

Kardiyopulmoner Arrestte Serebral Koruma

Mehmet Akif TOPÇUOĞLU*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Nörosonoloji Laboratuvarı, ANKARA

Neuroprotection in Cardiopulmonary Arrest

Key Words: Hypoxia, Global cerebral ischemia, Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, Hypothermia, Thrombolysis, Prognosis.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi, Global serebral iskemi, Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, Hipotermi, Tromboliz, Prognoz.

Her yıl yüzbinlerce insan kalp ve/veya solunum durması [kardiyopulmoner arrest (KPA)] sonrası yeniden canlandırma [kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR)] ile yaşama döndürülür. Ne yazık ki KPR uygulanan bu hastaların azımsanamayacak kısmında ciddi derecede beyin hasarı zaten meydana gelmiş olduğu için hiçbir zaman tatmin edici derecede düzelmeye sağlanamaz. Nörologlar bu hastaları sıklıkla konsültan hekim konumunda çeşitli yoğun bakım üniteleri (YBÜ) veya acil servislerde ayrııcı tanı ve/veya prognoz açısından değerlendirmek durumunda kalır. Her ne kadar ülkemizde genellikle oldukça kötü prognoza sahip ve belki de hiçbir zaman uyanamayacak olan bu hasta grubuna uygulanacak tıbbi desteğin kesilmesi veya azaltılması kanuni olarak söz konusu ol-

masa da prognozun belirlenmesi (prognostifikasyon) hasta yakınlarına verilecek mesaj ve YBÜ'de olası yatış süresinin öngörülmesi gibi pratik nedenlerle serebral koruma gerekli görünmektedir. Ayrıca altta yatan hastalığa yönelik invaziv prosedür veya ameliyat kararlarında da bu veri rol oynayabilir.

Son yıllara kadar KPR sonrası hastaneye ulaşabilen hastalara medikal yaklaşım hemen tamamen destekleyici nitelikte idi. 2002 yılında yayınlanan randomize, prospektif, kontrollü çalışmalar KPA ritminin ventrikül fibrilasyonu (VF) olan hastalarda terapötik hipoterminin olumlu sonuçlarını ortaya koyunca bu yaklaşım belirgin olarak değişmeye başladı^[1,2]. Bu derlemede KPR'de nörolojik sistemlerdeki et-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mehmet Akif TOPÇUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroloji Yoğun Bakım Ünitesi ve Nörosonoloji Laboratuvarı, 06100, Sıhhiye, ANKARA
e-mail: mat@hacettepe.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 02.07.2007

Makalenin Kabul Tarihi: 09.07.2007

kilenmenin klinik ve patofizyolojik yönleri ile profilaksi ve tedavi yaklaşımları güncel bilgiler ışığında gözden geçirilmekte ve pratik uygulamaya dönük bir çerçeve çizilmesi amaçlanmaktadır.

KPR'DE SEREBRAL ETKİLENMENİN NOZOLOJİ ve EPİDEMİYOLOJİSİ

Her ölüm aslında bir kardiyak arresttir ve bunların ancak çok küçük bir kısmında resüsitasyon şansı vardır. Yine de yeniden canlandırılan veya ölümden diriltilen bu hastaların sayısı yüzbinler seviyesindedir. İlk müdahale ile spontan dolaşımı sağlanan olguların yaklaşık %70'i ne yazık ki hastaneye varamadan kaybedilmektedir^[3]. Hastaneden taburcu edilebilme oranı ise ortanca olarak %8.4-10.7 olup, başlangıçtaki ritmin VF ve nabızsız ventrikül taşikardisi (VT) olan hastalarda biraz daha yüksektir (%17-21)^[4,5]. Hastane içi KPA epidemiyolojisine yönelik veriler tüm dünyada net değildir. Kabaca yatak başına KPA oranı 0.3 olarak tahmin edilmektedir^[6]. Hastane içi KPA sonrası taburcu olabilme oranı ortalama %18 ve arrest ritmi VF/VT ise yine biraz daha yüksektir (%36)^[6].

KPR'de yapılan çağdaş değişikliklerle kısa dönemdeki sağkalım oranları artmıştır ancak orta ve geç dönem prognozunda temel belirleyici nörolojik etkilenme olmaya devam etmektedir^[1]. Nörolojik etkilenmenin özelliklerini incelemeye önce terminolojiyi biraz netleştirmekte yarar var. Sıklıkla kullanılagelen hipoksik iskemik ensefalopati (HIE) terimi yerine KPA sonrası duruma özel bir antite olarak post-resüsitasyon ensefalopatisi (PRE) teriminin tercih edilmesi daha uygundur. Bu KPA ile ilişkili olan santral sinir sistemi (SSS) hasarını ifade etmek üzere kullanılması önerilen genel terimdir^[7]. PRE global serebral iskemide, pür serebral hipoksi veya HIE şekillerinde olabilir ve bu alt tiplerin patofizyolojik, prognostik ve terapötik yönlerden belirgin farklılıkları vardır^[8].

KPA sonrası YBÜ'ye yatırılan hastalarda taburculuk öncesi ölüm nedenleri sırasıyla PRE (%38), kalp yetmezliği (%31), rekürren kardiyak aritmiler (%10) ve uzak organ hasarları ile post-resüsitasyon sendromunun alt klinikleridir^[9]. Beş yıllık süre içinde YBÜ'ye yatırılan KPA sonrası sağkalan hastalarda ölüm nedenlerini araştıran bir diğer çalışmada, ölüm nedenleri kardiyovasküler, nörolojik ve

çoklu organ yetmezliği olarak sınıflandırılmış, genel hastane içi mortalite %57 olarak tespit edilirken ölüm nedenlerinin %68'i nörolojik olarak kategorize edilmiştir^[10]. Yine Avrupa Resüsitasyon Konsil Hipotermi Data Bankası'nın 2007 verilerine göre (650 hasta) hastane içi mortalite hızı %48 olup, ölüm nedeni; %35 hipoksik-iskemik ensefalopati, %27 kardiyogenik şok, %10 aritmi ve sekonder kardiyak arrest, %6 sepsis ve kalanı diğer nedenlere bağlanmıştır^[11]. Anlaşılabileceği üzere son 30 yıl içinde mortalite nedenlerinde belirgin değişim olmamıştır.

KPR sonrası, akut tübüler nekroz, travmatik karaciğer hasarı ve şok karaciğeri, iskemik kolit, pnömotoraks, kemik iliği embolisi, kolesterol embolizmi, kosta kırıkları, ventilatörle ilişkili pnömoni, sepsis ve daha birçok sistemik ciddi komplikasyon gelişebilir. Tüm vücut iskemisi reperfüzyon hasarı sonucu gelişen post-resüsitasyon sendromu sepsis benzeri bir durum olup, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), miyokardiyak ve adrenal disfonksiyon ile hiperkoagülopatiyle karakterizedir^[12]. Bu sistemik bozuklukların tamamı santral nörolojik yapıları ikincil etkilenimlere hassas hale getirmektedir. Bu nedenle bu komplikasyonlarla mücadele serebral korunma ve prognozda birincil önceliklerden biri olarak düşünülmelidir.

Eve taburcu edilebilen hastalarda uzun dönemde demans ve benzeri kronisite gösterebilecek nörolojik komplikasyon oranlarının sık olmadığı (%6) ve hastaların yaklaşık üçte ikisinin bağımsız gündelik yaşam sürdürebileceği gerçeği dikkate alınırsa kısa/orta vadede nörolojik komplikasyonlarla mücadelenin önemi daha iyi anlaşılabilir^[13,14].

Post-Resüsitasyon Ensefalopatisi Fizyopatoloji

KPR sırasında nörolojik sistemleri etkileyen başlıca iki olay global serebral iskemide ve hipoksidedir. Çoğu kez bu ikisi birlikte bulunur^[15].

Kardiyak arrestin takiben 20. saniyede nöroanal oksijen deposu sıfırlanır, Elektroensefalografi (EEG) izoelektrik hale gelir ve hasta bilincini kaybeder^[16]. SSS ancak çok kısa bir süre dolaşım arrestini tolere edebilir. Manyetik rezonans (MR) spektroskopisi çalışmalarına göre glikoz, fosfokreatinin ve ATP depoları en çok beş dakika içinde (genellikle iki-dört dakika)

sona erer^[17]. Bu süre dokunun kurtarılabilceği kritik dönem olarak ele alınmalıdır^[18].

Erken post-resüsitasyon dönemde global serebral kan akımı (SKA) ve oksijenin serebral metabolizmada kullanım hızı (SMR-O₂) önce geçici olarak artar. On beş-otuz dakika arasında süren bu dönemi gecikmiş hipoperfüzyon fazı izler. Bu fazda SKA ve SMR-O₂ azalır. SKA 1.5 ile 12 saat arasında bazal değerlerin yaklaşık yarısına inmiştir. Bu azalmanın önemli bir özelliği heterojen ve yamalı tarz göstermesidir^[19]. Özellikle ilk 12 saatlik dönemde serebral otoregülasyon eğrisi sıklıkla sağa şift eder ve KPR sonrası hedef kan basıncı değerlerinin belirlenmesinde yol göstericidir.^[20]

PRE'nin ana histopatolojik bulgusu olan nekrozun altında yatan temel mekanizma iskemidir. Pür veya tek başına hipoksinin belirgin derecede serebral nekroz yapmadığı bilinmektedir^[21]. Hatta ekstrem değerlerde (örneğin; PO₂ < 20 mmHg) hipoksiye maruz kalmanın bile bir dereceye kadar tolere edilebildiği ve bazı nekroz görülmediği eskiden beri bilinmektedir^[22,23]. Pür hipoksi durumunda SKA belirgin olarak artmakta ve bu metabolik artıkların hızla yıkanmasını veya ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlamaktadır^[24]. Sonuç olarak, oksijen transferi sıkışmış olsa da nöronal hasar azaltılmış olur. Bu durumda oluşan GABAerjik yetmezlik ve bunun sonucu olan sinaptik disfonksiyon geri dönüşümlüdür^[25]. Klinik olarak da kan basıncının sıfırlanmadığı veya dolaşım arrestine yol açmayan solunum arrestinin çok daha iyi prognozlu olduğu zaten bilinen bir olaydır^[21]. Bu gözlemler nöronların ana besleyici olarak laktat kullandığı ve bu maddenin de astrositler tarafından anaerobik metabolizma ile üretilerek nörona sağlandığı hipoteziyle örtüşme gösterir^[26].

Global iskemide başlangıçta masif olarak eksitotoksik glutamat salınımı ve takiben astrositik geri alımındaki bozukluk sonucu ekstraselüler aralıkta çok yüksek düzeylere çıkan glutamatın NMDA ve AMPA reseptörlerinin aktive olması önemlidir. Bu yolla Ca²⁺ ve Na⁺ kanalları açılmasını takiben dışarıdan ve daha sonra intraselüler sekestrasyon mekanizmalarının bozulmasıyla içeriden geliş ile bu iyonların intraselüler konsantrasyonları belirgin derecede yükselir. Daha önce neredeyse EEG aktivitesinin kaybı ile eş zamanlı olarak interstis-

yel K⁺ zaten oldukça yüksek düzeylere çıkmış ve hücre membranlarının depolarizasyonuna yol açmıştır. Bu durum intraselüler ortama Na⁺ ve beraberinde Cl⁻ ile suyun girmesini sağlar ve sitotoksik ödem gelişir. İntraselüler asidoz, lipoliz ve serbest yağ asitlerinin oluşması, diğer taraftan serbest radikallerin artması ve/veya uzaklaştırılmaması ile sonuçta nöron ölümüne kadar giden çoğu enzimatik olan katastrofik süreçlere girilmiş olur^[23,27].

Ancak süreç bir kez başlayınca doku perfüzyonu geri getirilse de tam olarak durmaz ve hatta daha da kötüleşebilir. Reperfüzyon hasarı adı verilen bu durumda hippokampal CA1 nöronları gibi hassas nöron popülasyonlarında geç ölüm mekanizmaları yürürlüğe koyulur. Bu hücrelerin özellikle nöritik çıkıntıları yani akson ve dendritler reperfüzyon sonucu gelişen subselüler organel hasarına daha duyarlıdır. Hücre gövdesi iskemiye daha dirençli ve SKA restorasyonu sonrasında bazı rejeneratif değişimler meydana getirme kapasitesine sahip iken nöritik çıkıntılardaki bu hasar sonucu bir açıdan geriye doğru ölüm (die-back) fenomeni olarak da ele alınabilecek olan mekanizma ile kaybedilir. Bu noktada endoplazmik retikulum içinde katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response) önemli olabilir. Bu sistemin global iskemide anormal olarak aktive olduğu ve hassas nöronlarda apoptozisi artırıp güçlendirdiği saptanmıştır^[28].

Apoptozis PRE'de görülen ikinci çeşit nöron ölümü formudur. Ancak hemen daima hasas bölgelerde ve nöronal nekroz ile reaktif astrositoza ilaveten bulunur. Ek olarak multifokal mikroyinfarktlar ve birleşme eğilimi gösteren panselüler nekroz laminar olarak veya border zone arteriyel alanlarda post-resüsitasyon dönemindeki mikrosirkülatur değişikliklere sekonder olarak meydana gelir^[29].

Post-resüsitasyon sendromunda perfüzyon yetmezliği düzeltildiğinde oluşan sorunların başında "no-reflow" fenomeni gelir. Ana arterlerde dolaşım sağlansa bile mikrovasküler düzeyde endotel ödemi ve lökosit-eritrosit agregasyonu ile blok oluşmakta ve doku hipoperfüzyonu devam etmektedir. Dahası dokuya gelen lökositler serbest oksijen radikali oluşumuna yol açmakta ve uzaklaştırılmayan bu maddeler hasarlanmaya sebep olmakta özellikle mitokondrilerde sepsistekine benzer disfonksi-

yon ortaya çıkmaktadır. Devam eden doku hipoksisinde dolaşımın durması sırasında koagülasyonun aktive olması ve bunun fibrinolitik artışı ile dengelenmemesi de rol oynar.

PRE'de lezyon dağılımı heterojendir ve fokal ve/veya difüz tutulum görülebilir. Öncelikli olarak hasarlanan bölgeler frontoparietal korteks, hippokampus, bazal ganglia, serebellum ve spinal korddur. Kortikal lezyon esas olarak laminer nekroz olup 3., 4. ve 5. laminaların nispeten difüz tutulumuyla seyreder. Hippokampal CA1 alanı (Sommer sektörü) özellikle duyarlıdır ve geç dönemde kalıcı amnezi oluşuma yol açabilir^[30]. İskemik miyelopati otopside hastaların yaklaşık %46'sında bulunur. Hafif global iskemide lumbosakral spinal kord, orta derecede iskemide ek olarak servikal spinal kord ve ciddi iskemide ise holokord nekrozu oluşur^[31]. Alt torasik ve lumbal bölgede yer alan Clarke kolonu ve ön boynuzdaki anterior ve paramedian gruplardaki büyük nöronlar özellikle hassastır. Medulla spinalisteki bu hassasiyet fonksiyonel gidişatı önemli ölçüde sınırlayıcı etki gösterir. Bahsedilen selektif ve topistik lezyon lokalizasyonu SSS dokusunun iskemiyeye karşı olan farklı seviyelerdeki hassasiyetini yansıtmaktadır. Ayrıca yüksek metabolik gereksinim ve eksitator nörotransmitter reseptörlerinin dağılımı da burada rol oynar.

Genellikle yanlış bilindiği için bu noktada PRE'de beyin ödeminin rolü ve mekanizmaları üzerinde özellikle durmakta yarar var. Her şeyden önce PRE'de beyin ödeminin klinik olarak rolü hala belirsiz ve büyük ölçüde tartışmalıdır. PRE hastalarında papil ödem gelişmez. Ancak nadiren iskemik papillopati görülebilir^[19]. Kafa içi basınç (KİB) ölçümleri bu hastalarda net sonuçlar üretmekten uzak olmakla beraber ancak çok az sayıdaki hastada KİB artışı veya görülmemesinde difüz serebral ödem ve kitle etkisi saptanır. Bu grup hastaların çoğunda kardiyak arrest solunum yetmezliği sonucu gelişmiştir ve arrest öncesi hiperkapni ve asidoz muhtemelen etkilidir ama bu konu araştırılmamıştır^[19]. Otopsi çalışmalarında hipoksik iskemik grup PRE hastalarında gross beyin ödemi ve serebral likefaksiyon izlenir. Bu durum sadece "derin komada olan" ve "beş günden fazla yaşayan" hastalarda görülür. Oysa KPR sonrası ilk 24 saat içinde ölen hastalarda bu tip bir ödem görülmez. Bu bulgu beyindeki şişmenin

post-nekrotik bir fenomen olmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla PRE'de beyin ödemi olsa bile tedavi edilmesi için bir gerekçe bulunmamaktadır. Bu hastalarda bu amaçla kortikosteroid, ozmotik ajanlar, barbitürat-koması, hiperventilasyon veya beyin omurilik sıvısı (BOS) drenajı ya da KİB monitörizasyonu uygulamalarının yeri yoktur^[32].

PRE spektrumu içerisinde ele alınması gereken bir antite de geç post-anoksik deteriorasyon (GAD)'dur. Bazı hastalar PRE nedenli komadan erken dönemde uyanır ve iyileşmeye başlar. Ancak izleyen dönemde apati, konfüzyon, yürüme bozukluğu, spastisite, inkontinans, hareket bozuklukları ve dizatri ile karakterize GAD sendromu gelişir. Bu hastalar sıklıkla destekleyici tedavi ile düzelir ama rezidüel defisitlerin kalması kuraldır. Otuz yaş üzerindeki kişilerde daha sık olan bu klinik sendrom sıklıkla karbonmonoksit zehirlenmesi gibi histotoksik hipoksi sonucu görülür ve kliniğe hakim tablo parkinsonizmdir. Karbonmonoksit zehirlenmesi sonucu görülme sıklığı %2.75 kadardır. Patolojik olarak sentrum semiovale (subkortikal traktuslar bölgesi)'de değişik derecelerde demiyelinizasyon, bilateral pallidal nekroz ve yamalı kortikal nekroz (özellikle hipokampal) alanları görülür. Oligodendrogial apoptotik hasarın rol oynadığı belirtilmekle birlikte yeterli kanıt yoktur^[33,34].

KLİNİK GÖRÜNÜM ve PROGNOSTİKASYON

PRE, klinik olarak beyin ölümünden kişilik değişikliğine kadar çok farklı klinik tablolarda prezente olabilir. Beyin ölümü veya daha uygun bir terim olarak beyin kriterlerine göre ölüm tablosunda solunum dahil olmak üzere tüm beyin ve beyin sapı fonksiyonlarında tam ve kalıcı kayıp söz konusudur. Bu hastalarla ilgili yasalara göre medikal yaklaşım düzenlenmelidir. KPR sonrası komada kalan hastalarda öncelikle tam bir nörolojik muayene yapılmalı ve sinir sisteminin etkilenme derecesi belirlenmelidir. Geleneksel olarak 72 saatlik gözlem süresini takiben muayene bulgularına göre prognostifikasyon gerçekleştirilir^[35]. Nörolojik muayene bulgularına etki edebilecek sedatif ve anestezik ilaçlar, hipotansiyon, hipotermi, fokal serebral iskemik, epileptik nöbet, elektrolit anormallikleri, karaciğer ve böbrek yetmezliği ve asidoz dikkate alınmalıdır.

KPR sonrası komanın nasıl seyredeceğini belirlemeye yönelik muayene ve laboratuvar incelemelerine geçmeden önce değerlendirme ölçütleri iyi anlaşılmalıdır. Bu amaçla sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri Glasgow-Pittsburg serebral performans kategorisi [Cerebral Performance Category (CPC score)] ölçeğidir^[36]. Bu ölçeğin en hafif seviyesinde (CPC kategori-1) hasta uyanık olup çalışma ve normal gündelik yaşamına tekrar geri dönebilecek derecede motor ve zihinsel kapasiteye sahiptir. Bu hastalarda minör psikolojik sorunlar (psikoz, hafif kognitif yıkım vs.) ve hafif/orta nörolojik defisitler (hemiparezi, kranial sinir paralizileri, afazi vs.) bulunabilir. Hafif sakatlık düzeyinde (CPC kategori-2) bilinç açıktır ama hasta eski işine geri dönebilir. Ancak yine de desteklendiği ortamlarda çalışabilir. Giyim kuşam, yemek hazırlayabilme, kişisel hijyen, toplu taşıma araçlarını kullanabilme gibi gündelik yaşam aktivitelerini tam bağımsız veya minimal destekli olarak sürdürebilir. Bu hastalarda hemipleji, epilepsi, ataksi, afazi ve kognitif bozukluklar gibi çok değişik spektrumdaki nörolojik bozukluklar bulunabilir. Bu iki kategori tüm çalışmalarda ve bu makalede “iyi prognoz” kategorisinden anlaşılacak fonksiyonel durumu ifade etmektedir. Ağır sakatlık durumundaki hasta (CPC kategori-3) bilinci açık olsa da ciddi serebral hasar nedeniyle gündelik yaşam aktivitelerinin tamamında yardıma muhtaçtır. Ancak en azından kısmen de olsa kognisyon daima vardır ve değişik seviyelerde iletişim kurulması her zaman için mümkündür. Bu kategori ambulatuar ancak çok belirgin hafıza kaybından (amnezik sendrom veya demans) normal kognisyon ancak kuadripleji (“Locked-in” benzeri tablo gibi) durumuna kadar değişen spektrumdaki hastaları içerir. Persistan vejetatif durum, kronik koma ve minimal bilinçlilik durumu (minimally consciousness state) hastaları ise CPC kategori-4 olarak sınıflanır. Klasik ölüm ve beyin kriterlerine göre ölüm ise CPC kategori-5’dir. Kötü prognoz teriminden CPC kategorileri 3, 4 ve 5 anlaşılmalıdır.

Vejetatif durum (bitkisel hayat) hastanın uyanık ama hiçbirşeyin farkında olmadığı durumu ifade eder. İnsan oluşa dair ağrı ve diğer sıkıntıları olmayan bu hastaların otonomik fonksiyonları intakt iken hiçbir bilişsel, istemli veya adaptif fonksiyonları yoktur. Koordine çığneme ve yutma, verbalizasyon ve devamlı

görsel takip görülmez. Amaca yönelik hiçbir aktivite olmamalıdır. Bu tablo bir aydan uzun sürerse “persistan” vejetatif durum, nontravmatik olgularda üç aydan uzun sürerse “kalıcı” (permanent) vejetatif durum olarak adlandırılır. Eğer vejetatif durum PRE sonrasında meydana gelmiş ise EEG normal değildir^[37]. Minimal bilinçlilik durumu ise vejetatif duruma benzeyen ancak belirgin farklılıkları olan bir kategoridir. Bu hastaların prognozu daha iyidir ve bitkisel hayat için öngörülen veya kabul edilen yasal uygulamalar bu grup için geçerli değildir^[38]. Minimal bilinçlilik durumunda bilinç ağır derecede bozulmuş ama tam olarak kaybedilmemiştir. Kararsız ama nesnel olarak tekrarlanabilir şekilde hastanın kendi ve/veya çevresinin farkında olduğuna dair davranışsal yanıtlar ve kanıtlar belirlenir. Hasta ağırlı stimülusu lokalize edebilir, objelere uzanabilir ve obje veya cisimlerin şeklini ve boyutunu anladığı izlenimini veren dokunma ve kaldırma gibi hareketler yapabilir. Kaşınma gibi otomatik hareketler görülebilir. Bu kategorideki hastalar ses kaynağının yerini lokalize edebilir. Verbal komutlara yerinde olmayan, uygunsuz ve aralıklı olsa da bazı geçerli yanıtlar verebilir. Bu hastaların görsel fiksasyon fonksiyonu intakttır ve devamlı vizüel takip yapabilirler. Uygunsuz ama koşullar ile anlaşılabilir vokalizasyon ve el-kol hareketleri de yapabilirler. Koşullu ve hatta emüsyonel/lengüistik içeriğe uygun ağlama veya gülme gibi yanıtlar gözlenebilir^[38,39].

KPR sonrası komatöz durumda kalan hastalarda uyanma genellikle ilk 72 saat içinde meydana gelir^[7]. Ancak, uyanma çoğu zaman makül (CPC kategori-1 ve 2) nörolojik sonucu işaret etmez. Ağır derecede kognitif yıkım ve/veya tam bağımlı sağkalım ile ya da kalıcı vejetatif durum veya minimal bilinçlilik durumuyla sık karşılaşılır. Bu kötü gidişi azalttığına yönelik deliller olan hipotermi veya trombolitik tedavi gibi komplikasyon oranı göreceli olarak yüksek ve zahmetli tedavi modalitelerini gündeme getirmeden önce hangi hastaların uyanabilme şansının ihmal edilebilir düzeyde az olduğunu belirlemek akılcı görünmektedir. Ancak, unutulmaması gereken çok önemli bir nokta prognostifikasyon için aşağıda belirtilen klasik ölçütlerin hemen hiçbirinin hiperakut dönemde yararlı olmadığı veya yönlendirici özelliklerinin düşük olduğunun bilinmesidir. Bu nedenle klinik başta olmak üzere birçok

parametreyi kombine ederek karar vermek rasyonel olur^[40].

KPR ortamının özelliklerinin prognostik önemi üzerine birçok veri bulunmakla birlikte anoksi zamanının beş dakikadan uzun olması, KPR süresinin 20 dakikadan uzun olması, arrest ritminin şoklanamayan (asistol/nabızsız elektriksel aktivite) tipte olması ve kardiyak arrest nedeninin nonkardiyak olması gibi başlıca kriterlerinin yalancı pozitiflik oranları %20-27 gibi yüksektir^[41,42]. Yani bu durumlarda tespit edildiği hastaların önemli bir kısmında prognozun kötü olmama olasılığı vardır. Hangi hastaya invaziv tedavi uygulamayalım sorusuna yanıt olacak kriterin yalancı pozitiflik oranı %0 veya %0'a çok yakın olmalıdır. Bununla birlikte altta yatan hastalığın kritiklik derecesi, komorbidite sayısının çokluğu ve ağırlığı, post-resüsitasyon sendromunun yol açtığı şok, karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi etkilerin varlığı ve derecesi, ileri yaş prognostifikasyonda ister istemez dikkate alınır. Vital bulgulardan ateşin kötü prognostik olduğu saptanmış olmakla birlikte tek başına bireysel prognostifikasyonda kullanılmamalı ve daima titizlikle tedavi edilmelidir^[43]. Bu anamneze dayalı kriterlerin avantajı erken dönemde kullanılabilir olmaları ise de yüksek yalancı pozitiflik oranları yararlılığı gölgeler^[42].

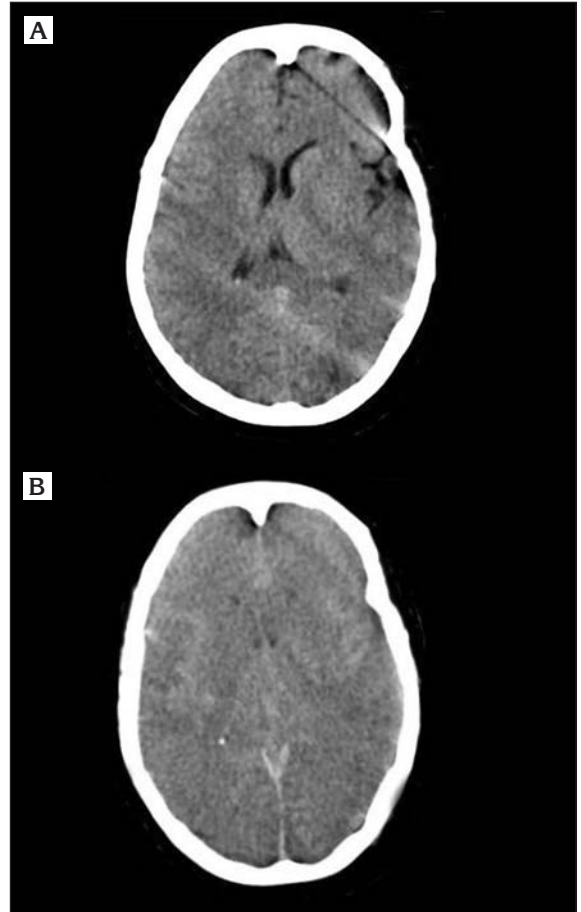
Nörolojik muayenenin KPR sonrasında kötü prognozun öngörülmesinde en yararlı olan kısmı motor yanıtlardır. Yetmiş ikinci saat sonunda Glasgow koma skorunun motor yanıt bölümünde 2 veya daha düşük puanın (yani refleks veya volunter fleksiyonun olmaması) yalancı pozitiflik değeri kabaca %0'dır [%95 güven aralığı (GA) %0-%3 arası]^[42]. Beyin sapı reflekslerinin çıkarılamaması özellikle ışık reaksiyonunun kaybı da benzer derecede çok düşük yalancı pozitiflik gösterir^[42,44,45]. Diğer beyin sapı reflekslerinin (kornea refleksi ve okulosefalik refleksi gibi) olmaması da kötü prognostiktir ama GA ışık reaksiyonu kaybına göre daha geniştir^[46-49].

KPA arrest sonrası sporadik epileptik nöbet oluşu prognostik özellik taşımaz. Ancak status epileptikus veya miyoklonik status olması prognozun kötü olacağını işaret eder. Özellikle EEG'de "burst-süpresyon paterni" ile birlikte olan miyoklonik statusta hastanın yaşama şansını ihmal edilebilecek düzeydedir^[46,50-52]. EEG

prognozda önemlidir. EEG'de aktivitenin kaybı ya da tama yakın süpresyonu (elektroserebral sessizlik), alfa koma (nonreaktif difüz alfa aktivitesi), burst-süpresyon (orta yüksek voltajlı yavaş dalga veya karışmış diken aktivitesi olup en az bir saniyelik sessiz dönem izler) ve periyodik EEG aktivitesi (tipik olarak bir-iki saniye intervallerlerle ortaya çıkan jeneralize diken veya keskin dalga aktivitesi) şeklindeki dört malign paterninden birinin tespit edilmesi prognozun kötü olacağını işaret eder^[53-55]. Ancak yapılan meta-analizlerde EEG'nin yalancı pozitiflik oranı %3 (%95 GA %0.9-%11) olarak tespit edilmiş olup istenen düzeyde değildir^[42]. Bu nedenle "spot" EEG yapılması prognostifikasyonda çok yararlı bir uygulama olarak kabul edilmemektedir. EEG'nin prognostik değeri 24. saatten sonra yapılırsa ve takip EEG'ler alınır artar^[56]. Eski bir tetkik olsa da EEG'nin bu endikasyonda geniş hasta popülasyonlarında denenmemiş olduğunu hatırlatmak gerekir. Ancak diğer önemli bir noktada KPA sonrası nonkonvülviz epileptik nöbetlerin sık olduğu ve kolayca gözden kaçırılabilceği gerçeğidir. Bunların saptanması amacıyla EEG monitörizasyonu yapılmalıdır. Özellikle nistagmus veya sıklık pupil değişiklikleri saptanan, yüzde veya ekstremitelerde minör de olsa sıçrama, tremorvari veya fokal hareket görülen hastalarda nonkonvülviz status epileptikus düşünülmeli ve EEG ile ekarte edilmelidir. Diğer taraftan EEG aktivitesine ilaç, sepsis ve metabolik değişikliklerin etkisi fazladır ve bu nedenle prognostifikasyon değeri somatosensöriyal evok potansiyellere (SEP) göre daha düşüktür^[57]. Median sinirden yapılan SEP çalışmasında bilateral kortikal (N20) yanıtın kaybının yalancı pozitiflik oranı sekiz çalışmanın meta-analizinde %0.7 (%95 GA 0.1-3.7) olarak tespit edilmiştir^[42]. Yani KPR sonrası 24 saat ve daha sonrasında N20 cevabı yok ise hastanın tekrar bilincini kazanma şansı oldukça düşüktür. Ancak bunun tersi doğru değildir. Yani SEP N20 var ise sensitivite %46 olup prognoz açısından anlamı yoktur. Diğer bir deyişle SEP'te N20 yanıtı alınan vakaların çoğunda prognoz iyi olmayacaktır^[58]. Diğer testler gibi SEP için de elde olunduğu zaman önemli görünmektedir zira KPA sonrası başlangıçta varken tekrarlayan testlerde kaybolabildiğini gösteren çalışmalar vardır^[59].

Bu noktada kolayca yapılabilmesi nedeniyle prognostifikasyonda serumda ölçülebilen biyolojik parametrelerin önemine değinmekte yarar vardır. Bu amaçla en çok çalışılan belirleyicilerden biri olan nöron spesifik enolaz (NSE) glikolizde yüksek enerjili fosfat bağı oluşturan ve piruvata dönüşecek olan fosfoenolpiruvatın 2-fosfo-gliserat'tan elde olduğu reaksiyonu katalizleyen enolazın gama izomeridir. Sadece nöronlarda bulunur. PROPAC çalışmasında 231 hastanın %60'unda KPR sonrası birinci-üçüncü günlerde serum NSE düzeyi > 33 µg/L olup bunların hepsinde prognozun kötü olduğu saptanmıştır^[46]. Yalancı pozitiflik oranı yaklaşık %0'dır (%95 GA %0-3). Diğer çalışmaların tamamında da üçüncü güne kadar serum NSE artışı ve bunun prognostik etkisi gösterilebilmiş durumdadır. Ancak kesme değerleri 33-80 µg/L arasında değişmektedir. Yalancı pozitiflik oranı ise %0-11 arasındadır^[42]. Bazı çalışmalarda tekrarlayan ölçümlerde düzeyinin düşmesinin iyi, düşmemesinin ise kötü prognostik olduğu belirlenmiştir^[60-62]. Bu konuda çalışılan diğer bir biyolojik parametre S100 proteinidir. Ca⁺⁺ bağlayan intraselüler-astroglial bir protein olup iki alt tipinden S100a (heterodimer form veya beta-alfa form) melanosit ve glia, S100b (homodimer form veya beta-beta form) ise glia ve Schwann hücrelerinde bulunur. Fizyolojik olarak nöronal farklılaşma ve proliferasyonda rolü olan bu proteinin düzeyleri KPA sonrasında yükselir. İlk yükselme kan beyin bariyeri bozulması, astroglial hasar ve erken beyin ödemi işaret eder. Elli sekiz hastada yapılan bir çalışma başvuruda alınan kanda düzeyinin > 0.7 µg/L olması halinde bilincin açılmayacağını (negatif yordayıcı değer: %33-78) ve ilk 48 saatten sonra yükselmeye devam ederse kötü nörolojik sonucun 12.6 kat artacağını göstermiştir^[61]. Meta-analizde PRE sonrası kötü prognoz için median yalancı pozitiflik oranı %2 (%95 GA %0-54) olarak tespit edilmiştir^[42]. Diğer bir biyomarker olan kreatinin fosfokinaz beyin bandı [CPK-BB] ise aynı enzimin miyokard bandı (CPK-MB) ile yüksek oranda çapraz reaksiyon gösterdiğinden dolayı sadece BOS'dan çalışılabileceği için kullanım pratikliğinden yoksundur^[57]. Ayrıca BOS'daki düzeyleri de geniş varyasyon gösterir ve kötü prognoz için yalancı pozitiflik değerleri %15 gibi yüksek ve ayrıca %95 GA da %0-33 gibi geniştir^[42].

PRE hastalarında beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) prognoz açısından önemli bilgiler verebilir. Beyin BT KPA'ya yol açabilecek nörolojik nedenleri dışlamak amacıyla sıklıkla hiperakut dönemde yapılmaktadır. Bu dönemde de genel olarak normal bulunur. Üçüncü güne doğru difüz beyin ödemi belirginleşmeye başlar (Resim 1). Ayrıca sınır alan (watershed) infarktlar ve kortekste selektif nekroza bağlı dansite azalması gelişir. Gri cevher dansitesinin ("hounsfield" ünitesi değeri olarak) beyaz cevherdekine oranının 1.18 altında olmasının kötü prognozu işaret ettiği bildirilmiştir^[63,64]. MRG görüntüleme hasarın detaylarını göstermesi bakımından BT'ye üstündür. Literatürdeki ça-



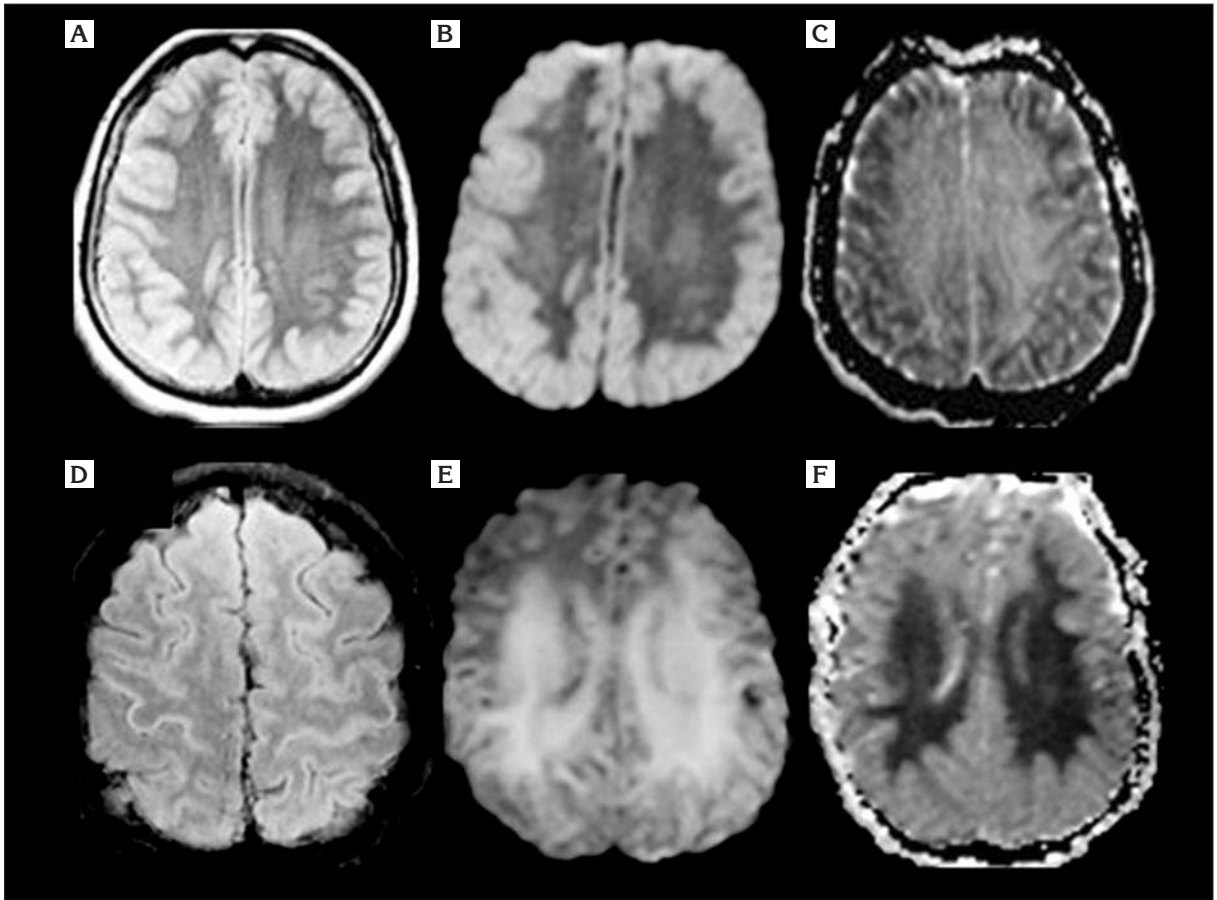
Resim 1. KPA sonrası beyin BT; **A:** Arresti takiben altıncı saatte gri cevherde hafif dansite azalması dışında normal görünüm; **B:** Kırk sekizinci saatte belirgin gri ve beyaz cevher dansite azalması, difüz sulkal silinme ve ventriküllerin obliterasyonu ile karakterize masif beyin ödemi.

lışmalar konvansiyonel görüntülemenin (T1, T2) yerinin kısıtlı olduğu, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin ise kortikal değişikliklerin ortaya konulmasında değerli olduğunu göstermektedir^[8,34,65-68] (Resim 2). Ancak, görüntüleme yöntemlerinin prognostik değeri geniş hasta sayısı olan serilerde araştırılmamış olduğu için prognostifikasyondaki yalancı negatif değerleri bilinmemektedir ve bu nedenle büyük önem atfedilmemelidir.

TEDAVİ ve ÖNLEMLER

KPR sonrasında oluşmuş/oluşacak olan nöronal hasarlanmayı azaltmaya yönelik olarak randomize kontrollü çalışmalarda denenen tiopental koma, lidoflazin (kalsiyum kanal blo-

kajı), magnezyum, benzodiazepinler, glukokortikoid, nimodipin ve benzeri farmakolojik tedavilerden olumlu sonuç alınamamıştır^[32,47,69-72]. Oysa hayvan modellerinde NMDA antagonistleri (Dextrorphan, dizoclipine, magnezyum), kalsiyum kanal blokerleri (nimodipin gibi), GABA ve GABA agonistleri (klormetiazol, tiagabin), Na⁺ kanal blokerleri (fenitoin, lamotrijin), barbitüratlar, COX inhibitörleri, immünsüpresanlar (takrolimus, siklosporin) ve sigma reseptör ligandları gibi birçok ilaç umutvar sonuçlar vermiş idi (detaylı derleme için 73 no'lu kaynağa bakınız.). Klinik çalışmalarda gözlenen bu başarısızlığın nedenlerinden biri KPR sonrası nöron/glia ölümünde rol oynayan mekanizmaların sayıca çokluğu ve



Resim 2. KPA sonrası beyin MR; üst panelde KPA arrest sonrası ikinci gün elde olunmuş MR'de (A) FLAIR sekanslarında difüz kortikal ödem; Difüzyon (B) ve ADC (C) görüntülerinde ise bu ödemin ağırlıklı olarak sitotoksik niteliği görülüyor (difüzyon parlak-ADC siyah); alt panelde ise farklı bir hastadan KPA sonrası ikinci gün (FLAIR, D) ve sekizinci gün (difüzyon, E ve ADC, F) alınmış iki MR'de erken dönem FLAIR'de laminer nekrozun belirtisi olarak kortikal ödem ve kan beyin bariyeri yıkımının göstergesi olarak sulkal intensite artışı ile subakut difüzyon ve ADC görüntülerde kortikal hasar yanı sıra akut subkortikal masif anoksik demiyelinizasyon izleniyor.

kompleks doğası olup, patofizyolojik basamakların birinin düzeltilmeye çalışılmasının olayın bütününe değiştirememesi olarak görünmektedir. Buna rağmen bazı başarılı adımlar da atılmıştır. Bugün için olumlu olduğu izlemine veren iki tedavi modalitesi hafif-orta derece (kısaça “terapötik”) hipotermi ve son günlerde biraz daha tartışmalı hale düşmüş olan trombolitik tedavidir.

Terapötik Hipotermi

Hipotermimin iskemik dokuda hasarı azaltmasının altında yatan temel mekanizma metabolizma olan üzerine olan etkileridir^[74]. Normalin altına doğru her bir °C azalımı ile hemen neredeyse lineer olarak oksijen kullanımı %7 oranında azalır^[75]. Diğer taraftan azalan her derece başına yaklaşık %5 oranında kan basıncı düşmesi oluşmasına rağmen metabolizmadaki yavaşlama nedeniyle iskemi daha iyi tolere edilebilir hale gelir. Hayvan deneylerinde 37°C ile karşılaştırıldığında 25°C’de beyin volümü yaklaşık %4 oranında daha azdır. Burada asıl azalan SKA ve volümü olup BOS bölümü yaklaşık %32 oranında artış gösterir. Sonuçta intrakranial ve venöz basınçlar düşer^[23]. Ayrıca hipotermimin glutamat ve glisin gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımı azaltma, serbest radikal toksisitesini baskılama, intraselüler mediatör sistemlerinde olumlu etkiler oluşturma (örneğin; intraselüler kalsiyum sinyalizasyonu ve protein fosforilasyonunda rolü olan CAM-kinaz II düzeyini ve inozitol fosfat hidrolizi yapan protein kinaz C’nin sitozolden

membrana translokasyonunu azaltıcı etkileri gibi), ayrıca intraselüler asidozu azaltma, anormal proteinlere bağlanıp onların atılımını kolaylaştıran ubiquitin’in azalmasının önüne geçme, anti-apoptotik etki ve anti-inflamatuvar etkileri ile daha başka mekanizmalar üzerinden iskemik nöron hasarını azalttığına ilişkin bulgular vardır^[76-80].

Terapötik hipotermi ilk olarak 1997 yılında 22 hastane dışı KPA olgusunda uygulanmış ve tarihsel kontrollere göre iyi sonuçlanımın %50 oranında arttığı görülmüştür. Aslında bu hipotermimin güvenlik ve uygulanabilirliğinin test edildiği ilk pilot çalışma olup soğutma yüzeyden buz paketleri ile sağlanmıştır. Tedaviye acilde başlanmış ve yoğun bakımda devam edilmiştir^[81]. Diğer bir pilot çalışmada 13 hastane dışı KPA olgusunda beş saat içinde 33°C’ye soğutucu battaniye ve alkol evaporasyonu ile inilebilmiş ve önemli yan etki görülmemiştir^[82]. Ayrıca sağkalım ve iyileşme eğiliminin belirmiş olması dikkat çekicidir. Bu pilot çalışmaları takiben üç randomize kontrollü çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaların temel karakteristikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Avrupa’da yapılan “Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA)” çalışmasında 275 VF’ye bağlı kardiyak arrest sonrası komatöz olarak sağkalan hastada mesane sıcaklığı hedefi 32-34°C olacak şekilde battaniye ve soğuk hava ile uygulanan hipotermi yararlı bulunmuştur^[83]. Terapötik hipotermimin etkinliği açısından en sağlam kanıtı bu çalışma üretmiş

Tablo 1. Randomize kontrollü terapötik hipotermi çalışmaları.

	HACA ^[83]	Bernard ^[84]	Hachimi-Idrissi ^[85]
Yer	Avusturya	Avusturalya	Avrupa
n	273	77	30
Yaş*	59 (51-68)	68 (57-75)	74 (66-79)
%VF	%92	%100	%0**
Spontan dolaşımı sağlama zamanı (dakika)*	22 (16-30)	24 (17-32)	33 (27-37)
Hedef °C	32-34	33	34
Sıcaklık ölçüm yeri	Mesane	Pulmoner arter	Mesane
Hedefe ulaşma zamanı (dakika)*	480 (240-960)	150 (65-240)	225 (90-240)
Süre (saat)	24	12	4’e kadar
Hipotermi uygulama metodu	Soğuk hava + battaniye	Buz paketi olay yerinde	Özel başlık

VF: Ventrikül fibrilasyonu.

* Ortalama ve parantez içinde %25-75 persentil değerleri verilmiştir. Bu değerler için 86 no’lu kaynaktan yararlanılmıştır.

**Bu çalışmaya sadece asistol/NEA olguları dahil edilmiştir.

olup altıncı ayda bağımsız oluş ile belirlenen iyi sonuçlanım hipotermi grubunda (%55) normotermi grubuna göre (%39) anlamlı olarak yüksektir. Ayrıca hipotermi uygulaması ile mortalite de azalmıştır [%41'e %55, rölatif risk: 0.74 (%95 GA: 0.58-0.85), p= 0.02]. Bu çalışmada dolaşımın geri getirilmesini takiben ortalama sekiz saat içinde hedef sıcaklık değerine ulaşılmıştır.

Daha küçük ölçekli diğer çalışmada 75 VF'ye bağlı KPA sonrası komatöz olarak yaşama döndürülen 75 hasta dahil edilmiş ve hedef pulmoner arter sıcaklığı olan 33°C'ye 12 saat boyunca vücut ve kafaya buz paketleri konulması ile ulaşılan bu çalışmada normotermi grubuna göre yaklaşık iki kat daha fazla iyi gidişat şansı olduğu saptanmıştır (%49'a %26, p= 0.046)^[84].

Üçüncü çalışmada ise asistol ve primer nabızsız elektriksel aktivite ile arrest olan 30 olguda sıvı gliserol içeren kask vasıtasıyla baş ve boynun hedef mesane değeri 34°C olacak şekilde maksimum dört saat soğutulmuş ve hipotermi lehine olumlu etkinlik eğilimi tespit edilmiştir. Normotermik gruptaki tüm hastalar kaybedilirken hipotermik gruptaki iki hasta iyi ve bir hastada orta derecede düzelme ile taburcu edilmiştir^[85].

Bu üç çalışmanın meta-analizinde hipotermi uygulanan grupta hastaneden nörolojik defisitsiz veya bağımsızlığa engel olmayacak derece defisitli olarak taburcu edilebilme oranları anlamlı olarak yükselmektedir (ortalama 1.68 kat ve %95 GA 1.29-2.07 arası). Yaş, cinsiyet, kollaps ile dolaşımın yeniden sağlanması arasındaki süre, hipotermi tekniği de dikkate alınarak yapılan bu analizde tedavi ile bir hastada iyi sonuç elde etmek için altı hastaya uygulama yapılması gerektiği ortaya konulabilmiştir^[86].

Randomize kontrollü çalışmaların göreceli olarak suni şartları ötesinde rutin klinik yaşamda da terapötik hipoterminin etkinliği prospektif veri bankaları ile ortaya konulmuştur. Bu çalışmalardan Avrupa Resüsitasyon Şurası Data Bankası'nda toplanan 43'ü hastane içi KPA ve 124'ü NEA/asistol olan toplam 462 hastadan %59'u endovasküler ve kalanı da yüzeiden uygulanan tekniklerle soğutulmuş, soğutma hızında 1.2°C/saat gibi yüksek bir değer yakalanabilmiş iken komplikasyon oranları da

oldukça düşük (kanama %3, aritmi %6) seviyede kalmıştır^[11]. Diğer data bankaları da benzer şekilde hipoterminin rutin klinik yaşamda düşük risk ile uygulanabileceğini açıkça ortaya koymuştur^[87,88].

İnsanlarda Hipotermi Uygulama Metotları

Hedef sıcaklık değerine göre hipotermi hafif (33-36°C), orta (28-32°C), derin (< 28°C) ve çok derin (profound) (< 15 °C) olarak sınıflanmaktadır. 32°C altına inildiğinde ventriküler ektoopi ve kardiyak aritmi sıklığı bariz olarak arttığı için YBÜ'de genel olarak hafif-orta derecede hipotermi tercih edilir. Derin hipotermi ameliyat sırasında geçici sirkülatuar arrest esnasında kullanılır iken çok derin hipotermi travma hastalarında kullanılan deneysel bir prosedürdür. Hipotermi uygulaması eksternal (yüzeiden soğutma) ve internal (intravasküler) soğutma olarak iki teknik ile yapılır^[7].

Yüzeiden soğutma için buz paketleri ile sadece kafa ve boyna uygulama yapılması ucuz ve cazip bir metodoloji olarak görünse de çoğu kez etkili değildir^[89]. Tüm vücudun soğutulması gereklidir. Yeni çalışmalarda buz paket/torbalarına ilaveten hipoterminin induksiyonu için soğuk hava akımı kullanılmıştır^[83,84]. Baş, boyun ve gövdeye yüzeiden uygulama ile sıcaklık azalması ortalama olarak saatte 0.3-0.9°C arasındadır^[7]. Bu yöntem uygulanırken hastanın özellikle altını da kapsamak gerekir.

Yüzeiden soğutmanın diğer bir uygulama şekli olan soğutucu kask Hachimi-Idrissi ve arkadaşlarının yaptığı randomize çalışmada kullanılmış idi^[85]. Sıvı gliserolün kullanıldığı bu sistem ile 225 dakika içinde hedef sıcaklık değerine inilebilmiştir. Ancak başka gruplarca denenmemiş olan bu cihaz halen deneysel olarak ele alınmalıdır.

İntravasküler soğutma için endovasküler ısı değiştiren kateterler kullanılır. Genel olarak kateter sistemi içerisinden soğuk tuzlu su verilir ve bunun çevredeki kanı soğutması hedeflenir. İlk izlenim olarak daha başarılı görünse de bu kateterlerin invaziv olması nedeniyle yüzeiden soğutma metodolojilerine göre etkinliğinin kafa kafaya karşılaştırma yapılarak belirlenmesi gereklidir. Özellikle bu cihazların daha aza titreme (shivering) yaptığı iddiası ise henüz kanıtlanamamıştır.

Büyük volümde soğuk sıvı (4°C'de 0.9% NaCl) infüzyonu ile bir saat içinde vücut sıcaklığı 2.5°C'ye kadar düşürülebilir^[90]. Santral venöz uygulama yerine periferden 30 cc/kg 4°C ringer laktat verilmesiyle kardiyak arrest hastalarında vücut sıcaklığı 1.6°C azaltılabilmektedir^[91]. Kim ve arkadaşları 2 L 4°C serum fizyoloji (SF)'ğin hızla verilmesinin 17 KPA hastasında hemodinamik etkilerini araştırdıklarında yarım saat içinde vücut ısısının 1.4°C indirilebildiği, ekokardiyografik olarak venöz basınç, pulmoner kama basıncı ve sol atriyum doluş basınçlarının değişmediğini saptamışlardır^[92]. İntravenöz (IV) soğuk sıvı verilmesiyle hedef sıcaklık değerine ulaşma zamanı kısalmış ancak hedefi geçerek ileri derecede soğutma veya zaman içinde hedefte stabil kalmanın çoğu kez mümkün olmaması nedeniyle diğer metotlarla birlikte kullanılması, belki bir indüksiyon metodu olarak görülmesi daha akılcı olur^[93]. Örneğin; Polderman soğutucu battaniye ile birlikte 2.3 L buzlu (4°C) serum fizyolojisi 50 dakikada infüzyon yapmış ve vücut sıcaklığını bir saat içinde 36.9°C'den 32.9°C'ye indirmeyi sağlamıştır^[94]. IV soğuk sıvı uygulamasıyla fazla volüm dahi verilse pulmoner ödem, kardiyak aritmi veya ciddi yan etkiler gözlenmemiş veya düşük oranda kalmıştır^[90].

Terapötik Hipoterminin Komplikasyonları

Hipoterminin komplikasyonları özellikle pnömoni olmak üzere infeksiyon, titreme, asidoz, kanama diskrazisi ve tekrar ısıtma esnasında hipotansiyon, trombositopeni, serum amilaz düzeyinde yükselme, böbrek yetmezliği ve kardiyak aritmilerdir^[7]. Isıtma esnasında muhtemelen SIRS nedeniyle rebound hipertermi nispeten sık (%22) görülür ve tekrar hipotermi uygulaması gereksinimi doğurabilir^[95]. Bu arada özellikle 30°C altında defibrillasyonun ve anti-aritmik ilaçların başarısının düşeceği akıldaki tutulmalıdır^[96,97]. Hasta tekrar arrest olursa resüsitasyona cevaplılıkta düşüş sorununu yaşanabilir.

Terapötik hipotermi uygulamaları sırasında istemeden hastanın 32°C altında soğutulması nadir olmayarak görülür ve bu hastalarda komplikasyon oranı yükselir ve tedavinin etkinliği düşer^[95,98]. Buz paketleri ve soğutucu battaniye ile soğutma yapılan bir çalışmada hastaların %28'inde en az bir saat süreyle vücut ısısı 31°C, %13'ünde ise 30°C altına düş-

müştür. Bu çalışmada hedefin ötesinde soğutulan hastalarda taburcu edilebilme oranı diğerlerine göre daha düşük (%30'a %58) olması dikkat çekicidir^[95]. Santral ve periferik kompartmanlarda sıcaklık değerlerinin dengelenmesinin zaman aldığı ve bunun fluktuasyonlarda rol oynadığı ileri sürülmüştür^[90]. Bu nedenle internal soğutma metotları ile fluktuasyonların azalabileceği öngörülse de çalışmalar bunu net olarak desteklememiştir^[99].

Her KPR Olgusuna Terapötik Hipotermi Uygulanmalı mı?

Bu soruya "evet" yanıtı verenler, VF veya nabızsız VT ile hastane dışı KPA olgularında terapötik hipoterminin etkinliğinin ikna edici şekilde gösterildiğini ve hastane dışı asistol veya NEA ile KPA olan olgularda daha az ikna edici düzeyde kalsa da terapötik hipoterminin etkinliğini işaret eden yeterince kanıt olduğunu belirtirler. "The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR)" ve "The American Heart Association (AHA)" da da sorun muhtemelen bu şekilde ele alınmış ve hastane dışı VF veya nabızsız VT ile KPA olgularında dolaşım tekrar sağlanabilmesi durumunda terapötik hipotermi önerilmiştir^[100,101]. Ayrıca diğer ritimlerde ve hastane içi KPA olgularının tedavisinde de bu opsiyonun dikkate alınması gerektiği her iki kılavuzda da belirtilmiştir. Bu düşüncüyü savunanlara göre ILCOR'un kardiyojenik şok, koagülopati ve dirençli aritmi durumunda hipotermi önermemesi de klinik bir veri değil, sadece teorik bir öngörü olup başlıca deneysel buluntulara dayalıdır ve aşılabilir. Başka bir tedavi mevcut değil ve nörolojik disfonksiyon kardiyak arrest sonrası en önemli mortalite ve morbidite nedeni iken ve hipotermi de bunu önleyebiliyor iken neden herkese uygulanmasın? Bu son iki durum zaten arrest nedeni, arrest ritmi ve arrest olunan yer ile değişmez^[102]. Bu arada yoğun bakımlarda uygulanan diğer tedavilerle kıyaslanınca hipotermi pahalı da değildir. Hipoterminin bugün için çok az merkezde uygulanmakta olması bu tedavinin yaygın olarak yani her merkezde uygulanamaz olduğu anlamına gelmez. Çünkü bu kısıtlı kullanımın başlıca nedeni doktorların bir şekilde yeterli sağlamlıkta veri olmadığını iddia etmesidir^[1]. Oysa gerçekte bu uygulamaya sıcak bakılmamasının altında yatan ana etmen teknik zorluklar bulundu-

ğu şeklindeki doktor ön yargısıdır. Ancak şu nokta unutulmamalıdır ki doktorlar resüsitasyon kılavuzlarına da zaten pek fazla uymamaktadır^[103,104]. Bu değiştirilmesi gereken önemli bir eksikliktir.

Hipotermiye daima evet diyen görüşe göre bu tedavi kolayca uygulanabilmektedir^[23]. Örneğin; 2 L 4° SF verilmesi ile hipotermi hedefine yarım saatte varılabilmekte, daha sonra sedasyon ve nöromusküler kavşak blokajı ile beraber soğutucu battaniye uygulamasıyla tedavi sürecinde hedef sıcaklıkta istenildiği kadar ve sorunsuzca kalınabilmektedir^[7,92]. Bu görüşü savunanlara göre ayrıca ILCOR'un önerilerinde yer bulan sepsis veya ciddi infeksiyonu olan hastalarda terapötik hipoterminin immünsüpresan etkisi nedeniyle zararlı olabileceği ya da uygulanmaması gerektiği görüşü de tam olarak doğru değildir^[1,105]. Her ne kadar sepsiste hipotermi kötü prognozun bir göstergesi olsa da bu nedensel bir faktör olarak değil hastalığın ağırlığını işaret eden bir belirteç olarak ele alınmalıdır^[106]. Ayrıca ağır septik akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)'nda terapötik hipotermi yararlı olma potansiyeli bulunan bir tedavi modalitesi olarak gösterilmektedir^[107]. Bu konuda yeterince destekleyici deneysel kanıt da bulunmaktadır^[108]. Diğer taraftan önemli bazı çalışmalarda hipotermi ile infeksiyon arasında olduğu savlanan doğrudan bağlantı da saptanamamıştır^[109]. Randomize kontrollü çalışmalarda hipotermi grubunda infeksiyon oranları istatistiksel düzeyde anlamlılık gösterecek şekilde artmamıştır^[83,84]. İnfeksiyonun hastane dışı arrestlerde nadir olduğu bir gerçek olmakla birlikte hastane içi KPA'de de infeksiyon o kadar (%27) sık değildir^[6]. Yani hipotermi infeksiyonu olan hastalarda da uygulanabilir ve uygulandığında da kötüleşme yapmaz. Öte yandan hipotermi ile koagülasyonun baskılandığı saptanmış olsa da aktif kanamanın önemli bir klinik sorun teşkil etmediği kontrollü çalışmalarda belirtilmiştir^[83,84].

Daima hipotermi görüşünü savunanların en önemli dayanağı acil ve geniş endikasyonda uygulandığı zaman terapötik hipotermi ile kurtarılacak hayat sayısının çarpıcı derecede yüksek olmasıdır. Nedenine bakılmaksızın tüm hastane dışı KPA'de terapötik hipotermi uygulanabilseydi Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık olarak 52.000 hayat kur-

tarılmış olacaktı. Daha konservatif bir yaklaşım ile yani GA'nın alt sınırında yararlılık kabul edilirse bu sayı 12.600 fonksiyonel yaşama denk gelecektir. Bu rakamın diğer kritik hastalık durumlarıyla karşılaştırıldığında oldukça yeterli olduğu bilinmelidir. Örneğin; karşılaştırma için bütün ARDS olgularında akciğer koruyucu ventilasyon uygulanabilseydi, kurtarılacak yaşam ancak 17.000 dolayında olurdu [1,4,6].

Tersi bir görüş olarak terapötik hipotermi'nin her hastaya uygulanamayacağını öne sürerler VF veya nabızsız VT ile hastane dışında gelişen KPA olgularında terapötik hipotermi'nin etkinliğine ilişkin kanıt ikna edici olsa da hastane dışı asistol veya NEA ile veya hastane içi KPA olgularda bu şekilde bir datanın mevcut olmadığını söylerler. Onlara göre uygulama tekniği de oldukça sofistike ve spesifiktir. KPA sonrası hastaları 24 saat hipotermik, paralize ve anestetik durumda tutmak birçok dezavantajı beraberinde getirmektedir.

Hipoterminin genellenmemesi gerektiği görüşünü savunanlar kontrollü çalışmaların birçok eksiklikleri olduğunu öne sürerler. Örneğin; Avusturalya'da yapılan çalışmada hastaların 12 saat hipotermide tutulması çift kör olarak gerçekleşmemiştir^[84]. Ölüm genellikle 72 saat sonra derin komatöz hastalara verilen desteğin kesilmesi sonucu gerçekleşmiştir. Bu çalışma ayrıca randomize de sayılamaz. Hipotermi grubunun seçilmesi günün tek mi yoksa çift sayı mı oluşuna göre yapılmıştır. Hastalar sadece ambulans varlığında VF'de tespit edilmiş ve KPA sonrası spontan dolaşım geri getirilmiş olup komatöz ise hipotermi uygulanmıştır. Dahası erkekler 18 ve kadınlar 50 yaşından küçük ise tedavi uygulanmamıştır. Ayrıca epinefrine rağmen sistolik kan basıncı 90 mmHg'dan az, diğer koma nedeni varsa ve kabul eden hastanede yoğun bakım yatağı yok ise uygulama yapılmamıştır. Bu nedenle 33 ayda ancak 77 hasta çalışmaya alınabilmiştir. Öte yandan Avusturya çalışmasına (HACA) 5-15 dakika arasında müdahale edilip, en çok bir saat içinde dolaşımı geri getirilen, şahit olunmuş VF veya nabızsız VT olan KPA hastaları dahil edilmiştir^[83]. Zaten spontan olarak hipotermik olanlar, 18 yaşından küçük ve 75 yaşından büyük, komayı açıklayabilecek/katkıda bulunan başka neden(ler)in bulunduğu veya verbal yanıt

verebilen hastalarla, yarım saatten uzun süredir ortalama kan basıncı 60 mmHg'dan düşük, hipoksemik (15 dakikadan uzun süredir oksijen saturasyonu %85 altında), terminal durumdaki hastalar ile koagülopatisi bilinenler ise bu çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak, son derece seçilmiş bir çalışma grubunda tedavi denenmiştir. Dolayısıyla hasta toplama süreci beş yılı geçmiştir. Bu çalışma protokolü uygulanırsa hastaneye gelen KPA hastalarının ancak %15'i hipotermi için uygun bulunacaktır. HACA'da ise bu sayı %8'de kalmıştır. Yani hipertemi tedavisi ancak küçük bir azınlığa uygulanabilmiştir. Olasılıkla bu rutin klinik uygulamada da çok farklı olamaz. Ayrıca hipotermiyi rutin tedavi olarak önermeyenler etkinlik açısından en önemli kanıt(lar)ı sunan HACA çalışmasında kontrol grubunun hafif derecede de olsa hipertermik olmasının sonuçları yorumlanamaz hale getirdiğini çünkü gözlenen yararın hipotermiden mi yoksa hipertermiden kaçınmadan mı kaynaklandığının belli olmadığını iddia etmektedirler^[1,110]. Tedavinin genellenememesinin en önemli potansiyel nedeni tedavi pencesinin kısıtlı olması sorunudur. Kollaps zamanının yarım saati geçtiği durumlarda tedavi artık yararlı olmamaktadır^[88]. Bu görüşü savunanlara göre geniş uygulama alanı olacak olan bir tedavinin kullanımı kolay, kriterleri net ve ikna edici olmalıdır ve hipotermi bu kriterleri sağlamaz^[111]. Optimal süre, uygulama yöntemi ve hipoterminin derinliği tespit edilmiş değildir. Belirtildiği gibi sadece ateşi önlemek de aynı derecede sonuçlar verebilir^[1].

Tüm verileri gözden geçirdikten sonra iki görüşünde tam olarak doğru ya da yanlış olmadığı söylenebilir. Terapötik hipoterminin seçilmiş KPA hastalarında yararlı olabileceği kuşkusuz bir gerçektir. Bu tedavi bana göre ve bu gün için KPA sonrası verbalizasyon olan yeterince iyi durumdaki hastalar; arrest ritmi şoklanamaz (asistol/NEA) olanlar; çok uzun resüsitasyon zamanı varsa; nonkardiyak nedenlerle kardiyak arrest olmuş ise, çocuklarda; ağır kardiyojenik şok; hayatı tehdit edici kardiyak aritmi varsa ve bilinen koagülopati mevcut ise uygulanmamalıdır. Sayılan bu durumlar yok ise hipotermi rutindir.

Trombolitik Tedavi

Hastane dışı KPA olgularının yaklaşık %50-70'inde neden masif pulmoner tromboem-

boli (PTE) (%5) veya akut miyokard infarktüsü (AMI)'dür (%65)^[112-114]. Mekanizmaları farklılık gösterse de bu iki antitede trombolitik tedavinin etkinliği gösterilmiştir^[115,116]. Trombolitik tedavinin yararı sadece büyük arterlerde trombotik oklüzyon olması durumuna sınırlı değildir. Ek olarak ana arterlerde tıkalı trombus olmaması durumunda da mikrosirkülasyonu bloke eden mikrotrombusların ("no-reflow" fenomeni) trombolitik tedavi ile kaldırılarak doku perfüzyonunun iyileştirilebileceği gösterilmiştir^[114,117,118]. Otuz yıldır yayımlanan klinik olgu raporu, olgu serileri ve küçük ölçekli çalışmalarda kardiyak arrest sonrasında trombolitik tedavi uygulamasıyla hemodinamik stabilitenin iyileştirilebileceği ve uzun dönem sağkalım ile iyi fonksiyonel sonuçların artırılacağı yönünde bulgular elde edilmiştir^[119]. Ancak Avrupa'da yapılan çok merkezli, randomize çift kör "Thrombolysis In Cardiac Arrest Trial (TROICA)" çalışması 1000 hastadan sonra futilite nedeniyle durdurulmuştur^[120]. Bu durdurmanın nedeni primer sonlanma noktası olan birinci ay sonunda sağkalım oranları açısından trombolitik ajanın (tenecteplase) plasebo ile karşılaştırıldığında farklı bulunmamış olmasıdır^[114]. Ancak çalışmanın tam metni yayınlanmadığı için ikincil sonlanımların (spontan dolaşım sağlanabilme sıklığı, ilk gün sonunda sağkalım oranı, nörolojik ve genel fonksiyonel durum ve performans gibi) nasıl değiştiğini ve tedavinin alt gruplarda olan etkilerini şu an için bilemiyoruz. Bu durumda KPA sonrası trombolitik tedavinin etkinlik ve güvenilirliği konusunda halen var olan literatür bilgisini kısaca gözden geçirmekte yarar var. Çünkü beyinde mikrosirkülasyon bloğunu potansiyel olarak çözme kapasitesinde olan trombolitik uygulamasının sağkalan hastalarda fonksiyonel nörolojik gidişi olumlu etkileme olasılığı henüz yok sayılamaz.

Bu konudaki ilk prospektif çalışma ise 2001 yılında yayımlanmıştır^[121]. Bu çalışmada 50 historik kontrol ile yapılan karşılaştırmada 40 KPA hastasında resüsitasyonun ilk 15 dakikasında spontan dolaşım sağlanamamış ise 50 mg doku plazminojen aktivatörü ve 5000 ünite heparin bolus olarak verilmiştir. Yarım saat sonra spontan dolaşıma henüz ulaşamamış ise ikinci dozlar uygulanmıştır. Bu çalışma KPR sırasında trombolitik tedavi uygulamasının kanama komplikasyon oranlarını belirgin derecede-

de artırmadığını ortaya koyması bakımından önemlidir. Gerçekten de daha sonra yapılan çalışmaların hemen tamamında trombolitik tedavinin KPR sonrası ciddi kanama oranlarında hafif derecede (%95 GA alt sınırı 1.25 olacak şekilde yaklaşık 2.2 kat artış) artışa yol açabileceği yönünde işaret olsa da bu hiçbirinde istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır^[121-127,129]. Burada ciddi kanamadan transfüzyon gerekmesi, vücut boşluklarına kanama (hemomediastinum gibi), intrakranial kanama veya organa kanama anlaşılmalıdır. Bu arada KPA sonrası trombolitik uygulaması ile ilişkilendirilen kanamaların çoğunluğu başarılı şekilde tedavi edilebilir^[130].

Trombolitik tedavi uygulamasının yararlılığı küçük ölçekli çalışmalarda net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmaların çoğunda hastane dışı VF/VT-KPA olgularında KPR süresini değiştirmeksizin spontan dolaşım sağlayabilme oranlarının trombolitik ajan kullanımı ile arttığı gösterilmiştir^[121,123,125,128,131]. Ancak bu etkiler nabızsız elektriksel aktivite ile arrest olan hastalarda saptanmamıştır^[132]. Trombolitik uygulaması ile ilk 24 saatte hayatta kalan hasta oranı bir kaç çalışma dışında çoğunlukla anlamlı düzeyde artsa da hastaneden taburcu edilebilme oranlarında genellikle değişme olmadığı veya olumlu değişimin istatistiksel anlamlılık düzeyine çıkmadığı saptanmıştır^[121,122,125,127,128,131,132]. Sadece bir çalışmada taburculuk oranında hafif bir artma tespit edilmiştir (%95 GA alt sınırı 1.04)^[122,125]. KPA için trombolitik uygulamasının uzun dönem fonksiyonel sonuçlara etkisi göreceli olarak daha az çalışılmış olmakla birlikte olumlu sonuçları genellikle istenen düzeyde değiştiremediği belirtilmektedir^[122,123,133-135].

Önemli bir not olarak hiperakut dönemde bütün KPA hastalarına akut koroner plak rüptürü ve/veya trombozu nedenli AMI şüphesi üzerinden acil koroner anjiyoplasti ile revaskülarizasyon tedavisinin rutin olarak uygulanmasının rasyoneli bulunmadığı bilinmelidir. Bu yöntem Fransa'da test edilmiş ve 1762 hastadan ancak 85'i koroner anjiyoya alınabilmiştir^[113]. Bu 85 hastadan da dokuzunda anjiyoda koroner oklüzyon olduğu halde klinikte göğüs ağrısı ve elektrokardiyografide ST elevasyonu olmaması nedeniyle klinik belirtilerin hasta seçiminde yeterli duyarlılıkta olmadığı da orta-

ya çıkmıştır. Sonuç olarak; hem AMI hem de PTE ile ilişkilendirilen KPA sonrası sağkalan hastalarda trombolitik tedavinin eski popülaritesi kalmamış durumdadır. Bu nedenle trombolitik ajan uygulaması veya mekanik revaskülarizasyon tedavisi seçenekleri ancak gösterilmiş ST yükselmesi olan AMI veya masif PTE'ye rezerve edilmelidir^[136-139]. Ancak bu hastaların acil şartlarda seçimi de sözü edilen birçok nedenden ötürü güçtür.

Post-Resüsitatif Yoğun Bakım

KPA sonrası sağkalan hastaların tedavisine YBÜ'de devam edilmelidir. Buradaki uygulamaların kalitesi halen nörolojik prognozun en önemli belirleyicilerinden biri olma konumundadır^[140]. Alanının deneyimli isimlerinden Dr. Peter Safar bu süreci "uzamış yaşam desteği" olarak tanımlamıştır^[141]. KPA hastalarının yoğun bakım izleminde başlıca uygulamaları aşağıda özetlenmiştir ancak bu noktada sepsis modelinde olduğu gibi genellikle kabul edilen bir kılavuzdan söz etmek mümkün değildir. Sepsisten benzeştirerek ventrikül fibrillasyonu ile KPA olan hastalar için "Anoxic brain injury bundle" kavramı getirilmeli ve çalışma(lar)a konu edilmelidir^[142,143]. Bu uygulama modeli yukarıda özellikleri anlatılmış olan terapötik hipotermi (altı saat içinde 32-34°C'ye inilerek 12-24 saat bu sıcaklıkta kalınması) ve genel önlemler yanında sıkı glisemi kontrolü (normoglisemi hedefi olmalı) ve kontrollü hafif hipertansiyon (ortalama kan basıncı değeri 90-100 mmHg) uygulamalarını mutlaka içermelidir. Şimdi kısaca yoğun bakımda serebral yönelimli uygulamalara değinelim.

1-Pozisyon: Boyun travmasının ekarte edildiği ve şüphe durumunda servikal immobilizasyonun sağlanmış olduğu bu hastalar yatak başı 30° ve baş orta hatta olacak şekilde yatırılmalıdır. Bu durumda serebral venöz dönüş maksimal olacaktır^[87].

2- Damar Yolu: Resüsitasyon esnasında periferik ve santral yol takılırken yeterince steril şartlar sağlanamamış ise en kısa sürede bu kateterler değiştirilmelidir^[144]. Özellikle femoral kateterlerin yüksek infeksiyon ve trombus formasyonu riski nedeniyle yakın takibi ve gerekirse daha erken değiştirilmesi önemlidir.

3- Serebral perfüzyonu optimizasyonu: Kan basıncı sabit iken KIB artışı olduğunda sereb-

ral perfüzyon azalır. KİB manipülasyonunda en önemli unsur basıncı artıran provakatörleri ortadan kaldırmaktır. Bu amaçla yapılması gereken ilk iş KİB artışı krizlerinin önlenmesidir. Ateş, hipoksi, hipertansiyon, epileptik nöbet, intratorasik basınç artışı, ağrı, ajitasyon, hiponatremi ve hipotermi uygulaması yapılıyorsa titreme bu bağlamda yakından izlenmeli ve ivedilikle düzeltilmelidir^[142]. Bilinmesi gereken nokta arrest sonrası komada kalan hastalarda yaygın beyin ödemi olduğu halde KİB değerlerinin genellikle yükselmediğidir^[145,146]. Klinik veya radyolojik olarak KİB artışı gösterilmediği sürece antiherniasyon ve KİB'i düşürmeye yönelik ilaçlar uygulanmamalıdır. Belirgin kitle etkisi, herniasyon riski ve hidrosefali olmadıkça KİB monitörizasyonu da gerekmez. Antiherneiasyon osmotik tedavi (%20 mannitol, hipertonic tuzlu su gibi) rutin olarak önerilmez. Hiperventilasyon da beyin ödemi tedavi amacıyla uygulanmamalıdır. Ayrıca steroid tedavisin bu yönden uygulama alanı yoktur. Sedatif ajanlar (barbitürat, morfin, fentanil, propofol) da refraktör KİB artışı olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Serebral perfüzyon basıncını yeterli düzeyde sürdürebilmek ve global serebral iskemiyi kötüleştirmemek için hipotansiyon önlenmelidir^[7,97,142]. Post-arrest dönemde noninvaziv kan basıncı ölçümleri genellikle istenilen doğruluktan uzaktır ve özellikle vazopressör titrasyonu yapılan hastalarda intra-arteryel ölçüm ve monitörizasyon gereklidir^[144]. Beyin ödemi provake etme riski olduğu için hasta hipoglisemik olmadıkça dekstrozlu solüsyonlar değil SF ve hatta gerekirse hipertonic solüsyonlar kullanılmalıdır. KPA sonrasında geçici sol ventrikül disfonksiyonu sıktır^[147]. Bu miyokardiyal yalpalanma (stunning) olarak bilinen durum ortalama 48-72 saat kadar sürer ve gelişiminde resüsitasyon sırasında kullanılan adrenalin miktarının belirleyici olduğu üzerinde durulmaktadır. Hipotansif hastalarda önce volüm yükleme denemesi yapılmalı ve gerekirse düşük doz vazopressör ilave edilmelidir. Rutin olarak önerilmez ise de bu önlemlerin başarılı olmadığı hastalarda pulmoner arter kateteri ile titrasyonun yararlı olma potansiyeli vardır^[35]. İyi nörolojik sonuç için post-resüsitasyon döneminde vazodilatör şok mutlaka önlenmelidir.

KPA sonrası serebral perfüzyonun bozulmasında önemli olan iki patofizyolojik mekanizma, mikrovasküler disfonksiyon ve otoregülasyon bozukluğudur. Mikrovasküler disfonksiyonun nedeni "no-re-flow fenomeni" olup fokal tromboembolik olaylarda görülen şekildedir farklılık göstermez ve KPA sonrasında trombolitik tedavi girişimlerinin başlıca teorik alt yapısını oluşturur. Bu nokta makalede daha önce ele alınmış idi. Diğer taraftan zamansal değişim özellikleri tam olarak ortaya konulamamış olsa da özellikle akut süreçte serebral otoregülasyon mekanizmasının tamamen ortadan kalktığı ya da otoregülasyon eğrisinin sağa kaydığı saptanmıştır^[20]. Bu nokta kan basıncı hedefinin daha önceden düşünüleneye göre daha yüksek değerlerde olması gerektiğini ifade eder. Her ne kadar serebral otoregülasyon eğrisi sağa kaydığı için bu hastalarda kan basıncının yüksek tutulması teorik olarak önerilmiş olmakla beraber hipertansiyon indüksiyonunun yararlı etkisi net olarak gösterilmiş değildir^[148-151]. Ancak aradaki neden sonuç ilişkisi netleşmemiş olsa da arrest sonrası kan basıncı yüksek olan hastalar (ilk iki saat içinde vazopressör desteğine ihtiyaç kalmayanlar) diğerlerine göre daha iyi nörolojik gidişat göstermektedir^[149]. Literatürde optimal kan basıncı değeri konusunda uzlaşma sağlanamamıştır^[7,142]. Derin sedasyon ve hipotermi gibi uygulamalar olmaksızın optimal koroner perfüzyon sağlayabilmek için önerilmiş olan ortalama kan basıncının 65 mmHg üzerinde tutulması görüşü yüksek olasılıkla serebral perfüzyon basıncını istenen düzeyde tutabilmek için yeterli değildir^[20,142]. Ortalama kan basıncı hedefinin en azından ilk 24 saat boyunca 80-100 mmHg arasında olması gerektiği son yıllarda daha çok vurgulanmaktadır^[102]. Genellikle yapılan uygulama başlangıçta hızlı SF infüzyonu ile ortalama kan basıncının önce 70 mmHg üzerine çıkarma şeklindedir. Bu amaçla soğuk (4°C) SF kullanımı bazı merkezlerde bir taraftan da hipotermi sağlamak amacıyla tercih edilmektedir^[91]. Büyük volümde soğuk SF uygulaması kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve hemodiyaliz hastalarında sakıncalı olup çoğu kez güvenle uygulanamaz^[23]. Sıvı uygulamasına rezistan hipotansiyon veya şok durumunda ise ileri kardiyak yaşam desteği protokolüne uygun olarak vazopressör ve inotropolar (dopamin 2-20 µg/kg/dakika; fenilefrin 0.2-1.2

µg/kg/saat; epinefrin 2-20 µg/kg/dakika) kullanılmalıdır.^[101]

4- Serebral oksijenasyonu optimizasyonu: KPA sonrası komada kalan hastalar mekanik ventilasyona bağlıdır. Hem hipoksi hem de hiperkapni serebral hasarı artırdığı için önlenmelidir.^[101,144] Hastaların normokarbik ve normoksemik olarak izlenmesi önerilir.^[23] Ancak bazı doktorlar özellikle ilk 24 saatte hastaların hiperoksik tutulmasının yararına inanmaktadır.^[102] Mekanik ventilasyon parametreleri diğer durumlarda olduğu gibi sorunlara yönelik ve hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır. Bu arada göğüs masajına bağlı kosta kırıkları oluşan pnömotoraks ve endotrakeal tüpün malpozisyonu dolaşımın geri getirilmesinden sonra unutulmadan kontrol edilmelidir.

5- Ateş kontrolü: Ateş kardiyak arrest sonrası serebral hasarı artırır. Vücut sıcaklığının her 1°C artışında serebral metabolizma %8 artar ve arrest hastalarında fonksiyonel gidişatı olumsuz etkiler.^[43,110] Hipotermi uygulanmasa bile bu hastalarda hipertermi mutlak suretle kontrol edilmelidir. Ateş saptandığında infeksiyon odakları detaylı olarak taranmalıdır. Özellikle KPA sonrasında sepsis siktir. Başlıca odaklar aspirasyon pnömonisi ile iskemik kolitis nedenli abdominal infeksiyonlardır. Ancak klinik olarak sepsis teşhisi olmadıkça veya infeksiyon odağı gösterilememiş ise rutin olarak veya profilaktik amaçlı antibiyotik tedavisi önerilmez.

5- Glisemi kontrolü: Bütün risklerine rağmen ve formel olarak bu hasta grubunda çalışılmamış olsa da kardiyopulmoner arrest sonrası sağkalan tüm hastalarda aynen diğer kritik hastalarda olduğu gibi intensif kan şekeri kontrolü önerilir.^[143] Bu amaçla hedef 80-110 mg/dL arası olmalıdır. Bu noktada özellikle idame sıvısı olarak dekstrozu solüsyonlardan kaçınılması gerektiğini bir kez daha hatırlamakta yarar vardır.

6- Epileptik nöbet kontrolü ve profilaksisi: Epileptik nöbet ve miyoklonus arrest sonrası sağkalan hastaların en az üçte birinde görülen sık bir sorundur.^[152] Klinik veya subklinik (nonkonvülziv) epileptik status prognozu olumsuz olarak etkiler.^[50] Bu bağlamda daha önce belirtildiği gibi nonkonvülziv status epileptikusun klinik özellikleri iyi bilinmeli ve gerektiğinde EEG yapılarak ekarte edilmelidir.

KPA sonrası status epileptikus tedavi ilkeleri diğer hastalardan farklı özellik göstermez ve aynen uygulanmalıdır. Bu noktada miyoklonusun farklı özellikleri nedeniyle ayırt edilmesi gerekir.^[143] Miyoklonus serebral metabolik aktiviteyi ve KİB'i artırmaz. Miyoklonik status epileptikusun oldukça kötü prognostik özellikleri olan ağır serebral hasarla olan hastalarda görüldüğünü ve EEG'de sıklıkla burst-süpresyon paterni olup en çok birkaç gün içinde klinik ve EEG'nin süprese olacağını ifade etmekte yarar vardır.^[51] Bu nedenle miyoklonik statusun tedavi edilmeye çalışılmasının bir rasyoneli olmayabilir.^[52] Erken dönemde post-anoksik miyoklonus (Lance-Adams sendromu) görülebilmesi ise bu sendromun prognozunun standart antiepileptik uygulaması ile etkilenmediği gerçeğinden hareketle bu kuralı değiştirmez.^[153] Bu arada KPA sonrasında klinik veya EEG ile dokümente edilmiş nöbeti olmayan hastaya profilaktik amaçla antiepileptik tedavi verilmemelidir. Ayrıca post-resüsitasyon sendromunun bir parçası olarak bağırsak disfonksiyonu olduğu ve bu nedenle per oral ilaç uygulamasının tamamen öngörülemez ilaç düzeyleri ile sonuçlanacağı ve kan düzeyi takibi yapılamayan antiepileptiklerin bu yolla verilmesinin tercih edilmemesi gerektiği bilinmelidir.

SON SÖZ

Tüm bu anlatılanlardan sonra bulunduğumuz noktada terapötik hipotermi ve benzer nöroprotektif yöntemlerden kesinlikle yarar görmeyecek veya yüksek olasılıkla yarar görecektir olan hastaları çok erken dönemde saptamamıza yarayacak bir yonteme ihtiyacımız var. Çünkü tedavi agresif, zahmetli ve pahalıdır. Komplikasyon oranları da düşük değildir. Tedaviden yararlanma durumunu kestirmemize yarayacak yöntem veya yöntemler bulunmadan her gelene hipotermi uygulamamız sadece tıbbın temel ilkelerinden biri olan "önce zarar verme" kuralını çiğnememize değil, ayrıca ülke kaynaklarını hiçbir zaman düzelmeyecek bitkisel hayatta veya ağır kognitif yıkımı olan yatalak hastaların sayısını artırmak için harcamak suretiyle heba etmemize yol açacaktır. Dahası hastaların azımsanmayacak bir kısmı tüm gayret ve masrafa karşın yine de kaybedilecektir.^[141] Demek ki bireysel hasta temelinde önce hedefler belirlenmelidir. Bu hedeflerin önemli

bir kısmı nörolojiktir. Bu bağlamda iyi bir başlangıç noktası terimlerin son kertede belirleyici olduğu noktasından hareketle “kardiyopulmoner resüsitasyon” deyimini “kardiyoserebral resüsitasyon” olarak değiştirmektedir^[154]. Anlattığımız “anoksik beyin hasarı paketi (bundle)” de hastanelerde sürekli gündemde tutulmalı ve uygulanmalıdır. Bize göre KPA’yı tümünden bir kardiyovasküler sorun olarak düşünmek ciddi bir hatadır. Eğer zaman kas ise, beyinsiz tek başına kasın hiçbir anlamı yoktur^[141].

Bitirirken, PRE veya kullanılageldiği şekliyle anoksik beyin için “sepsisten sağkalım kampanyası” örneğinde olduğu gibi bir “anoksik beyin hasarında kurtulma (sağkalım değil) kampanyası” gündeme gelebilir mi? Bana göre endüstrinin agresif pazarlama yapmasını gerektirecek metasal ürün bulunmadığı için bu yakın gelecekte söz konusu olmayacaktır. Hipotermi ise aslında doğanın nöroproteksiyonu olup söz konusu durumun aynen geçerli olduğu ilk kez önerilmesinden ancak 50 yıl sonra bir randomize çift kör kontrollü çalışmanın tamamlanabilmiş olmasından bellidir.

KAYNAKLAR

- Deem S, Hurford WE. Should all patients be treated with hypothermia following cardiac arrest? *Respir Care* 2007;52:443-50.
- Bernard S. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurol Clin* 2006;24:61-71.
- Cobb LA, Fahrenbruch CE, Olsufka M, Copass MK. Changing incidence of out-of-hospital ventricular fibrillation, 1980-2000. *JAMA* 2002;288:3008-13.
- Rea TD, Eisenberg MS, Sinibaldi G, White RD. Incidence of EMS treated out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Resuscitation* 2004;63:17-24.
- Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005;67:75-80.
- Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. National Registry of Cardiopulmonary Resuscitation Investigators. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295:50-7.
- Maramattom BV, Wijdicks EFM. Postresuscitation encephalopathy. Current views, management and prognostification. *Neurologist* 2005;11:234-43.
- Singhal AB, Topcuoglu MA, Koroshetz WJ. Diffusion MRI in three types of hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci* 2002;196:37-40.
- Myerburg RJ, Conde CA, Sung RJ, et al. Clinical, electrophysiologic and hemodynamic profile of patients resuscitated from prehospital cardiac arrest. *Am J Med* 1980;68:568-76.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Med* 2004;30:2126-8.
- Arrich J; European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2007;35:1041-7.
- Adrie C, Laurent I, Monchi M, et al. Postresuscitation disease after cardiac arrest: A sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care* 2004;10:208-12.
- Horsted TI, Rasmussen LS, Meyhoff CS, Nielsen SL. Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;72:214-8.
- Holler NG, Mantoni T, Niesen SL, et al. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;75:23-8.
- Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia. *Neurol Clin* 2006;24:1-21.
- Hossmann KA, Grosse Ophoff B. Recovery of monkey brain after prolonged ischemia: I. Electrophysiology and brain electrolytes. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986;6:15-21.
- Eleff SM, Maruki Y, Monsein LH, et al. Sodium, ATP, and intracellular pH transients during reversible complete ischemia of dog cerebrum. *Stroke* 1991;22:233-41.
- Krause GS, Kumar K, White BC, et al. Ischemia, resuscitation, and reperfusion: Mechanisms of tissue injury and prospects for protection. *Am Heart J* 1986;111:768-80.
- Snyder BD, Daroff RB. Hypoxic/anoxic and ischemic encephalopathies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM and Jankovic J (eds). *Neurology in Clinical Practice*. 4th ed. Butterworth-Heinemann, 2004:1665-72.
- Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, et al. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke* 2001;32:128-32.
- Miyamoto O, Auer RN. Hypoxia, hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology* 2000;54:362-71.
- Sadove MS, Yon MK, Hollinger PH, et al. Severe prolonged cerebral hypoxic episode with complete recovery. *JAMA* 1961;175:1102-4.
- Rinco F, Mayer SA. Therapeutic hypothermia for brain injury after cardiac arrest. *Semin Neurol* 2006;26:387-95.
- Kogure K, Scheinberg P, Fujishima M, et al. Effects of hypoxia on cerebral autoregulation. *Am J Physiol* 1970;219:1393-6.

25. Sloper JJ, Johnson P, Powell TP. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: A possible cause of epilepsy. *Brain Res* 1980;198:204-9.
26. Magistretti PJ. Neuron-glia metabolic coupling and plasticity. *J Exp Biol* 2006;209:2304-11.
27. Greer DM. Mechanisms of injury in hypoxic-ischemic encephalopathy: Implications to therapy. *Semin Neurol* 2006;26:373-9.
28. Kumar R, Krause GS, Yoshida H, et al. Dysfunction of the unfolded protein response during global brain ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:462-71.
29. Taraszewska A, Zelman IB, Ogonowska W, et al. The pattern of irreversible brain changes after cardiac arrest in humans. *Folia Neuropathol* 2002;40:133-41.
30. Cummings JL, Tomiyasu U, Read S, et al. Amnesia with hippocampal lesions after cardiopulmonary arrest. *Neurology* 1984;34:679-81.
31. Duggal N, Lach B. Selective vulnerability of the lumbosacral spinal cord after cardiac arrest and hypotension. *Stroke* 2002;33:116-21.
32. Varon J, Marik PE. Steroids in cardiac arrest: Not ready for prime time? *Am J Emerg Med* 2007;25:376-7.
33. Heckman JG, Erbguth F, Neundorfer B. Delayed postanoxic demyelination registry. *Neurology* 1998;51:1235-6.
34. Chalela JA, Wolf RL, Maldjian JA, Kasner SE. MRI identification of early white matter injury in anoxic-ischemic encephalopathy. *Neurology* 2001;56:481-5.
35. Schulman SP, Hartman TK, Geocadin RG. Intensive care after resuscitation from cardiac arrest: A focus on heart and brain injury. *Neurol Clin* 2006; 24: 41-59.
36. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, et al. Council, the heart and stroke foundation of Canada, and the Australian task force of the American heart association, the European Resuscitation cardiac arrest: The Utstein style. A statement for health professionals from a recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital. *Circulation* 1991;84:960-75.
37. Wijdicks EF, Cranford RE. Clinical diagnosis of prolonged states of impaired consciousness in adults. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1037-46.
38. Giacino JT. The minimally conscious state: Defining the borders of consciousness. *Prog Brain Res* 2005;150:381-95.
39. Wijdicks EFM. Minimally consciousness state vs. persistent vegetative state: The case of Terry (Wallis) vs the case of Terri (Schiavo). *Mayo Clin Proc* 2006;81:1155-8.
40. Khot S, Tirschwell DL. Long-term neurological complications after hypoxic ischemic encephalopathy. *Semin Neurol* 2006;26:422-31.
41. Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, et al. Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: Analyses from the brain resuscitation clinical trials. The Brain Resuscitation Clinical Trial I and II Study Groups. *Crit Care Med* 1995;23:18-25.
42. Wijdicks EFM, Hijdra A, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation-an evidence based review. Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2006;67:203-10.
43. Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Hyperthermia after cardiac arrest is associated with an unfavorable neurologic outcome. *Arch Intern Med* 2001;161:2007-12.
44. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, et al. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004;291:870-9.
45. Steen-Hansen JE, Hansen NN, Vaagenes P, et al. Pupil size and light reactivity during cardiopulmonary resuscitation: A clinical study. *Crit Care Med* 1988;16:69-70.
46. Zandbergen EG, Hijdra A, Koelman JHTM, et al. For the PROPAC study group. Prediction of poor outcome within the first three days of postanoxic coma. *Neurology* 2006;66:62-8.
47. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1986;314:397-403.
48. Bassetti C, Bomio F, Mathis J, et al. Early prognosis in coma after cardiac arrest: A prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:610-5.
49. Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, et al. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. *JAMA* 1985;10:1420-6.
50. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol* 1994;35:239-43.
51. Hui AC, Cheng C, Lam A, et al. Prognosis following postanoxic myoclonus status epilepticus. *Eur Neurol* 2005;54:10-3.
52. Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. The significance of myoclonic status epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990;40:1843-8.
53. Hockaday JM, Potts F, Epstein E, et al. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:575-86.
54. Synek VM. Value of a revised EEG coma scale for prognosis after cerebral anoxia and diffuse head injury. *Clin Electroencephalogr* 1990;21:25-30.
55. Scollo-Lavizzari G, Bassetti C. Prognostic value of EEG in post-anoxic coma after cardiac arrest. *Eur Neurol* 1987;26:161-70.

56. Young GB, Doig GS. Continuous EEG monitoring for comatose intensive care patients: Epileptiform activity in etiologically distinct groups. *Neurocrit Care* 2005;2:5-10.
57. Koenig MA, Kaplan PW, Thakor NV. Clinical neurophysiologic monitoring and brain injury from cardiac arrest. *Neurol Clin* 2006;24:89-106.
58. Wang JT, Young GB, Connolly JF. Prognostic value of evoked responses and event-related brain potentials in coma. *Can J Neurol Sci* 2004;31:438-50.
59. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, et al. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: A multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest. *Eur Neurol* 2003;49:79-84.
60. Tiainen M, Roine RO, Pettila V, et al. Serum neuron-specific enolase and S-100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Stroke* 2003;34:2881-6.
61. Pfeifer R, Borner A, Figulla H. Outcome after cardiac arrest—predictive values and limitations of the neuroproteins neuron-specific enolase and protein S100 and the Glasgow Coma Scale. *Resuscitation* 2005;65:49-55.
62. Reisinger J, Hollinger K, Lang W, et al. Prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation by serial determination of serum neuron-specific enolase. *Eur Heart J* 2007;28:52-8.
63. Torbey MT, Selim M, Knorr J, et al. Quantitative analysis of the loss of distinction between gray and white matter in comatose patients after cardiac arrest. *Stroke* 2000;31:2163-7.
64. Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS): Predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;63:55-63.
65. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *Am J Neuroradiol* 1999;20:999-1007.
66. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1561-5.
67. Els T, Kassubek J, Kubalek R, et al. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: A predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand* 2004;110:361-7.
68. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, et al. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci* 2003;210:23-30.
69. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med* 1991;324:1225-31.
70. Longstreth WT, Fahrenbruch CE, Olsufka M, et al. Randomized clinical trial of magnesium, diazepam, or both after out-of-hospital cardiac arrest. *Neurology* 2002;59:506-14.
71. Jastremski M, Sutton-Tyrrell K, Vaagenes P, et al. Glucocorticoid treatment does not improve neurological recovery following cardiac arrest. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. *JAMA* 1989;262:3427-30.
72. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, et al. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264:3171-7.
73. Weigl M, Tenze G, Steinlechner B, et al. A systematic review of currently available pharmacological neuroprotective agents as a sole intervention before anticipated or induced cardiac arrest. *Resuscitation* 2005;65:21-39.
74. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:513-30.
75. Girnsberg MD. Temperature influences on ischemic brain injury. In: Hsu CY (ed). *Ischemic Stroke: From Basic Mechanism to New Drug Development*. Monogr Clin Neurosci. Basel. Karger. Volume 16; 1998:65-88.
76. Berger C, Schabitz WR, Georgiadis D, et al. Effects of hypothermia on excitatory amino acids and metabolism in stroke patients: A micro-dialysis study. *Stroke* 2002;33:519-24.
77. Busto R, Globus MY, Dietrich WD, et al. Effect of mild hypothermia on ischemia induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain. *Stroke* 1989;20:904-10.
78. Hu BR, Kamme F, Wieloch T. Alterations of Ca/calmodulin dependent protein kinase II and its messenger RNA in the rat hippocampus following normo-and hypothermic ischemia. *Neuroscience* 1995;68:1003-16.
79. Eberspacher E, Werner C, Engelhard K, et al. Long-term effects of hypothermia on neuronal cell death and the concentration of apoptotic proteins after incomplete cerebral ischemia and reperfusion in rats. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:477-87.
80. Hemmen TM, Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke. *Stroke* 2007;28:794-99.
81. Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 1997;30:146-53.
82. Yanagawa Y, Ishihara S, Norio H, et al. Preliminary clinical outcome study of mild resuscitative hypothermia after out-of hospital cardiopulmonary arrest. *Resuscitation* 1998;39:61-6.
83. The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurological outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
84. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.

85. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: A clinical feasibility study. *Resuscitation* 2001;51:275-81.
86. Holzer M, Bernard SA, Hachimi-Idrissi S, et al. Hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: Systematic review and individual patient data meta-analysis. *Crit Care Med* 2005;33:414-8.
87. Holzer M, Müllner M, Sterz F, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest. Cohort study and Bayesian approach. *Stroke* 2006;37:1792-7.
88. Oddo M, Schaller MD, Feihl F, Ribordy V, Liaudet L. From evidence to clinical practice: Effective implementation of therapeutic hypothermia to improve patient outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2006;34:1865-73.
89. Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, et al. Hypothermia after cardiac arrest: Feasibility and safety of an external cooling protocol. *Circulation* 2001;104:1799-1804.
90. Rajek A, Greif R, Sessler DI, et al. Core cooling by central venous infusion of ice-cold (4 degrees C and 20 degrees C) fluid: Isolation of core and peripheral thermal compartments. *Anesthesiology* 2000;93:629-37.
91. Bernard SA, Buist MD, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluids in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest: A preliminary report. *Resuscitation* 2003;56:9-13.
92. Kim F, Olsufka M, Carlbom D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4°C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 2005;112:715-9.
93. Kliegel A, Janata A, Wandaller C, et al. Cold infusions alone are effective for induction of therapeutic hypothermia but do not keep patients cool after cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:46-53.
94. Polderman K, Rijnsburger E, Peerdeman S, Girbes A. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid. *Crit Care Med* 2005;33:2744-51.
95. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: Unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med* 2006;34(Suppl):490-4.
96. Reuler JB. Hypothermia: Pathophysiology, clinical setting and management. *Ann Intern Med* 1978;89:519-27.
97. Geocadin RG, Koenig MA, Stevens RD, Peberdy MA. Intensive care for brain injury after cardiac arrest: Therapeutic hypothermia and related neuroprotective strategies. *Crit Care Clin* 2007;22:619-36.
98. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology* 2001;95:531-43.
99. Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta J, et al. A prospective multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard system and icy catheter following cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;62:143-50.
100. Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: An advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2003;108:118-21.
101. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005;112 (Suppl):1-203.
102. Bell DD, Brindley PG, Forrest D, et al. Management following resuscitation from cardiac arrest: Recommendations from the 2003 Rocky Mountain critical care conference. *Can J Anaesth* 2005;52:309-22.
103. Abella BS, Rhee JW, Huang KN, et al. Induced hypothermia is underused after resuscitation from cardiac arrest: A current practice survey. *Resuscitation* 2005;64:181-6.
104. Laver SR, Padkin A, Atalla A, Nolan JP. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A survey of practice in intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2006;61:873-7.
105. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of wound infection and temperature group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-15.
106. Marik PE, Zaloga GP. Hypothermia and cytokines in septic shock. *Norasept II Study Investigators. North American study of the safety and efficacy of murine monoclonal antibody to tumor necrosis factor for the treatment of septic shock. Intens Care Med* 2000;26:716-21.
107. Villar J, Slutsky AS. Effects of induced hypothermia in patients with septic adult respiratory distress syndrome. *Resuscitation* 1993;26:183-92.
108. L'Her E, Amerand A, Vettier A, Sebert P. Effects of mild induced hypothermia during experimental sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:2621-3.
109. Barone JE, Tucker JB, Cecere J, et al. Hypothermia does not result in more complications after colon surgery. *Am Surg* 1999;65:356-9.
110. Takasu A, Saitoh D, Kaneko N, et al. Hyperthermia: is it an ominous sign after cardiac arrest? *Resuscitation* 2001;49:273-7.
111. Haque IU, Latour MC, Zaritsky AL. Pediatric critical care community survey of knowledge and attitudes toward therapeutic hypothermia in comatose children after cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 2006;7:7-14.
112. Silfvast T. Cause of death in unsuccessful prehospital resuscitation. *J Int Med* 1991;229:331-5.
113. Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al. Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med* 1997;336:1629-33.

114. Keuper W, Dieker HJ, Brouwer MA, Verheugt FWA. Reperfusion therapy in out-of cardiac arrest. *Resuscitation* 2007;73:189-201.
115. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: Collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-22.
116. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: A comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-707.
117. Fischer M, Hossmann KA. No-reflow after cardiac arrest. *Intens Care Med* 1995;21:132-41.
118. Fischer M, Böttiger BW, Popov-Cenic S, et al. Thrombolysis using plasminogen activator and heparin reduces cerebral no-reflow after resuscitation from cardiac arrest: An experimental study in the cat. *Intens Care Med* 1996;22:1214-23.
119. Böttiger BW, Spöhr F. The risk of thrombolysis in association with cardiopulmonary resuscitation: no reason to withhold this causal and effective therapy. *J Intern Med* 2003;253:99-101.
120. Spöhr F, Arntz HR, Bluhmki E, et al. International multicentre trial protocol to assess the efficacy and safety of tenecteplase during cardiopulmonary resuscitation in patients with out-of-hospital cardiac arrest. The Thrombolysis in Cardiac arrest (TRO-ICA) trial. *Eur J Clin Invest* 2005;35:315-23.
121. Böttiger BW, Bode C, Kern S, et al. Efficacy and safety of thrombolytic therapy after initially unsuccessful cardiopulmonary resuscitation: A prospective clinical trial. *Lancet* 2001;357:1583-5.
122. Li X, Fu QL, Jing XL, et al. A meta-analysis of cardiopulmonary resuscitation with and without the administration of thrombolytic agents. *Resuscitation* 2006;70:31-6.
123. Janata K, Holzer M, Kurkciyan I. Major bleeding complications in cardiopulmonary resuscitation: The place of thrombolytic therapy in cardiac arrest due to massive pulmonary embolism. *Resuscitation* 2003;57:49-55.
124. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Major bleeding complications after cardiopulmonary resuscitation: Impact of thrombolytic treatment. *J Intern Med* 2003;253:128-35.
125. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, et al. Recombinant tissue plasminogen activator during cardiopulmonary resuscitation in 108 patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;50:71-6.
126. Ruiz-Bailen M, Aguayo de Hoyos E, Diaz-Castellanos MA. Role of thrombolysis in cardiac arrest. *Intens Care Med* 2001;27:438-41.
127. Böttiger BW, Martin E. Thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and the role of coagulation activation after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:176-83.
128. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: Presentation and outcome. *Arch Intern Med* 2000;160:1529-35.
129. Van Campen LCMC, van Leeuwen GR, Verheugt FWA. Safety and efficacy of thrombolysis for acute myocardial infarction in patients with prolonged out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 1994;73:953-55.
130. Spöhr F, Böttiger BW. Safety of thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation. *Drug Saf* 2003;26:367-79.
131. Fatovich DM, Dobb GJ, Clugston RA. A pilot randomised trial of thrombolysis in cardiac arrest (The TICA Trial). *Resuscitation* 2004;61:309-13.
132. Abu-Laban RB, Christenson JM, Innes GD, et al. Tissue plasminogen activator in cardiac arrest with pulseless electrical activity. *N Engl J Med* 2002;346:1522-8.
133. Lederer W, Lichtenberger C, Pechlaner C, et al. Long-term survival and neurological outcome of patients who received recombinant tissue plasminogen activator during out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2004;61:123-9.
134. Schreiber W, Gabriel D, Sterz F, et al. Thrombolytic therapy after cardiac arrest and its effect on neurological outcome. *Resuscitation* 2002;52:63-9.
135. Voipio V, Kuisma M, Alaspaa A, et al. Thrombolytic treatment of acute myocardial infarction after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2001;49:251-8.
136. Bendz B, Eritsland J, Nakstad AR, et al. Long-term prognosis after out-of-hospital cardiac arrest and primary percutaneous coronary intervention. *Resuscitation* 2004;63:49-53.
137. Stadlbauer KH, Krismer AC, Arntz HR, et al. Effects of thrombolysis during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Am J Cardiol* 2006;97:305-8.
138. Fava M, Loyola S, Bertoni H, Dougnac A. Massive pulmonary embolism: Percutaneous mechanical thrombectomy during cardiopulmonary resuscitation. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:119-23.
139. Pedley DK, Morrison WG. Role of thrombolytic agents in cardiac arrest. *Emerg Med J* 2006;23:747-52.
140. Engdahl J, Abrahamsson P, Bang A, et al. Is hospital care of major importance for after out-of-hospital cardiac arrest? *Resuscitation* 2000;43:201-11.
141. Safar P. On the history of modern resuscitation. *Crit Care Med* 1996;24(Suppl):3-11.
142. Broccard A. Therapeutic hypothermia for anoxic brain injury following cardiac arrest: A cool transition toward cardiopulmonary cerebral resuscitation. *Crit Care Med* 2006;34:2008-9.
143. Wrigt WL, Geocadin RG. Postresuscitative intensive care: Neuroprotective strategies after cardiac arrest. *Semin Neurol* 2006;26:396-402.

144. Advances in cardiovascular life support-section 8: Postresuscitation care. *Circulation* 2000;102 (Suppl I): 166-77.
145. Sakabe T, Tateishi A, Miyauchi Y, et al. Intracranial pressure following cardiopulmonary resuscitation. *Intens Care Med* 1987;13:256-9.
146. Bhardwaj A, Ulatowski JA. Hypertonic saline solutions in brain injury. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:126-31.
147. Laurent I, Monchi M, Chiche JD, et al. Reversible myocardial dysfunction in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 2110-6.
148. Sterz F, Leonov Y, Safar P, et al. Hypertension with or without hemodilution after cardiac arrest in dogs. *Stroke* 1990;21:1178-84.
149. Mullner M, Sterz F, Binder M, et al. Arterial blood pressure after human cardiac arrest and neurological recovery. *Stroke* 1996;27:59-62.
150. Safar P, Kochanek P. Cerebral blood flow promotion after prolonged cardiac arrest. *Crit Care Med* 2000;28:3104-6.
151. Ornato JP, Peberdy MA. Prehospital and emergency department care to preserve neurological function during and following cardiopulmonary resuscitation. *Neurol Clin* 2006;24:23-39.
152. Longstreth WT. Neurologic complications of cardiac arrest. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2001:151-70.
153. Werhahn KJ, Brown P, Thompson PD, Marsden CD. The clinical features and prognosis of chronic posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 1997;12:216-20.
154. Ewy GA. Cardiocerebral resuscitation: The new cardiopulmonary resuscitation. *Circulation* 2005; 111:2134-42.