde başlangıca göre 6., 24. ve 48. saatlerdeki yüzde değişimi

karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$); ancak P.İ değerlerinde başlangıca göre 48. Saatte istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$)(Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %50'sinde sedoanaljezik uygulanırken diğerlerinde midazolam (n=5), opioid (n=19) uygulandı. Hastalar sedoanaljezik ilaç alan ve almayan grup olarak ayrıldığında; sedoanaljezik ilaç alan ve almayan gruplarda P.İ, R.İ ve CBF_i ölçüm değerleri; başlangıca göre 24., 48. saat değerlerinin yüzdelik değişimleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ancak sedoanaljezik ilaç alan grup hastalarında başlangıca göre 6.saat R.İ değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$). İki grup birleştirildiğinde P.İ, R.İ, CBF_i değerleri incelendiğinde başlangıca göre 6., 24. ve 48. saatlerdeki yüzde değişimi karşılaştırıldığında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 7). Hastaların tamamının yoğun bakımdaki 14 günlük mortalite %25.53 (n:12) ve 28 günlük mortalite %34.04 (n:16) olarak hesaplandı.

Tablo 4: Transkranyal Dopplerle ölçülen değerlerin zamansal değişimler

	(n=47)	IQR	p-değeri
P.İ			
0 saat	1.48±1.06		
6 saat	1.55±1.03		
24 saat	1.48±0.99		-
48 saat	1.35±1.13		
%Δ0 saat→6 saat	MED %0.00	IQR 56.46	0.709
%Δ0 saat→24 saat	MED %0.00	IQR 69.50	0.737
%Δ0 saat→48 saat	MED %12.13	IQR 107.77	0.434
R.İ			
0 saat	0.66±0.21		
6 saat	0.65±0.22		
24 saat	0.68±0.17		-
48 saat	0.63±0.17		
%Δ0 saat→6 saat	MED %↓1.59	IQR 30.58	0.628
%Δ0 saat→24 saat	MED %0.00	IQR 36.24	0.909
%Δ0 saat→48 saat	MED %↑1.69	IQR 46.36	0.526
CBF_i			
0 saat	553.25±338.61		
6 saat	537.53±318.77		
24 saat	540.97±307.75		-
48 saat	605.70±338.94		
%Δ0 saat→6 saat	MED %↑1.33	IQR 82.53	0.654
%Δ0 saat→24 saat	MED %0.00	IQR 87.08	0.717
%Δ0 saat→48 saat	MED %↑16.99	IQR 97.66	

P.İ: Pulsatilite İndeksi, R.İ: Rezistans İndeksi, CBF_i: Serebra Blood Flow indeksi, MED: median, IQR: Interquartil Range: çeyrekler arası fark

Tablo 5: Laboratuvar değerlerin zamansal değişimleri

	(n=47)	IQR		(n=47)	IQR
Hemoglobin			Laktat		
0 saat	9.87±2.60		0 saat	22±16.11	
24 saat	9.59±2.59		6 saat	23.44±20.60	
48 saat	9.27±2.59		24 saat	24.17±24	
%Δ0 saat→24 saat	MED %0.00	IQR 9.09	48 saat	23.29±23.06	
%Δ0 saat→48 saat	MED %↓7.69	IQR 12.50	%Δ0 saat→6 saat	MED %↓7.14	IQR 57.14
			%Δ0 saat→24 saat	MED %↓7.14	IQR 53.57
			%Δ0 saat→48 saat	MED %↓3.33	IQR 53.36
Hemotokrit			GKS		
0 saat	31.44±7.72		0 saat	8.76±4.31	
24 saat	29.87±7.90		6 saat	8.76±4.08	
48 saat	29.97±7.86		24 saat	9.02±3.87	
%Δ0 saat→24 saat	MED %↓3.23	IQR 10.00	48 saat	8.63±3.94	
%Δ0 saat→48 saat	MED %↓3.70	IQR 16.02	%Δ0 saat→6 saat	MED %0	IQR 0,00
			%Δ0 saat→24 saat	MED %0	IQR 1.00
			%Δ0 saat→48 saat	MED %0	IQR 3.00
ÜRE			SpO₂		
0 saat	105.14±58.81		0 saat	95.61±3.74	
24 saat	97.53±58.49		6 saat	96.21±2.72	
48 saat	99.38±60.81		24 saat	95.67±2.73	
%Δ0 saat→24 saat	MED %↓3.33	IQR 24.99	48 saat	95.76±3.40	
%Δ0 saat→48 saat	MED %↓0.61	IQR 55.00	%Δ0 saat→6 saat	MED %↑1.02	IQR 4.12
			%Δ0 saat→24 saat	MED %0	IQR 4.04
			%Δ0 saat→48 saat	MED %0	IQR 5.10
Sodyum			PEEP		
0 saat	139.38±5.94		0 saat	5.06±2.60	
24 saat	140.81±5.58		6 saat	4.82±2.62	
48 saat	141.02±5.82		24 saat	4.87±2.69	
%Δ0 saat→24 saat	MED %↑0.71	IQR 2.76	48 saat	4.95±3.12	
%Δ0 saat→48 saat	MED %↑1.45	IQR 5.07	%Δ0 saat→6 saat	MED %0	IQR 0.00
			%Δ0 saat→24 saat	MED %0	IQR 0.00
			%Δ0 saat→48 saat	MED %0	IQR 2.00
Glukoz			SOFA		
0 saat	156.68±78.88		0 saat	9.29±4.03	
6 saat	161.94±79.79		6 saat	9.23±4.02	
24 saat	162.94±53.16		24 saat	8.80±3.78	
48 saat	158.68±48.02		48 saat	8.87±4.00	
%Δ0 saat→6 saat	MED %↑0.29	IQR 39.45	%Δ0 saat→6 saat	MED %0	IQR 0.00
%Δ0 saat→24 saat	MED %↑13.08	IQR 39.46	%Δ0 saat→24 saat	MED %0	IQR 3.00
%Δ0 saat→48 saat	MED %↑6.82	IQR 47.21	%Δ0 saat→48 saat	MED %0	IQR 3.00
PH			P/F oran		
0 saat	7.35±0.13		0 saat	228.29±112,52	
6 saat	7.35±0.12		6 saat	222.36±110,71	
24 saat	7.37±0.08		24 saat	228.51±91.61	
48 saat	7.39±0.09		48 saat	223.19±98.78	
%Δ0 saat→24 saat	MED %0.00	IQR 0.95	%Δ0 saat→24 saat	MED %↑2.17	IQR 38.22
%Δ0 saat→48 saat	MED %↑0.27	IQR 1.21	%Δ0 saat→48 saat	MED %↑7.55	IQR 66.13
%Δ0 saat→6 saat	MED %↓0.13	IQR 1.90	%Δ0 saat→6 saat	MED %↑1.41	IQR 76.32
PaCO₂					
0 saat	39.95±14.64				
6 saat	40.06±11.83				
24 saat	39.66±8.37				
48 saat	41.12±9.25				
%Δ0 saat→6 saat	MED %↑3.77	IQR 20.66			
%Δ0 saat→24 saat	MED %↑5.88	IQR 29.85			
%Δ0 saat→48 saat	MED %↑6.67	IQR 34.26			

P/F oran: Parsiyel Oksijen Basıncı/ alınan Oksijen Yüzdesi, **GKS:** Glasgow Koma Skalası, **SpO₂:** Periferik Oksijen Satürasyonu, **PEEP:** Pozitif Ekspiriyum Sonu Basıncı, **SOFA:** Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirilmesi, **MED:** Medyan, **IQR:** Interquartil Range : Çeyrekler Arası değişim

Tablo 6.Vazoaktif ilaç uygulamasının Pulsatillite İndeksi, Rezistans İndeks ve Serebral Kan Akımı İndeksi Ölçümlerine Etkisi

	Vazoaktif ilaç (+) (n=25)		p-değeri	Vazoaktif ilaç (-) (n=22)		p-değeri
P.İ						
0 saat	1.35±0.99			1.63±1.14		
6 saat	1.51±1.76			1.55±1.03		
24 saat	1.44±1.24		-	1.48±0.99		-
48 saat	1.66±1.02			1.35±1.13		
%Δ _{0 saat→6 saat}	MED %↓0.06	IQR 73.27	0.946	%↓0.000	IQR 51.17	0.709
%Δ _{0 saat→24 saat}	MED %↑3.30	IQR 115.62	0.859	%↓2.67	IQR 59.77	0.737
%Δ _{0 saat→48 saat}	MED %↑35.56	IQR 103.92	0.135	%↓15.22	IQR 84.94	0.434
R.İ						
0 saat	0.64±0.21			0.67±0.23		
6 saat	0.57±0.22			0.65±0.22		
24 saat	0.65±0.20		-	0.68±0.17		-
48 saat	0.71±0.21			0.63±0.17		
%Δ _{0 saat→6 saat}	MED %↓3.13	IQR 39.42	0.097	MED %↓0.000	IQR 25.15	0.628
%Δ _{0 saat→24 saat}	MED %↑0.00	IQR 33.35	0.925	MED %↑4.35	IQR 38.38	0.909
%Δ _{0 saat→48 saat}	MED %↑50.43	IQR 45.55	0.145	MED %↓3.03	IQR 45.29	0.526
CBF_i						
0 saat	553.52±373.93			508.16±296.19		
6 saat	687.30±582.61			537.53±318.77		
24 saat	570.76±320.01		-	540.97±307.75		-
48 saat	434.24±261.47			605.70±338.94		
%Δ _{0 saat→6 saat}	MED %↓3.46	IQR 87.48	0.439	MED %↑8.66	IQR 80.13	0.654
%Δ _{0 saat→24 saat}	MED %↓1.40	IQR 100.17	0.649	MED %↑3.03	IQR 79.62	0.717
%Δ _{0 saat→48 saat}	MED %↓29.18	IQR 79.08	0.052	MED %↑183.58	IQR 45.55	0.229

P.İ: Pulsatillite İndeksi, R.İ: Rezistans İndeksi, CBF_i: Serebra Blood Flow indeksi, MED: median, IQR: Interkuartil range:çeyrekler arası fark

Tablo 7: Sedoanaljezik ilaç uygulamasının Pulsatilitte İndeksi, Rezistans İndeks ve Serebral Kan Akımı İndeksi Ölçümlerine Etkisi

Sedoanaljezik ilaç (+) (n=32)			p-değer	Sedoanaljezik (-) (n=15)		p-değer
P.İ						
0 saat	1.39±0.99			1.67±1.22		
6 saat	1.30±0.97			2.00±1.17		
24 saat	1.41±1.06		-	1.56±1.16		-
48 saat	1.56±1.13			1.44±0.97		
%Δ _{0 saat→6 saat}	MED %↓3.63	IQR 44.92	0.930	MED %↑16.83	IQR 87.97	0.683
%Δ _{0 saat→24 saat}	MED %↑0.83	IQR 51.52	0.961	MED %↓19.54	IQR 180.50	0.865
%Δ _{0 saat→48 saat}	MED %↑12.17	IQR 100.55	0.427	MED %↓0.00	IQR 122.45	0.802
R.İ						
0 saat	0.65±0.22			0.68±0.21		
6 saat	0.57±0.20			0.68±0.25		
24 saat	0.66±0.19			0.68±0.18		
48 saat	0.68±0.19			0.66±0.22		
%Δ _{0 saat→6 saat}	MED %↓6.51	IQR 27.56	0.010	MED %↑6.33	IQR 35.16	0.948
%Δ _{0 saat→24 saat}	MED %↑32.40	IQR 87.08	0.552	MED %↓3.23	IQR 55.17	0.997
%Δ _{0 saat→48 saat}	MED %↑8.09	IQR 45.55	0.309	MED %↓3.03	IQR 51.13	0.826
CBF _i						
0 saat	571.18±363,91			452.34±270.52		
6 saat	634.20±414.88			590.91±622.41		
24 saat	584.21±338.14			500.37±246.17		
48 saat	505.19±322.73			522.93±282.37		
%Δ _{0 saat→6 saat}	MED %↓3.46	IQR 67.58	0.278	MED %↓18.84	IQR 114.40	0.910
%Δ _{0 saat→24 saat}	MED %↑0.88	IQR 64.34	0.938	MED %↑9.04	IQR 164.14	0.649
%Δ _{0 saat→48 saat}	MED %↓22.77	IQR 86.20	0.191	MED %↑20.90	IQR 208.89	0.497

P.İ: Pulsatilitte İndeksi, R.İ: Rezistans İndeksi, CBF_i: Serebra Blood Flow indeksi, MED: median, IQR: Interquartil
Range: çeyrekler arası fark

TARTIŞMA

Sepsis tanısı ile yoğun bakıma kabul edilen hastalarda erken dönemde ortaya çıkan serebral disfonksiyonun tanınmasında, serebral kan akımındaki değişiklikleri, etki eden faktörler ve akım direnç değişikliklerinin (P.İ, R.İ veya CBFi) incelendiği bu çalışmada travmatik beyin hasarlarının aksine sepsis tanılı hastalarda serebral kan akımı otheregulasyonu arteriyel kan gaz değişikliklerinden, elektrolit değilikliklerinden ve mekanik ventilasyon-PEEP uygulamalarından belirgin olarak etkilenmemekte, transkranyal doppler ile takiplerinde serebral kan akımı, pulsatilite indeksi, rezistans indeks anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Serebral perfüzyonun sağlanmasında periferik vasküler direncin önemli etkisi mevcuttur. Özellikle mikroanjiopatik diyabet, siroz ile ilişkili ensefalopati'de periferik vasküler direnç düşmekte ve buna bağlı olarak kan basıncı değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Bu tür hastalıklar temelde R.İ, ve P.İ'de değişiklik yapsa da ortaya çıkan intrakranial basınç değişiklikleri ile birlikte olduğunda serebral perfüzyonu değiştirebilmektedir (31-34). R.İ ve P.İ, TKD'de serebrovasküler perfüzyonu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan iki indekstir (35). Çeşitli çalışmalar, her iki indeksin de periferik vasküler dirençlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (36-38). Sepsis tanılı hastalarda periferik vasküler direnç değişiklikleri intrakranial basınç değişikliği olmadan da ortaya çıkabilmekte, sıvı yanıtsızlığına bağlı vazoaaktif ilaç ihtiyacı doğmaktadır. Septik hastalarında serebrovasküler perfüzyonunun etkilenmesi tartışmalı bir konudur. Her ne kadar vazoaaktif ilaçlarla periferik vasküler direnç desteklense de hastalarda intrakranial basıncı değiştirecek faktörler yok ise, Rİ ve Pİ değerlerinde değişiklik gözlenmeyebilir. Bizim çalışmamızda sepsis hastalarının kan basıncının idamesinde vazoaaktif ilaç ihtiyacı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında Rİ ve Pİ ve CBFi, değerlerinde değişiklik gözlenmemiştir. Sepsis hastalarında serebral kan akımı sistemik kan basıncından bağımsız olarak serebral kan akımının korunmasına izin verebileceği düşüncesindeyiz.

Serebral kan akımı, Na, Glukoz, Laktat, Hb, Htc, değerlerindeki değişikliklerden etkilendiği bilinmektedir. Yoğun bakım ünitemizde sıkı arterial kan gazı takipleri sebebiyle bu değerler normal aralıklarda tutulmaya çalışıldığı için çalışmamızda bu faktörlerin değişimleri minimal olup P.İ, R.İ ve CBF'ın değişiklikleriyle aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Videtta ve ark.(57) İntrakranial hemoraji ve travmatik beyin hasarı tanılı 20 hastada mekanik ventilatörde PEEP değerlerini 5'ten 15 (cm/H₂O) a arttırdıklarında TKD ölçümlerinde İCP değerinde önemli artış saptarken, İntrakranial lezyonu olmayan kontrol grubunda benzer şekilde PEEP 5'ten 15 cmH₂O'ya çıkardıklarında İCP'de önemli artış gözlemlenmemişler. İntrakranial basıncın yüksek olup serebral otonöregülasyonun bozulduğu travmaya bağlı beyin hasarı gibi durumlarda PEEP'in hem intrakraniyal hem kardiyak hemodinamisi üzerindeki olumsuz etkisi artabilir. Ancak intrakranial basınç çok yüksek değilse PEEP serebral kan akımı, R.İ ve P.İ üzerinde etkisi gözlenmemekte (Monro- Kellie doktrini göz önüne alındığında kompanse edilebilmektedir). Serebral kan akımı üzerine uygulanan mekanik ventilasyonun etkiside kaçınılmaz olarak ortaya çıkmaktadır. Özellikle yüksek PEEP uygulamaları intratorasik kardiopulmoner volüm ve basınçlarda değişim yapmakta, buna bağlı olarak da intrakranial basınç ve akım değişiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Bizim çalışmamızda sepsis hastalarında kaynak ağırlıklı olarak pnömosepsis olsa da değerlendirmenin yapıldığı 48 saatlik dönemde mekanik ventilasyon basınçları ve yüksek PEEP gereksinimi olmamıştır. Bu nedenle serebral kan akımı etkilenmemiş olabileceği düşüncesindeyiz.

Yapılan çalışmalarda sepsis hastalarında parsiyel karbondioksit değişikliklerinin serebral vasküler yapıya etkileri tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda karbondioksit değişikliklerinin beyin vasküler yanıtını bozduğu, hiperkarbiye bağlı olarak serebral vasküler yanıtın geciktiği bildirilirken, bazı çalışmalarda ise sepsisin geç dönemlerine kadar serebral otonöregülasyonun karbondioksit yükselmelerinden korunduğunu bildirmektedir (41-43) . Terborg VD, (44) sepsis ve septik şok tanılı hastalarda, PaCO₂'ye serebrovasküler

yanıtın, ortalama kan basıncı değişikliklerden bağımsız olarak bozulduğunu tespit etmiştir. Septik hastalarda P.İ ve R.İ hesaplamaları ile orta serebral arterdeki (MCA) ortalama akım hızını statik ölçümler yaparak serebral kan akımını hesaplamalarının kullanıldığında PaCO₂ değerlerini septik hastalarda daha yüksek bulmalarına rağmen P.İ ve R.İ ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda PaCO₂ değerlerinin etkisi incelendiğinde istatistiksel bir farklılık saptanmadı. Sepsis kılavuzları eşliğinde erken dönem yönetiminin sağladığı hastalar olması nedeniyle PaCO₂ değerlerinin normal sınırlarda tutulmuş olması, hiperkarbinin oluşmaması nedeniyle hiperkarbinin etkisi gözlenmemiştir.

Ortalama arter basıncı (50-150 mmHg) aralığında sağlandığında damar çapı değişiklikleri ile serebral otonöregülasyon sağlanabilmekte, serebral kan akımı sabit tutulabilmektedir. Ortalama arter basıncındaki artış serebral vazokonstriksiyona neden olurken, azalması ise vazodilatasyonla sonuçlanmaktadır (45). Sepsis hastalarında kan beyin bariyeri bozulması ve inflamasyon gibi nedenlerden dolayı, beyni iskemiden korumak için optimal OAB değeri bilinmemektedir. OAB, sepsis sırasında, özellikle septik şokta, genellikle normal aralıkların altında olduğundan, beyin perfüzyonu, serebral otonöregülasyona bağımlı hale gelir. Ayrıca, eşlik eden beyin ödemi varsa ve İCP artışı 15 mmHg'nin üzerinde ise septik hastalarda OAB 60-70 mm Hg aralığında tutulsa bile, serebral perfüzyon basıncı 50 mmHg'nin altına düşüp beyinde hipoperfüzyon gelişebilir (46). Taccone ve ark. (41) yaptığı çalışmada sepsis tanılı hastalardaki serebral kan akımı ortalama arter basıncından etkilendiği gözlemlendiği için çalışmamızda P.İ, R.İ ölçümlerine ek ortalama arter basıncının korele edildiği CBF_i kullanılmıştır. Pierakkos ve ark. (16) 48 saatten daha az bir zamanda P.İ ve R.İ nin sepsis hastalarında artışı sonucu serebral kan akımının sepsisin erken evresinde etkilendiğini tespit etmişler. Benzer şekilde Taccone ve ark.(9) deneysel çalışmada sepsiste serebral mikrosirkülasyonun bozulduğu ve periferik vasküler direncin arttığını gözlemlemişlerdir. Nagai ve ark. ve Taylor ve ark. (47,34) iki farklı çalışmada P.İ ile serebrovasküler direnç arasında doğrudan ilişki olduğunu gözlemlemişler.

Yapılan benzer çalışmalarda septik hastalar kontrol grupla karşılaştırılmasına rağmen hastaların anatomik varyasyon ve farklı serebral vasküler yapılara sahip olması sebebiyle çalışmamızda hastaların yatışından sonraki ilk ölçüm bazal değer varsayılarak sonraki ölçümlerle statistik olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca OAB değerleri tüm hastalarda 60 mmHg üzerinde tutulması sebebiyle hipotansiyonun serebral dolaşım üzerindeki düşüşü çalışmamızda gözlemlenmemiştir.

Vazoaktif ilaçların (norepinefrin, adrenalin, dopamin vb.) sağlıklı insanlarda kapiller dolaşımı azaltmasına rağmen serebral kan akımı ve oksijen tüketimini anlamlı biçimde etkilemediğini bildirilmektedir (48). Strelbel ve ark.(49) anestezi etkisinde olup vazoaktif ilaç alan hastalarda serebral hemodinamiğin etkilenmediğini tespit etmişlerdir. Septik hastalarda kan beyin bariyerinin bozulması, koagülopati, egzijen mediatörlerin salınımı ve inflamasyonun etkisi gibi sebeplerden dolayı vazoaktif ilaç kullanımına bağlı olarak serebral perfüzyon ve oksijenizasyon bozulması sık görülse de vazoaktif ilaç uygulanan hastalarda CBF üzerine minimal etkisi olduğu bildirilmektedir (50). Bazı çalışmalarda ise vazokonstrüksiyonun serebral arteriyoller seviyesinde meydana geldiğini ve CBF'nin azaltılmasına katkıda bulunduğunu ileri sürülmüştür (41); ancak, bu mekanizmanın serebral vasküler dolaşımındaki maddelerin etkilerine bağlı mı yoksa mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı mı geliştiği net olarak bilinmemektedir. Serebrovasküler vazokonstrüksiyon beyin parankimindeki endojen katekolaminlerin salınımına bağlı da gelişebileceği bildirilmektedir (51). Çalışmalardaki farklılıklarda da belirtildiği gibi vazoaktif ilaçların kullanımının sepsis sırasında serebral perfüzyonu üzerindeki etkisinin tam olarak tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda vazoaktif ilaç alan grup almaya grupla karşılaştırıldığında vazoaktif ilaç alan grupta başlangıca göre 48. saatte $R.I$ ve CBF_i 'de artış olmaksızın $P.I$ değerlerinde artış saptanmıştır. Sedoanaljezik ilaçların serebral perfüzyon, İCP ve beyin metabolizması üzerindeki etkileri net bilinmemekle birlikte serebral kan akımını ve beyin metabolizmasını baskıladıkları düşünülmektedir. Nadal ve ark. ve Schregel ve ark.(52-53) iki farklı çalışmada opioidlerin İCP'ini artırıp CPP, CBF ve OAB'i düşürmelerine

rağmen MCA'daki ortalama akım hızını etkilemediklerini gözlemlemişler, Reinsel ve ark. ve Veselis ve ark. (54-55) ise farklı çalışmalarda benzodiazepinlerin CBF'i düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Çalışmamızda sedoanaljezik alan grupta 6. saatte başlangıca göre R.İ'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken 24. ve 48. satte sedoanaljezik alan ve almayan grupta başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda uygulanan sedasyon ve analjeziklerin serebral kan akımı, Rİ, Pİ üzerine etkilerinin olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızın sınırlamaları çalışmamıza dahil edilen hastaların yoğunbakım ünitesine kabul edilmeden önce verilen sıvı miktarının belli olmaması, ultrasonografik ölçümlerin ölçümü yapan kişiye bağlı olması, hasta sayısının kısıtlı olması, hastaların sepsis tanı zamanı tam olarak bilinmemesi, yatan hastaların hepsinin yatış öncesi beyin görüntülemesi (BT-MR) olmaması ve olası SVO, kitle tanılarının atlanması, non-invazif yöntemlerin CPP ve İCP ölçümündeki duyarlılığının düşük olması, septik şok tanılı hipotansif hastalarda MCA'daki akımın zayıf olması nedeniyle transkranyal doppler ölçümlerinin yapılamamasıdır.

Sonuçlar

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara bakıldığında serebrovasküler dolaşım ve otheregölasyon değişikliğe sebep olabilen PaCO₂, Na, Glukoz, Laktat, OAB, Hb, PEEP, gibi faktörler normal sınırlarda tutulduğunda CPP, İCP, P.İ, R.İ ve CBF_i üzerinde olumsuz sonuçlara neden olmamaktadır. OAB normal sınırlarda tutulduğunda sedoanaljezik ilaçların serebral perfüzyon üzerindeki etkileri minimal olabilmektedir ayrıca OAB'nın normal sınırlarda korunması için gerekli olan sıvı miktarı ve vazoaaktif ilaçlar dozu dikkatli hesaplanmalıdır.

Çalışmamız TKD sepsis hastalarında serebral perfüzyon ve oksijenizasyon değişikliğinin takibinde yararlı olduğunu düşündürüyor olsa da hipotansif ve intrakranial lezyonu olan hastalardaki duyarlılığı tartışılmaya

devam etmektedir.

Sepsis hastalarında P.İ, R.İ ve CBF_i'deki değişiklikleri doğrulamak ve bu sonuçların klinik önemini değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, ve ark. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;233(8):762-74.
2. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. Nat Rev Neurol. 2012;8(10):557-66.
3. Bolton CF, Young GB. Managing the nervous system effects of sepsis. Chest. 2007;131(5):1273-4.
4. Semmler A, Widmann CN, Okulla T, ve ark. Persistent cognitive impairment, hippocampal atrophy and EEG changes in sepsis survivors. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(1):62-9.
5. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. JAMA. 1996;275(6):470-3.
6. Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, Bozza FA, Chrétien F, Sharshar T. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. Crit Care. 2017;21(1):65.
7. Polito A, Eischwald F, Maho AL, ve ark. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. Crit Care. 2013;18(5):R204.
8. Sharshar T, Carlier R, Bernard F, ve ark. Brain lesions in septic shock: a magnetic resonance imaging study. Intensive Care Med. 2007;33(5):798-806.
9. Taccone FS, Su F, Pierrakos C, ve ark. Cerebral microcirculation is impaired during sepsis: an experimental study. Crit Care. 2010;14(4):R140.
10. Ferlini L, Su F, Creteur J, Taccone FS, Gaspard N. Cerebral autoregulation and neurovascular coupling are progressively impaired during septic shock: an experimental study. Intensive Care Med Exp. 2020;14(8):44.

11. Sonnevile R, Verdonk F, Rauturier C, ve ark. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2013;29;3(1):15.
12. Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med*. 2000;28(8):3019-24.
13. Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci*. 2003;30(2):98-105.
14. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med*. 1993;21(1):98-103.
15. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study. *J Neurosurg*. 1996;84(1):79–84.
16. Pierrakos C, Antoine A, Velissaris D, ve ark. Transcranial Doppler assessment of cerebral perfusion in critically ill septic patients: a pilot study. *Ann Intensive Care*. 2013;3:28.
17. Pierrakos C, Attou R, Decorte L, ve ark. Transcranial Doppler to assess sepsis-associated encephalopathy in critically ill patients. *BMC Anesthesiol*. 2014;14:45.
18. De Azevedo DS, Salinet ASM, De Lima Oliveira M, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E, de Carvalho Nogueira R. Cerebral hemodynamics in sepsis assessed by transcranial Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(6):1123-1132.
19. Taccone FS, Scolletta S, Franchi F, Donadello K, Oddo M. Brain perfusion in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;1;11(2):170-86.
20. Nogueira RC, Bor-Seng-Shu E, Santos MR, Negrao CE, Teixeira MJ, Panerai RB. Dynamic cerebral autoregulation changes during sub-maximal handgrip maneuver. *PLoS One*. 2013;8(8):e70821.
21. Salinet AS, Robinson TG, Panerai RB. Effects of cerebral ischemia on human neurovascular coupling, CO₂ reactivity, and dynamic cerebral

- autoregulation. *J Appl Physiol.* 2015;118(2):170–7.
22. Sarkar S, Ghosh S, Ghosh SK, Collier A. Role of transcranial Doppler ultrasonography in stroke. *Postgrad Med J.* 2007;83(985):683-9.
 23. Kassab MY, Majid A, Farooq MU, ve ark. Transcranial Doppler: an introduction for primary care physicians. *J Am Board Fam Med.* 2007;20(1):65-71.
 24. Schmidt EA, Czosnyka M, Gooskens I, ve ark. Preliminary experience of the estimation of cerebral perfusion pressure using transcranial Doppler ultrasonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(2):198-204.
 25. Ringelstein EB. A practical guide to transcranial Doppler sonography. In: Weinbenger J, ed. *Non-invasive imaging of cerebrovascular disease.* New York, NY: Liss, 1989;75-121.
 26. Fujioka KA, Douville CM. Anatomy and freehand examination techniques. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler.* New York, NY: Raven, 1992; 9-31.
 27. Hennerici M, Rautenberg W, Schwartz A. Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity--Part 2. Evaluation of intracranial arterial disease. *Surg Neurol.* 1987;27(6):523-32.
 28. Spencer MP, Whisber D. Transorbital Doppler diagnosis of intracranial artery stenosis. *Stroke* 1986;17:916-921.
 29. Vurallı D, Vasküler parkinsonizm ve idiopatik parkinson hastalarında serebral hemodinamik parametrelerin transkranial doppler ultrason yöntemiyle karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2014.
 30. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ve ark. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 23;315(8):801-10.
 31. Gosling RG, King DH. Arterial assessment by doppler-shift ultrasound. *Proc R Soc Med.* 1974;67(6 Pt 1):447–449.
 32. Sharma VK, Tsivgoulis G, Lao AY, Malkoff MD, Alexandrov AV.

- Noninvasive detection of diffuse intracranial disease. *Stroke*. 2007;38(12):3175-81.
33. Kawakami M, Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Cerebral vascular resistance assessed by transcranial color Doppler ultrasonography in patients with chronic liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(8):890-7.
 34. Lee KY, Sohn YH, Baik JS, Kim GW, Kim JS: Arterial pulsatility as an index of cerebral microangiopathy in diabetes. *Stroke* 2000, 31(5):1111–1115.
 35. Taylor KJ, Holland S. Doppler US. Part I. Basic principles, instrumentation, and pitfalls. *Radiology*. 1990;174(2):297-307.
 36. Bill, O., Lambrou, D., Sotomayor, G.T. ve ark. Predictors of the pulsatility index in the middle cerebral artery of acute stroke patients. *Sci Rep* 10, 17110 (2020).
 37. De Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, ve ark. Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocrit Care*. 2012;17(1):58-66.
 38. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, ve ark. American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for transcranial Doppler (TCD) ultrasound. Part II. Clinical indications and expected outcomes. *J Neuroimaging*. 2012;22(3):215-24.
 39. Bleakley C, McCann A, McClenaghan V, ve ark. Ultrasound entropy may be a new non-invasive measure of pre-clinical vascular damage in young hypertensive patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;20;13:12.
 40. Montrief T, Alerhand S, Jewell C, Scott J. Incorporation of Transcranial Doppler into the ED for the neurocritical care patient. *Am J Emerg Med*. 2019;37(6):1144-1152.
 41. Bowie RA, O'Connor PJ, Mahajan RP. Cerebrovascular reactivity to carbon dioxide in sepsis syndrome. *Anaesthesia*. 2003;3(3):261–265.
 42. Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, Vincent JL, Berre' J, Melot C. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide

- levels in patients with septic shock. *Neurocrit Care*. 2010;3(1):35–42.
43. Matta BF, Stow PJ. Sepsis-induced vasoparalysis does not involve the cerebral vasculature: indirect evidence from autoregulation and carbon dioxide reactivity studies. *Br J Anaesth*. 1996;3(6):790–794.
 44. Terborg, Christoph & Schummer, Wolfram & Albrecht, Melanie & Reinhart, Konrad & Weiller, Cornelius & Röther, Joachim. (2001). Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*. 27. 1231-1234.
 45. Fieschi C, Mackenzie E, Lenzi GL, ve ark. Facts and trends in cerebral blood flow and metabolism: synopsis of brain '89. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9:573-578.
 46. Pfister D, Schmidt B, Smielewski P, ve ark. Intracranial pressure in patients with sepsis. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;102:71-5.
 47. Nagai H, Moritake K, Takaya M. Correlation between transcranial Doppler ultrasonography and regional cerebral blood flow in experimental intracranial hypertension. *Stroke*. 1997;28(3):603-7; discussion 608.
 48. Thorup L, Koch KU, Upton RN, Østergaard L, Rasmussen M. Effects of Vasopressors on Cerebral Circulation and Oxygenation: A Narrative Review of Pharmacodynamics in Health and Traumatic Brain Injury. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2020;32(1):18-28.
 49. Stephan P. Strebel, Christoph Kindler, Bruno Bissonnette, Gabriela Tschaler, Dubravka Deanovic; The Impact of Systemic Vasoconstrictors on the Cerebral Circulation of Anesthetized Patients. *Anesthesiology* 1998;89:67–72.
 50. Berré J, De Backer D, Moraine JJ, Mélot C, Kahn RJ, Vincent JL. Dobutamine increases cerebral blood flow velocity and jugular bulb hemoglobin saturation in septic patients. *Crit Care Med*. 1997;25(3):392-8.
 51. Heming N, Mazeraud A, Azabou E, Moine P, Annane D. Vasopressor Therapy and the Brain: Dark Side of the Moon. *Front Med (Lausanne)*. 2020;10;6:317.

52. De Nadal M, Munar F, Poca MA, Sahuquillo J, Garnacho A, Rosselló J. Cerebral hemodynamic effects of morphine and fentanyl in patients with severe head injury: absence of correlation to cerebral autoregulation. *Anesthesiology*. 2000;92(1):11-9.
53. Schregel W, Weyerer W, Cunitz G. Opioide, Hirndurchblutung und intrakranieller Druck (Opioids, cerebral circulation and intracranial pressure). *Anaesthesist*. 1994;43(7):421-30.
54. Reinsel RA, Veselis RA, Dnistrian AM, Feshchenko VA, Beattie BJ, Duff MR. Midazolam decreases cerebral blood flow in the left prefrontal cortex in a dose-dependent fashion. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2000;3(2):117-127.
55. Robert A. Veselis, Ruth A. Reinsel, Bradley J. ve ark. *Midazolam Changes Cerebral Blood Flow in Discrete Brain Regions: An H2-15O Positron Emission Tomography Study*. *Anesthesiology* 1997; 87:1106–1117.
56. Saqqur M, Zygun D, Demchuk A. Role of transcranial Doppler in neurocritical care. *Crit Care Med*. 2007;35(5 Suppl):S216-23.
57. Videtta W, Villarejo F, Cohen M, ve ark. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Acta Neurochir Suppl*. 2002;81:93-7.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince daima ilgi ve desteklerini asla esirgemeyen, bilgi ve tecrübesinden istifade etmeye çalıştığım, Tez öğrencisi ve asistanı olmaktan gurur duyduğum başta, değerli hocam, Prof. Dr. Remzi İŞÇİMEN olmak üzere yanlarında yetiştiğim değerli hocalarım ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Varoluşumun sebebi ve şu anda olduğum kişi olmamı sağlayan, her zaman yanımda olan ve her konuda benden yardım ve desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime, varlığıyla hayatıma anlam katan, destekleyen, güç veren sevgili eşim Paniz'e çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında İranın Oroumieh kentinde doğdum. İlköğretimi Buali, Erfan ilköğretim okulunda, Ortaöğretimi Özel Danesh kolejinde, Lise eğitimime özel Andishe ve Dekhoda kolejinde başlayıp İstanbulda Fajr İran lisesin'de tamamladım. 2015 yılında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldum. 8 Şubat 2016 tarihinden bu yana Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.