



Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sonrası Nörolojik Hasarlı Hastalarda Yoğun Bakım

Dr. Arash Pirat

Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Kardiyak arrestten sonra kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt veren hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni hipoksik serebral hasardır. Bu hastaların yoğun bakım yönetimi tanı ve prognoz belirlemedeki kısıtlılıklar ve etkin tedavilerin yetersizliği nedeniyle çok zorlu olabilmektedir. Bu hastalarda nörolojik sonucu iyileştirmek için gerçekleştirilen ve başarısızlıkla sonuçlanan birçok farmakolojik denemeden sonra, son zamanlarda iyi tasarlanmış çalışmalarda hipotermi etkinliğinin gösterilmesi yüz güldürücü olmuştur. International Liaison Committee on Resuscitation ve American Heart Association KPR kılavuzlarında KPR'a yanıt veren ancak komada kalan hastalarda hafif terapötik hipotermi uygulanması önerilmektedir. Bu derlemede kardiyak arrest sonrasında gelişen serebral hipoksik hasarın patofizyolojisi, klinik bulguları ve değerlendirilmesine değinildikten sonra özellikle bu hasarın azaltılması için yoğun bakımda uygulanması gereken tedavi stratejileri anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: hipoksik beyin hasarı, hafif terapötik hipotermi, kardiyopulmoner resüsitasyon

SUMMARY

Hypoxic cerebral injury is the most important cause of mortality and morbidity in patients who are resuscitated from cardiac arrest. Despite extensive investigation in this field there is still a paucity of effective therapies and lack of readily available diagnostic and prognostic tools for patients with hypoxic cerebral injury after successful cardiopulmonary resuscitation. Randomized, controlled studies of pharmacologic interventions to improve patients' neurologic outcome after cardiac arrest have tested thiopental, corticosteroids, lidoflazine, and nimodipine but have found no benefit. After several decades of failed pharmacologic neuroprotection trials, recent and well-designed randomized trials showed that therapeutic hypothermia is an effective neuroprotective measure in comatose survivors of cardiac arrest. Therapeutic hypothermia has been recommended by the International Liaison Committee on Resuscitation and has been incorporated in the American Heart Association CPR

Guidelines. This article first discusses the pathophysiologic events, the clinical manifestations, and the neurologic evaluation in patients with post-CPR hypoxic cerebral injury. Then a focused review on intensive care management of these patients, highlighting mild therapeutic hypothermia will be provided.

Key words: hypoxic cerebral injury, mild therapeutic hypothermia, cardiopulmonary resuscitation

Son yıllarda kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) alanında kaydedilen gelişmelere rağmen, KPR sonrası dönemde ciddi nörolojik hasar gelişimi halen çok ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Bir kardiyak arrest olgusunda normal kalp ritmi ve debisi sağlandıktan sonra hastanın sağkalımını en çok etkileyen organ beyindir. Hastane içi kardiyak arrestleri takiben hastaların yaklaşık %18'i sağ kalıp taburcu edilirken (1,2), hastane dışı arrestlerden sonra hastaların sadece %2-9 kadarı hayatta kalıp taburcu olabilmıştır (3-5). Sağ kalanların fonksiyonel sonuçları ise değişkendir fakat düşük kaliteli sağkalım sıktır (6) ve sadece hastaların %3-7'si önceki fonksiyonellik düzeyine ger dönebilmektedir (7). Bu nedenle American Heart Association ve European Resuscitation Council, 2000 yılında yayınladıkları kılavuzda "kardiyo-pulmoner ve serebral resüsitasyon" terimini benimseyerek KPR sırasında ve sonrasında serebral perfüzyonun korunmasının önemini vurgulamışlardır (8,9).

Bu derlemede kardiyak arrest sonrasında gelişen serebral hipoksik hasarın patofizyolojisi, klinik bulguları ve değerlendirilmesine değinildikten sonra özellikle bu hasarın ciddiyetinin azaltılması için yoğun bakımda uygulanması gereken tedavi stratejileri anlatılacaktır.

HİPOKSİK SEREBRAL HASARIN PATOFİZYOLOJİSİ

Kardiyak arrestin kaçınılmaz sonucu olarak ortaya çıkan serebral iskemi, hücresel homeostaz için gerekli olan ATP depolarının hızlı bir şekilde tükenmesine neden olur (10,11). Bu durum sonucunda hücre bütünlüğü bozulur ve hücresel depolarizasyon ile hücre içine kalsiyum girişi gibi bir takım olaylar tetiklenir (7). Bütün bu olaylar eksitotoksik hasar, apoptoz ve inflamasyon olmak üzere üç farklı mekanizma



ile serebral hasara yol açarlar (11). Eksitotoksik hasar, membran bütünlüğü bozulmuş olan nöronlardan glutamat başta olmak üzere eksitatuvar mediyatörlerin salıverilmesi sonucunda ortaya çıkar (12). Bu eksitatuvar mediyatörler, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörleri (13) aracılığı ile sırasıyla hücre içine kalsiyum girişinin artması, protein fosforilasyonu, proteoliz ve serbest oksijen radikalleri ile nitrik oksit üretimine yol açarak nöronların ölümünde rol oynarlar. Glutamat, aspartat ve katekolaminler gibi eksitatuvar mediyatörler aynı zamanda metabotropik reseptörleri aktive ederek NMDA'dan bağımsız bir şekilde de hücre ölümüne neden olabilirler (12,14). Serebral hipoksik hasarın oluşmasında önemli rol üstlenen başka bir hasar mekanizması ise apoptoz veya programlı hücre ölümüdür (11). Mevcut kanıtlar iskemiden en çok etkilenen nöronlarda, nekroz ile hücre ölümünün gerçekleştiğini ancak iskemik olayın daha hafif olduğu çevre dokularda ise apoptozun gözlemlendiğini göstermektedir (11). Görünüşe bakılırsa iskemiyeye bağlı gelişen eksitotoksik hasar nöronlarda nekroz gelişiminde en önemli rolü üstleniyor (15). Ancak, glutamat bu erken nekroz aşamasını atlatan ve mitokondri fonksiyonlarında kısmi düzelme olan nöronlarda apoptoz sürecini başlatabilir (16). İnflamasyon, hipoksik serebral hasarın oluşmasındaki diğer önemli mekanizmadır (17-20). Serebral iskemide inflamatuvar hücreler beyin dokusuna geçerek aktifleşirler. Bu sırada yine iskemiyeye ikincil nöronlardan salıverilen interlökin-1 ve tümör nekrotizan faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler, serebral vasküler yatakta adezyon moleküllerinin üretimini tetikler. Bu adezyon molekülleri nedeniyle kan-beyin bariyeri işlevini kaybeder ve beyin ödemi genişir (17,19,21).

Hasar kaskadının karmaşıktığı yukarıdaki süreçlerle kısıtlı değildir. Bu hasar kaskadı, hipoksi ve reperfüzyon ile başlar fakat ilk olaydan sonra saatler, günler sürebilir. Doğal olarak bu hasar mekanizmaları birçok araştırmanın odağı olmuştur (10,11). Ancak, hipoksik beyin hasarının karmaşıklığı ve bu süreçte rol oynayan faktörlerin hem çokluğu hem de iki yönlü etki gösterebilmelerinden olsa gerek bu çalışmalar genellikle olumsuz veya yetersiz sonuçlanmıştır. Hipoksik beyin hasarının azaltılması konusunda sadece hafif terapötik hipotermi uygulamaları ile ilgili olumlu sonuçlar alınmıştır. Hipoterminin nöroprotektif etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır ancak, deneysel modellerde hipoterminin intrasellüler ölüm kaskadını birçok basamakta inhibe edebildiği gösterilmiştir. Hipoterminin bu olumlu etkisinin en önemli mekanizmaları serebral oksijen ve glukoz metabolizma hızının azalması, apoptozun inhibisyonu, serbest oksijen radikallerinin üretimini azaltması, eksitatuvar mediyatörlerin salıverilmesinin azalması ve membran stabilizasyonu şeklinde sıralanabilir (10,11,22-24).

NÖROLOJİK HASAR VE KLİNİK BULGULAR

Kardiyak arrestten sonra gelişen nörolojik hasarın şiddeti ve yaygınlığı serebral iskemiyenin sürçüsü ve derecesi, KPR'ye

başlama zamanı ve etkinliği, zeminde var olan nörolojik, vasküler ve diğer sistemik hastalıklar ile ileri yaşam desteğinin kalitesi gibi faktörlerden etkilenebilir. Kardiyak arrest sırasında ortaya çıkan serebral iskemi, beyin tüm bölgelerini eşit derecede etkilemez. Metabolik hızı ve dolayısıyla oksijen tüketimi daha yüksek olan beyin bölgeleri ve göreceli olarak total serebral kan akımından daha az pay alan alanlar (watershed areas) serebral iskemiyeye daha duyarlıdır (10,11). Serebral korteksin büyük projeksiyon nöronları, serebellar purkinje hücreleri ve hipokampusun CA-1 sahası en hassas alanlardır (25). Beyin sapı, talamus ve hipotalamus gibi subkortikal alanlar, hasara korteksten daha dirençlidir (26,27). Kardiyak arrestten sonra hastada görülen nörolojik bulgu ve belirtiler, hasarlanan beyin bölgesi ile doğrudan ilişkilidir. Talamokortikal kompleks veya yaygın bilateral kortikal alanlar hasarlanırsa, uyanma ve bilinç bozukluğu ile sonuçlanabilir (28). İskemik hasara yatkın olan diğer alanlar bazal gangliyon ve serebellumu içerir ki, buralar kardiyak arrestten sonra sık gözlenen hareket ve koordinasyon bozukluklarından sorumlu tutulurlar. Beyinsapı, global iskemiyeye daha iyi tolere edebilir. Bu durum, kraniyal sinirlerin ve duysal motor reflekslerin korunması ile kendini gösterir. Korteks ve talamusta belirgin bozulma ve beyinsapında göreceli korunma, vejetatif ve komatöz durumlar ile sonuçlanır (10).

NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME

Kardiyak arrest olgusunda KPR ile yeterli spontan dolaşım sağlandıktan sonra sağkalımın en önemli belirleyicisi olan ve klinisyenler tarafından en çok merak edilen, hastada nörolojik hasarın olup olmadığı ve eğer varsa bu hasarın derecesidir. Ne yazık ki hastanın nörolojik sonucunun erken dönemde belirlenmesine yarayan herhangi bir belirti, bulgu veya laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Tüm hastalarda yeterli spontan dolaşım sağlandıktan sonra mutlaka dikkatli bir nörolojik muayene yapılmalı ve sık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Nörolojik muayenenin sonucunu etkileyebilecek paralitik ve sedatif ilaçlar, zehirlenmeler, hipotermi, metabolik bozukluklar ve nöbet gibi durumlar sorgulanmalı ve mümkünse taranmalıdır. Kardiyak arrest sonrası gelişen komanın üstünden 3 gün geçmesine rağmen pupillerde ışık refleksinin yokluğu ve ağrılı uyarana motor yanıtızsızlık, ölüm veya vejetatif durumun bağımsız risk faktörleridir (29-31).

Kardiyak arrest sonrası gelişen nörolojik hasarın derecesi ve sonucunu belirlemek için biyokimyasal testler ve elektrofizyolojik incelemeler de kullanılmıştır. Kardiyak arrest sonrası 72 saat komada kalmış olgularda, median sinirine uyarılmış potansiyeli kullanılarak kötü prognoz %100 özgüllükle tahmin edilebilir (31). Hipoksik beyin hasarı sonucunda komada olan hastalarda, uyarılmış potansiyellerin N20 bileşeninin bilateral yokluğu hemen her zaman mortalitenin habercisidir (24). Elektroensefalografi (EEG), prognoz tahmini için genellikle sınırlı bilgi verir. Ancak tamamen normal veya tamamen anormal bir EEG, hastanın



nörolojik prognozu konusunda anlamlı bilgiler sağlayabilir. Kardiyak arrestin nörolojik sonucunun belirlenmesi için en çok üzerinde durulan biyokimyasal testler serum nöron-spesifik enolaz (NSE) ve protein S-100b testleridir. Ancak, bu biyokimyasal testler ile ilgili yeterli sayı ve büyüklükte çalışma henüz yapılmadığından rutin klinik kullanımlarını önermek şu anda mümkün değildir (24).

Son zamanlarda, Amerikan Nöroloji Akademisi (American Academy of Neurology), kanıta dayalı bir derleme yayınladı ve kardiyak arrest sonrası sağ kalan komatöz hastalarda kötü nörolojik sonucun kestirilmesi için kullanılacak parametreleri belirledi (32). Kullanılacak parametreler, hasta başı muayenede kötü sonucun spesifik göstergelerini tanımlar: 3 günlük gözlem sonrası pupil ışık refleksi ile kornea refleksi yokluğu ve ağrı uyarana ekstansör yanıt alınması veya hiç alınmaması (A seviyesi) ve miyoklonik status epileptikus (B seviyesi). Nöroelektrofizyolojik incelemeye göre, KPR'den 3 gün sonra somatosensöriyel uyarılmış potansiyel kayıtlarında bilateral kortikal yanıtların (N20 potansiyelleri) yokluğu da kötü sonuç ile ilişkili bulunmuştur (B seviyesi). Serum nöron-spesifik enolazın 33 μ g/L'den fazla olması da kötü sonuç için spesifiktir (B seviyesi).

Nörolojik görüntüleme yöntemleri, yapısal beyin hasarının tanımlanmasında yardımcı olsa da kardiyak arrest olgularının sonucunun tahminindeki rolü halen belirsizdir (32).

HİPOKSİK SEREBRAL HASARIN AZALTILMASI

Kardiyak arrestten sonra gelişen serebral hasarın derecesi ve yaygınlığı ile hastaların sağkalımları ve sağ kalanlarda fonksiyonellik seviyeleri arasındaki ilişki çok iyi bilindiğinden bu hasarın azaltılması için tedavi arayışları birçok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. Ancak hafif terapötik hipotermi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmeye kadar bu araştırmaların hiç birinden olumlu bir sonuç elde edilememiştir. Hipoksik serebral hasarın azaltılması için bu güne kadar yapılmış olan önemli çalışmalar ve hafif terapötik hipotermiden söz etmeden önce bu hastalarda mutlaka uygulanması gereken yoğun bakım yönetim yaklaşımlarına değinilecektir. Hafif terapötik hipotermi dahil her hangi bir yeni tedavi yaklaşımı bu temel yoğun bakım yönetim prensiplerinin önüne veya yerine asla geçemez.

Temel yoğun bakım yönetim prensipleri

Havayolu ve solunum

Kısa süreli KPR'ye yanıt veren ve toplam kardiyak arrest süresinin birkaç dakika ile sınırlı olduğu kardiyak arrest olgularında, kısa sürede bilinç durumu tamamen normale dönebilir. Kardiyak arrest olgularının küçük bir alt grubunu oluşturan bu hastalarda, endotrakeal entübasyon gerekli

değildir veya eğer endotrakeal entübasyon yapıldıysa hasta hemen ekstübe edilebilir (diğer ekstübasyon kriterleri de uygunsuz). Bu hastalara sadece oksijen verilmesi önerilmektedir (24). Ancak, KPR'den sonra bilinci açılmayan hastalarda hava yolu açıklığının sağlanması için endotrakeal entübasyon ve ventilasyonun kontrolü için mekanik ventilasyon gereklidir. Mekanik ventilasyon sırasında hipoksemi, hiperkapni ve hipokapniden kaçınılmalıdır. Serebral vasküler yatakta ciddi vazokonstriksiyon yaparak serebral iskemiyi ağırlaştırabileceği için hipokapni mutlaka önlenmelidir (24,33-35).

KPR sırasında uygulanan ağızda-ağıza solunum veya maske ile ventilasyon gastrik distansiyona yol açarak diyafragma hareketini zorlaştırabileceğinden, bir nazogastrik tüp yerleştirilerek gastrik dekompresyon yapılmalıdır. Öksürme kafa içi basıncını artırarak serebral hipoksemiyi kısa süreli de olsa artırabilir, bu nedenle endotrakeal tüp nedeniyle ortaya çıkabilecek öğürme ve öksürme refleksi önlenmelidir. Bu reflekslerin baskılanması için sedatifler kullanılabilir; paralitk ajanlar ise sedatiflerin doz titrasyonları yapılmıyca kadar geçici olarak kullanılmalıdır (24).

Dolaşım ve serebral perfüzyon

Kardiyak arrest olgusunda, spontan dolaşım sağlandıktan hemen sonra kısa süreli bir serebral hiperemi görülür (36). Bu kısa (15-30 dakika) reperfüzyondan sonra ise yaygın serebral hipoperfüzyon ortaya çıkar. Bu dönemde hasarlanan serebral otoregülasyon nedeniyle serebral perfüzyon doğrudan ortalama kan basıncına bağımlı hale gelir. Spontan dolaşım sağlandıktan sonra hipotansiyon, ritim bozuklukları ve düşük debi gibi hemodinamik sorunlara sık rastlanır. Bu nedenle ortalama kan basıncı invazif yöntemle yakından izlenmeli ve optimal serebral perfüzyon basıncının sağlanması ve korunması için çalışılmalıdır. Ancak, spontan dolaşım sağlandıktan sonra optimal ortalama kan basıncı değerinin ne olduğu bilinmemektedir. Hastanın arrest öncesi ortalama kan basıncı aralığının üst sınırının hedeflenmesi mantıklı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Sedasyon

Kardiyak arrestten sonra hipoksik beyin hasarı gelişen hastalarda sedasyonun hastanın nörolojik sonucunu nasıl etkilediği konusunda yeterli veri yoktur. Sedasyonun faydalı olup olmadığı bilinmediği gibi sedasyon için kullanılacak ajan veya sedasyonun süresi konusunda da yeterli bilgi yoktur. Beyin Resüsitasyon Klinik Çalışma (Brain Resuscitation Clinical Trial - BRCT) grubu 1986'da kardiyak arrestten sonra koma gelişen hastalarda tek bir tiyopental yükleme dozu (30 mg/kg) verilmesinin sağkalım veya nörolojik sonucu değiştirmediğini bildirmişlerdir (37). Pratikte sedatifler genellikle nöbetlerin durdurulması, öksürme/öğürme reflekslerinin baskılanması ve hipoterminin neden olduğu titremenin durdurulması gibi amaçlarla bu hastalarda kullanılmaktadır. Amaç ne olursa olsun, etki



süresi kısa olan ajanların (propofol, remifentanil gibi) kullanılması bu hastaların takibinde önemli olan nörolojik değerlendirmeye olanak sağlar. Kardiyak arrest olgularında uzun süreli sedasyonun (48 saat) pnömöni riski ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır (38).

Nöbetlerin kontrolü

Nöbetler ve miyoklonik hareketler spontan dolaşımın sağlanmasından sonra sık karşılaşılan sorunlardır. Özellikle komada kalan hastaların yaklaşık %40'ında bu sorunlara rastlanır. Nöbetler bir yandan serebral metabolik hızı 4 kata kadar artırırken diğer yandan da kafa içi basıncını yükselterek serebral perfüzyon basıncını düşürürler. Nöbetlerin bu etkileri, hipoksik serebral hasarın yaygınlığı ve derecesini olumsuz etkileyebilir. Nöbetlerin non-konvulzif status epileptikus formları veya postiktal dönemleri bilincin açılma sürecini uzatabilir. Bu nedenlerden dolayı nöbetler mutlaka tanınmalı ve tedavi edilmelidir. Tedavi için benzodiyazepinler, fenitoin, propofol veya barbituratlar kullanılabilir. Nöbetler veya miyoklonik hareketler, kardiyak arrest olgusunun prognozu ile ilişkili değildirler ancak status epileptikus ve özellikle status miyoklonus kötü sonuç ile ilişkilidir (39,40).

Vücut sıcaklığının kontrolü

Kardiyak arrest olgularında hafif terapötik hipotermimin nörolojik fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkisi aşağıda anlatılacaktır. Ancak, ateşin kendisi hipoksik serebral hasarı artırabilir. Vücut sıcaklığının 37C üzerine çıktığı her 1C için kötü nörolojik sonuç riski artar (41). Kardiyak arrestten sonraki ilk 48 saat içinde hipotermi sık görülen bir sorundur. Hafif terapötik hipotermi uygulanmayacaksa bile özellikle kardiyak arrestten sonraki ilk 72 saatte ortaya çıkan hipotermi, nedeni ne olursa olsun antipiretikler ve aktif soğutma ile tedavi edilmelidir (24).

Kan glukoz seviyesinin kontrolü (24)

KPR'den sonra yüksek kan glukoz seviyesi ve kötü nörolojik prognoz arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Sıkı kan glukoz kontrolü (kan glukozu: 80-110 mg/dl) ile yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbidite hızları önemli ölçüde azaltılmıştır. Ancak kardiyak arrest hastalarında sıkı kan glukoz kontrolünün etkinliği bilinmemektedir. Diğer yandan, bilinci kapalı olan hastalarda insülin tedavisinin neden olabileceği hipogliseminin gözden kaçma riski daha yüksektir. Sonuç olarak, kardiyak arrestten sonra sağlanması gereken optimal kan glukoz seviyesi bilinmemektedir, ancak diğer tüm yoğun bakım hastalarında olduğu gibi bu hastalarda da hiperglisemiden kaçınılmalıdır.

HAFİF TERAPÖTİK HİPOTERMİ

Hafif terapötik hipotermimin reperfüzyon hasarına neden olan birçok kimyasal reaksiyonu baskıladığına inanılır.

Mitokondriyal hasar ve apoptoza yol açabilecek bu kimyasal reaksiyonların en önemlileri serbest oksijen radikallerinin üretimi, eksitatuvar mediyatörlerin salıverilmesi ve intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunun artışı şeklinde sıralanabilir. Hipoterminin bu yararlı etkileri farklı araştırmacılar tarafından birçok hayvan modelinde gösterilmiştir. Kardiyak arrest olgularında hafif terapötik hipotermimin klinikteki yararlı etkisi ilk defa Bernard ve ark.ları (42) tarafından, 1997'de gösterildi. Bu çalışmada hastane dışı kardiyak arrest gelişen ve spontan dolaşım sağlanmasına rağmen komada kalan 22 hasta acil serviste yüze soğutması ile 33°C'ye soğutulmuş ve daha sonra yoğun bakımda da bu vücut sıcaklığı 12 saat süreyle korunmuştur. Kayıtlardan elde edilen bir kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotermimin hem sağkalım hem de nörolojik sonucu olumlu etkilediği bildirilmiştir. Bir yıl sonra Yanagawa ve ark.ları (43), benzer bir çalışmada bu sonuçları doğrulamışlardır. Deneysel modeller ve ön klinik çalışmaların olumlu sonuçlar vermesi, hafif terapötik hipotermimin kardiyak arreste bağlı gelişen nörolojik hasara etkisini araştırmak için geniş kapsamlı randomize prospektif çalışmalar yapılma ihtiyacını ortaya çıkarmıştı. Avustralya ve Avrupa'da yapılan iki çalışma bu ihtiyacı karşılamış oldu.

Avustralya Hipotermi Çalışması

Bernard ve ark.ları (44) tarafından yürütülen Avustralya çalışması, hastane dışında ventrikül fibrilasyonuna bağlı kardiyak arrestten sonra başarılı bir KPR uygulanan ancak komada kalan hastalarda yapılmıştır. Hipotermi tedavi grubu (mesane veya timpanik vücut sıcaklığı 33°C) 48 hasta ve normotermi grubu (mesane veya timpanik vücut sıcaklığı 37°C) ise 34 hasta içeriyordu. Hipotermi grubunda spontan dolaşım sağlandıktan sonra 2 saat içinde aktif soğutmaya başlandı ve hedeflenen vücut sıcaklığına erişildikten sonra bu sıcaklık 12 saat süreyle korundu. Titremeyi önlemek için, tekrarlayan midazolam ve vekuronium bolusları ile sedasyon ve paralizasyonu uygulandı. Hipotermi döneminin sonunda, sedasyon ve paralizasyonu devam ederken hastalar aktif olarak 37°C'ye ısıtıldılar. Benzer sedasyon ve paralizasyonu protokolleri, normotermik grupta da kullanıldı fakat hedef vücut sıcaklığı 37°C olarak belirlendi. Bu çalışmada esas sonuç ölçüsü, ev veya rehabilitasyon merkezine taburcu olacak kadar iyi bir nörolojik sonuç ile sağkalım olarak kararlaştırıldı (mıştı). Hastane içi mortalite ya da uzun dönem bakım servisine taburculuk ise kötü sonuç olarak değerlendirildi. Çalışmada, normotermi grubundaki 34 hastanın 9'u (%26) ile karşılaştırıldığında, hipotermi ile tedavi edilen 43 hastanın 21'inde (%49) iyi sonuç elde edildi (iyi sonucun rölatif riski (RR), 1.85; %95 güvenlik aralığı, 0.97-3.49; olumlu sonuç almak için tedavi edilmesi gereken sayı=4). Taburculukta mortalite, hipotermi grubunda %51 (43'ün 22'si) ve normotermi grubunda %68 (34'ün 23'ü) (RR, 0.76; %95 güvenlik aralığı, 0.52-1.10; olumlu sonuç almak için tedavi edilmesi gereken sayı =6) idi.



Avrupa Çalışması: Kardiyak Arrest Sonrası Hipotermi

Daha geniş, çok merkezli Avrupa çalışması, Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) grubu tarafından yürütülmüştür (45). Çalışmada, 3551 potansiyel olay incelenmiş ve 270'i çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hastalar, hastaneye varışlarından başlanarak hipotermi (137 hasta) veya standart normotermi (138 hasta) gruplarına randomize edilmişlerdir. Hipotermi grubundaki hastalar, 32-34°C hedef sıcaklığa kadar soğutuldular. Hipotermi, yatak ve vücuda soğuk hava üfleyen bir blanket ile eksternal yolla uygulandı. Amaç, resüsitasyondan sonra 4 saat içerisinde hedef sıcaklığa ulaşmaktır. Vücut sıcaklığı bir mesane termometresi ile monitörize edildi ve hedef değerler içinde 24 saat devam edildi. Hastalar, 8 saatten uzun bir dönemde, pasif olarak tekrar ısıtıldılar. Titremeye bağlı sıcaklık artışı önlemek için, midazolam ile sedasyon ve vekuronium ile paralizasyonu yapıldı. Normotermi grubundaki 137 hastanın 54'ü (%39) ile karşılaştırıldığında hipotermi grubunda 136 hastanın 75'inde (%55), 6 ayda daha iyi nörolojik sonuç mevcuttu (RR, 1.4; %95 güvenlik aralığı, 1.08-1.81; olumlu sonuç almak için tedavi edilmesi gereken sayı =6). 6 ayda, hipotermi grubunun 137 katılımcısı arasında 56 ölüm (%41) ve normotermi grubunda 138 hasta içinde 76 ölüm (%55) vardı (RR, 0.74; %95 güvenlik aralığı, 0.58-0.95; olumlu sonuç almak için tedavi edilmesi gereken sayı =7).

Bu iki çalışmadan sonra American Heart Association ve European Resuscitation Council, 2005 yılında yayınladıkları KPR kılavuzunda hafif terapötik hipotermi konusunda aşağıdaki önerilere yer vermişlerdir (24,46).

•Başlangıç ritmi ventriküler fibrilasyon olan hastane dışı kardiyak arrestten sonra spontan dolaşımı sağlanan ancak bilinci kapalı olan yetişkin hastalarda 12-24 saat süre ile 32-34°C'lik hipotermi uygulanmalıdır (Sınıf IIa).

•Benzer tedavi, hastane içi kardiyak arrest geçiren veya başlangıç ritmi ventriküler fibrilasyon dışı bir ritim olan hastane dışı arrestlerde faydalı olabilir (Sınıf IIb).

Hafif terapötik hipoterminin başlatılması için internal veya eksternal soğutma teknikleri kullanılabilir (10,24,47). Kilo başına 30 ml %0.9 NaCl verilmesi ile vücut sıcaklığı 1.5°C düşürülebilir (24). İntravasküler soğutma cihazları gibi hafif terapötik hipoterminin başlatılması ve sürdürülmesi için geliştirilen cihazların, klinik sonuçları iyileştirebildiğine dair henüz herhangi bir bilgi yoktur. Hafif terapötik hipoterminin komplikasyonları artmış enfeksiyon riski, hemodinamik instabilite, koagülopati, hiperglisemi ve hipofosfatemi ve hipomagnezemi gibi elektrolit dengesizlikleridir.

Özet olarak, ventrikül fibrilasyonuna bağlı hastane dışı kardiyak arrestten sonra spontan dolaşımı sağlanan ama bilinci kapalı olan hastalar 32-34°C'ye soğutulmalıdır.

Soğutma işlemine mümkün olan en kısa zamanda başlanmalı ve 12-24 saat sürdürülmelidir. Ventrikül fibrilasyonuna bağlı olmayan hastane dışı kardiyak arrestten sonra spontan dolaşımı sağlanan ama bilinci kapalı olan hastalarda da hafif terapötik hipotermi fayda sağlayabilir. Bu hastalarda titreme, yeterli sedasyon ve kas gevşeticilerle tedavi edilmelidir. Hastalar yavaş bir şekilde ısıtılmalı (0.25-0.5°C/saat) ve hipertermiden kaçınılmalıdır. Optimal vücut sıcaklığı, soğutmanın hızı, hipotermi süresi ve ısıtmanın hızı bilinmemektedir.

Sonuç olarak, spontan dolaşımın sağlandığı kardiyak arrest olgularında hipoksik serebral hasar morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Bu hastalarda sağkalım ve nörolojik sonucun iyileştirilmesi için temel yoğun bakım yönetim prensiplerinin yanında hafif terapötik hipotermi de mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA et al. (2006) First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. JAMA 295: 50-57
2. Peberdy MA, Kaye W, Ornato JP et al. (2003) Cardiopulmonary resuscitation of adults in the hospital: a report of 14720 cardiac arrests from the National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation. Resuscitation 58: 297-308
3. Herlitz J, Andersson E, Bang A et al. (2000) Experiences from treatment of out-of-hospital cardiac arrest during 17 years in Göteborg. Eur Heart J 21: 1251-1258
4. Nichol G, Laupacis A, Stiell IG et al. (1996) Cost-effectiveness analysis of potential improvements to emergency medical services for victims of out-of-hospital cardiac arrest. Ann Emerg Med 27: 711-720
5. Eckstein M, Stratton SJ, Chan LS (2005) Cardiac Arrest Resuscitation Evaluation in Los Angeles: CARE-LA. Ann Emerg Med 45: 504-509
6. Nichol G, Stiell IG, Hebert P et al. (1999) What is the quality of life for survivors of cardiac arrest? A prospective study. Acad Emerg Med 6: 95-102
7. Edgren E, Kelsey S, Sutton K, Safar P (1989) The presenting ECG pattern in survivors of cardiac arrest and its relation to the subsequent long-term survival. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Acta Anaesthesiol Scand 33: 265-271
8. (2000) Part 1: introduction to the International Guidelines 2000 for CPR and ECC. A consensus on science. European Resuscitation Council. Resuscitation 46: 3-15
9. (2000) Part 1: Introduction to the International Guidelines 2000 for CPR and ECC: a consensus on science. Circulation 102: I1-11
10. Geocadin RG, Koenig MA, Stevens RD, Peberdy MA (2006) Intensive care for brain injury after cardiac arrest: therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. Crit Care Clin 22: 619-636; abstract viii
11. Harukuni I, Bhardwaj A (2006) Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. Neurol Clin 24: 1-21
12. Vaagenes P, Ginsberg M, Ebmeyer U et al. (1996) Cerebral resuscitation from cardiac arrest: pathophysiologic mechanisms. Crit Care Med 24: S57-68
13. Lipton SA, Rosenberg PA (1994) Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. N Engl J Med 330: 613-622



14. Choi DW (1992) Excitotoxic cell death. *J Neurobiol* 23: 1261-1276
15. Ankarcona M, Dybukt JM, Bonfoco E et al. (1995) Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 15: 961-973
16. Kramer RS, Sanders AP, Lesage AM, Woodhall B, Sealy WC (1968) The effect profound hypothermia on preservation of cerebral ATP content during circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 56: 699-709
17. Danton GH, Dietrich WD (2003) Inflammatory mechanisms after isehemia and stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 127-136
18. Gimis I, Jaiswal R, Klimanis D et al. (2002) TNF-alpha-induced tolerance to isehemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 142-152
19. Han HS, Yenari MA (2003) Cellular targets of brain inflammation in stroke. *Curr Opin Investig Drugs* 4: 522-529
20. Zheng Z, Lee JE, Yenari MA (2003) Stroke: molecular mechanisms and potential targets for treatment. *Curr Mol Med* 3: 361-372
21. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF (1950) Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 132: 849-866
22. Busto R, Globus MY, Dietrich WD et al. (1989) Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 20: 904-910
23. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL et al. (2003) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 108: 118-121
24. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, Bottiger BW, Smith G (2005) European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 67 Suppl 1: S39-86
25. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM (2001) MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1561-1565
26. Fujioka M, Okuchi K, Sakaki T et al. (1994) Specific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest. *Stroke* 25: 2091-2095
27. Wijdicks EF (2001) The diagnosis of brain death. *N Engl J Med* 344: 1215-1221
28. Steriade M (2000) Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 101: 243-276
29. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS (2004) Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 291: 870-879
30. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P (1994) Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT 1 Study Group. *Lancet* 343: 1055-1059
31. Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A (2001) Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 27: 1661-1667
32. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S (2006) 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* 67: 203-210
33. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE (1997) Cerebrovascular reactivity in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Stroke* 28: 1569-1573
34. Buunk G, van der Hoeven JG, Meinders AE (1998) A comparison of near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest. *Anaesthesia* 53: 13-19
35. Menon DK, Coles JP, Gupta AK et al. (2004) Diffusion limited oxygen delivery following head injury. *Crit Care Med* 32: 1384-1390
36. Angelos MG, Ward KR, Hobson J, Beekley PD (1994) Organ blood flow following cardiac arrest in a swine low-flow cardiopulmonary bypass model. *Resuscitation* 27: 245-254
37. (1986) Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. *N Engl J Med* 314: 397-403
38. Rello J, Diaz E, Roque M, Valles J (1999) Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1742-1746
39. Krumholz A, Stern BJ, Weiss HD (1988) Outcome from coma after cardiopulmonary resuscitation: relation to seizures and myoclonus. *Neurology* 38: 401-405
40. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW (1994) Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 35: 239-243
41. Zeiner A, Holzer M, Sterz F et al. (2001) Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 161: 2007-2012
42. Bernard SA, Jones BM, Horne MK (1997) Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 30: 146-153
43. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H et al. (1998) Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of-hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 39: 61-66
44. Bernard SA, Gray TW, Buist MD et al. (2002) Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 346: 557-563
45. (2002) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 346: 549-556
46. (2005) 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 112: IV1-203
47. Bernard S (2006) Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurol Clin* 24: 61-71