

TIP HABERİ**MEDICAL NEWS****YENİLENEN KILAVUZLAR IŞIĞINDA GLOBAL SEREBRAL İSKEMİ'DE
HİPOTERMİ: Ne yapmalı?****Mehmet Akif TOPÇUOĞLU, E. Murat ARSAVA, Özlem KAYIM YILDIZ****Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nöroyoğun Bakım Ünitesi, ANKARA****ÖZET**

Amerikan Kalp Birliği'nin Kasım-2010 sonunda yayınladığı yeni kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) kılavuzundaki en kritik değişiklik ensefalopatik post-arrest hastalarda terapötik hipotermi uygulanmasının standart hale getirilmiş olmasıdır. Böylece bu tedaviyi yok sayma veya rutin olarak uygulamama etik açıdan tartışılmalı hale gelmiştir. Dolayısıyla, hastaneler özelinde strateji geliştirme ve adaptasyon gerekli hale gelmiştir. Bu amaçla yapılacak planlama, hazırlık ve eğitim nörologların birincil eylem alanı olarak görülmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyopulmoner arrest, hipotermi, prognoz, manyetik rezonans görüntüleme.

**THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN GLOBAL CEREBRAL ISCHEMIA AFTER RENEWED
CARDIOPULMONARY RESUSCITATION GUIDELINES****SUMMARY**

The most critical change in the newest cardiopulmonary resuscitation (CPR) guidelines, released in November 2010, by American Heart Association is a "crystal clear" recommendation of "therapeutic hypothermia" as a standard of care for comatose survivors of out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest. Thus, any nihilistic and prejudicial attitude towards hypothermia such as "ignorance" or "not implementation to routine practice" has henceforth become ethically problematic. For sure, this mandates the development of hospital specific strategy and adaptation plans. Planning, preparation and training to achieve this goal is one of the primary jobs in clinical neurology.

Key Words: Cardiopulmonary arrest, hypothermia, prognosis, magnetic resonance imaging.

Amerikan Kalp Birliği (İngilizce akronim: AHA) Kasım-2010 sonunda yayınladığı en son kalp ve solunum durması sonrası yeniden canlandırma ("Kardiyopulmoner Resusitasyon": KPR) kılavuzunda önemli değişiklikler yaptı.¹⁻²

Erişkin Temel Yaşam Desteğinin sloganı olan "A-B-C" mottosu, "C-A-B" olarak değiştirildi. Yani "Chest Compression" simgesi olan "C", KPR'da "Airway"i anlatan "A" ve "Breathing"i simgeleyen "B"nin önüne alındı. Bu kalp masajının kritik önemini ortaya koyması bakımından önemlidir. Yani, kardiyopulmoner arrest (KPA) durumunda ilk yapılması gereken artık "kalp masajına hemen başlamak" oluyor. Çabucak yardım istemek ve yardıma gelen kişinin de defibrilatör ve havayolu malzemeleri ile birlikte olay mahaline hızla varması başarı için gerekiyor. İlk iki dakika içinde, ama mümkün olan en kısa sürede, kalp ritmini belirleyerek eğer ritm ventrikül fibrillasyonu (VF) veya nabızsız ventrikül taşikardisi (VT) ise hemen defibrillasyon uygulamak yani "şoklamak şarttır" deniyor. Bu klavuzda kalp masajı hızının dakikada en az 100 ve derinliğinin de sternumu en az 5-cm bastırarak şekilde olması önerilmektedir. Masaj

esnasında göğüs kafesinin ileri geri hareketini tam sağlaması, her seferinde yeterli derecede toraksın havalanması (recoil) için fırsat tanınması gerektiği ayrıca not edilmiştir. Asla kompresyona ara verilmemesi gerektiği özellikle tüm metin boyunca önemle ve tekrarlanarak dile getiriliyor ki önemlidir. Entübasyon ve diğer işlemler için ara vermek gerekiyorsa bunun 10-saniye ile sınırlandırılması gerektiği ayrıca vurgulanmaktadır.

Konvansiyonel KPR klavuzu olarak adlandıracağımız 2005 önerilerine göre önemli değişikliklerden biri de erişkin temel yaşam desteğinde "Look-Listen-Feel" olarak özetlenen arrestin bakarak-dinleyerek ve hissederek teşhis edilmesi önerisinin düşük sensitivite ve zaman kaybına yol açmasından ötürü kaldırılmış olması ve desteğe başlamak için cevap verememe durumunun yeterli sayılmasıdır. Sahada resusitasyonu yapacak olan kişi sağlık personeli değilse "sadece" kalp masajı yapması ("Hand-Only™") önerilirken müdahaleyi yapan sağlık personeli ise KPR'nin 30 kompresyona 2 nefes şeklinde olması gerektiği belirtilmiştir. Bu arada acil medikal servis (ülkemizde 112) görevlisinin telefon ile yönlendirmesinin yararı

üzerinde durulmuş ve önerilmiştir. Diğer önemli bir noktaambu ventilasyonunda krikoid basıncı uygulamasının artık önerilmemesidir.

Erişkin ileri yaşam desteği sisteminde periarrest periyotta kapnometrik, yani kapnogramlı, monitörizasyon artık bir zorunluluk olarak önerilmektedir. Kapnogram ile endotrakeal tüpün yerinin doğrulanması bir gerekliliktir. Kalp masajının kalitesi kapnogram ile end-tidal karbondioksit basıncı (etPCO₂) 10 mmHg ve üzerinde ise yeterlidir; bu eşğin üzerinde kalış daima "makul" pulmoner ve koroner dolaşım sağlanabildiğini ya da bu olasılığın az olmadığını işaret eder. Ayrıca kapnogram ile spontan dolaşımın tekrar geri ge(tiri)lişi masaja ara verilmeden hemen yani anında tespit edilebilir. Dolayısıyla bu üç kritik kazanım için kapnogram KPR'nin "sine aqua non" bir parçası haline getirilmiştir. Diğer önemli bir değişiklik ise nabızsız elektriksel aktivite ve asistolda atropin kullanımının terk edilmesidir. Ancak yeni kılavuzun en önemli değişikliği arrest sonrasına ilişkin önerileridir.

Yeni kılavuzda "Post-Cardiac Arrest Care" ayrı bir bölüm halinde verilmiştir.³ Aslında 2008'de ILCOR ("International Liaison Committee on Resuscitation") tarafından önerilen⁴ hedefe yönelik uygulamalar ana hatlarıyla tanıtilip "terapötik hipotermi" ve "akut koroner revaskülarizasyon girişimi" standart uygulama pratiği olarak konulmaktadır. Bu kanıta dayalı tıbbın 2002'de önümüze koyduğu verileri⁵⁻⁷ artık göz ardı edemeyeceğimiz şekilde dikkatimizin çekilmesi anlamına gelmektedir. Son yani geçerli olan kılavuzların "KPA sonrası cevapsız olan her hastaya terapötik hipotermi uygulanmalıdır." önerisi nettir.⁸

KPA sonrası komatöz hastalarda terapötik hipotermi etkinliği konusunda yapılan 4 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi⁹ ve sayısız olgu-kontrol çalışması¹⁰ bize hastane içi veya dışında uygulamanın yararlı olduğunu göstermektedir. Terapötik hipotermi ile hastaneden çıkışta "iyi" durumda olma şansı 1,68 (%95 güven aralığı: 1,29-2,07) kat yükselmekte olup bir hastayı iyileştirmek için gereken uygulama sayısı 6 (%95 güven aralığı: 4-13) gibi makul bir değerdir. Altıncı ayda "iyi" nörolojik durumda sağ kalış göreceli şansı da hipotermi grubunda 1,44 (%95 güven aralığı: 1,11-1,76) kat daha fazla olup, bir hastayı bu duruma getirmek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 6 (%95 güven aralığı: 4-25)'dir. Bu analizlerde "iyi" terimi "Glasgow-Pittsburgh-

Serebral Perfomans Kategorik (İngilizce akronim: "CPC") skoru" 1 ve 2 olan hastaları kapsamaktadır.¹¹ Kısaca CPC-1 hastalar uyanık olup çalışma ve normal gündelik yaşamına tekrar geri dönebilecek derecede motor ve zihinsel kapasiteye sahiptirler. Bu hastalarda psikoz, hafif kognitif yıkım gibi minör psikolojik sorunlar ile hemiparezi, kranial sinir paralizileri ve afazi gibi hafif veya orta şiddette nörolojik defisit bulunabilir. CPC-2 hastaların ise bilinci açık olmakla birlikte eski işlerine geri dönüşleri mümkün olamamaktadır. Ancak yine de desteklendiği ortamlarda çalışabilirler. Giyim kuşam, yemek hazırlayabilme, kişisel hijyen, toplu taşıma araçlarını kullanabilme gibi gündelik yaşam aktivitelerini tam bağımsız veya minimal destekli olarak sürdürebilirler. Bu hastalarda hemipleji, epilepsi, ataksi, afazi ve kognitif bozukluk gibi çok değişik spektrumdaki nörolojik bozukluklar bulunabilir.¹²

KPA sonrası "kontrendikasyon olmayan" ve "sözel komutlara uyamayan", Glasgow koma skoru 8'in altındaki her hastaya hipotermi uygulanmalıdır. İşlem öncesi BT veya MRG yapılmalı ve arrest nedeni olabilecek serebral katastrofiler ekarte edilmelidir. Görüntüleme iyi ise hastanın nörolojik muayenesinin kötülüğü hipotermi için kontrendikasyon olmamalıdır. KPA sonrası nörolojik prognoz sadece klinik muayene temelinde yapılacak ise standartin 72. saatte yapılan muayene olduğu,¹³⁻¹⁴ özellikle ilk 6 saat gibi erken dönemde yapılan muayenenin kötü prognozu bilmek için yeterince güvenli olamayacağı bilinmelidir.¹³ Üstelik hipotermi uygulanan hastalarda kesin karara varabilmek için gereken süre daha da uzun olabilir. Hipotermi öncesi beyin MRG ile hasarın tespiti ve hipotermi kararının buna göre verilmesi konusunda yeterince veri olmadığı için bu amaçla hipotermi öncesi MRG'nin elde olunması önerilmemektedir.¹⁵

Diğer taraftan, hastanın sistemik durumunun görünürdeki ağırlığının da hipotermi için kontrendikasyon teşkil etmeyeceği bilinmelidir. Kardiyojenik şok dahil her türlü kritik hastaya hipotermi uygulanabilir. Ayrıca, hipotermideki hasta koroner gişime gidebilir. Koroner revaskülarizasyonun yanı sıra aspirin, antikoagülan ve trombolitikler terapötik hipotermi uygulanan hastalarda gerektiği şekilde kullanılabilir.^{3, 16}

Basit bir analogi ile sadece "hastane dışı şahitli VF veya nabızsız VT" ile arrest olan komatöz yetişkin hastaların değil ayrıca çocukların ve hastane dışı diğer ritimlerle arrest olanların da hipotermiden

yararlanabileceğini ön görmek yanlış olmaz. Bazı olgu kontrol serilerinde kullanılan KPA süresinin 60 dakikadan uzun olması, Glasgow koma skorunun en az 5 olması, KPA nedeninin sepsis olması ya da kontrolsüz kanama bulunmasının da kesin kontrendike olmadığını ve mutlaka hasta özelinde değerlendirme yapılmasının gerektiği bilinmelidir. Ancak girişte vücut ısısı 30°C ve altında olan, KPA öncesi zaten derin komada ya da terminal veya mutlak ölümcül hastalığı bulunanlarda hipotermi endikasyonu bulunmamaktadır. Herediter koagulopatili olanlar ile hamile hastaların durumu ise net değildir.⁸

Terapötik hipotermiye tercihen ilk 6 saatte ancak daima ilk 12 saat içinde ve mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Hatta bu amaçla ambulans ve acil serviste uygulamaya başlanması yerindedir. Tedaviye başlamak için yoğun bakıma geçişin şart olmadığı bilinmeli ve yoğun bakıma yatış beklenerek gecikilmemelidir.¹²

Uygulama standardı olarak soğuk (4°C) sıvı bolusu yarım saat içinde 30 cc/kg olarak yapılır. Tercihen periferik intravenöz yoldan SF veya Ringer solusyonu "soğuk indüksiyonu" için kullanılır. İndüksiyon amaçlı soğuk sıvı verilmesi için subklavian ve internal juguler kateterin kullanılması kontrendikedir. Femoral kateter bu amaçla tercih edilmemekle birlikte kullanılabilir.

İndüksiyon sonrası idame sıcaklık derecesi 32-34°C arası olup bu amaçla yüzeysel veya endovasküler soğutma metodları kullanılabilir. Uygulamaya soğutmaya başladıktan sonra 12-24 saat boyunca devam edilmelidir. Sürenin hasta soğuduktan sonra değil indüksiyondan sonra başladığı unutulmamalıdır. Soğutma döneminde buz paketleri, ıslak çarşafa sarma, soğuk gastrik veya mesane irrigasyonu gibi geleneksel yöntemlere göre "hedefe yönelik ısı ayarlama sistemleri" [Targeted Temperature Management (akronimi TTM®) Systems]'nin kullanılması ile istenen sıcaklık değerinin ya da aralığının sağlanması ve idamesi kolaylaşmakta ve istenmeyen değerlerin görülmesi bariz olarak azalmaktadır.⁸ Bu amaçla "Feedback" kontrollü femoral kateterli TTM (ThermogardXL®; CoolGard-3000® Alsius; Repieve® Radiant; Innercool celcius Control system® gibi) veya yüzeysel soğutmaya dayalı TTM sistemleri (Medivance's Arctic Sun® gibi)

kullanılabilir. Ancak bu yöntemlerin geleneksel olanlara üstünlüğü randomize çift-kör kontrollü çalışmalarda ortaya konulmuş değildir.¹⁷ Dolayısıyla hipotermi standartını getirmek için böyle bir sisteme sahip olmayı şart koşturmak rasyonel değildir.¹²

Hipoterminin sonlandırılmasından sonra hasta önce pasif olarak kendi kendine ısınmaya bırakılır. Bu dönemde saatte en az 0,25°C ısınma beklenir, eğer 2 saat içinde bu ısınma hızına ulaşamamış ise aktif ısıtmaya geçilmesi mantıklıdır.

Hipotermi uygulaması "kolay" ama komplikasyonsuz değildir. İyi sedasyon ve analjezi, uygulama boyunca mutlak bir gerekliliktir. Soğuk diürezisi önemli bir sorun olup hipokalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi yanı sıra koagülopati, aritmi, immunodepresyon, pnömoni, sepsis ve amilaz/lipaz yükselmesiyle karakterize kimyasal pankreatit sıklıkla görülür. Tüm bunlar öngörülmesi ve düzenli aralıklarla (en az 4 saatte bir) kan profili kontrol edilerek gereken replasmanlar zamanında yapılmalıdır. Post-KPA tedavi protokolünün aynı zamanda genel yoğun bakım prensiplerini içermesi gerektiği unutulmamalıdır. Her zaman olduğu gibi global serebral iskemide sonrası sağ kalanlarda da temel hedef "nöroproteksiyon" olup yatak başının en az 30° kaldırılması, epileptik nöbet ve KİBAS önlemleri, monitörizasyonu ve tedavisi, yeterli sistemik ve serebral perfüzyon yönünden ölçüm yapılması ve düzeltilmesi, infeksiyon açısından profilaksi gibi uygulamalar standarttır.

Hipotermi sırasında ısının 32-34°C arasında doğru olarak ölçülmesi sorun olabilir. Hipotermide ısı mutlaka santral olarak ölçülmelidir; bu bağlamda aksiller ve oral ölçümün yeterli olmadığı bilinmelidir. Ancak timpanik sıcaklık ölçümünün de 33°C altında güvenliğinin düştüğü unutulmamalıdır. Rektum ve mesaneden santral ısı ölçümü yapılabilir. Mesaneden ölçüm yapılacak ise idrar çıkışının en az 4cc/kg/saat olması önerilmektedir. En iyi ölçüm ösefagus ve yerinde ise pulmoner arter kateterinden yapılır. Bu bağlamda biz daima birkaç noktadan ölçüm yapılmasını ve sonuçlarının korele edilmesini önermekteyiz.

Sonuç olarak terapötik hipotermi uygulamasına başlamak için çekimser olunmamalı, iyi bir planlama, hazırlık ve eğitimin ardından kurumsal strateji belirlenmeli ve işe başlanmalıdır. Tecrübenin

başarı için ön şart olmadığı ve önemli olanın bilimsel zeminde yapılandırılmış yaklaşım olduğu akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S640-56.
2. Neumar RW, Otto CW, Link MS et al. Part 8: adult advanced cardiovascular life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S729-67.
3. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S768-86.
4. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008 Dec;79(3):350-79.
5. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2002 Feb 21;346(8):549-56.
6. Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study. *Resuscitation*. 2001 Dec;51(3):275-81.
7. 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 Feb 21;346(8):557-63.
8. Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1256-64.
9. Arrich J, Holzer M, Herkner H et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD004128.
10. Janata A, Holzer M. Hypothermia after cardiac arrest. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009 Sep-Oct;52(2):168-79.
11. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein Style. A statement for health professionals from a task force of the American Heart Association, the European Resuscitation Council, the Heart and Stroke Foundation of Canada, and the Australian Resuscitation Council. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):960-75.
12. Topcuoglu MA. Kardiyopulmoner arrestte serebral koruma. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2008;8(1):22-43.
13. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB et al. 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 Jul 25;67(2):203-10.
14. Rittenberger JC, Sangl J, Wheeler M et al. Association between clinical examination and outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2010 Sep;81(9):1128-32.
15. Topcuoglu MA, Oguz KK, Buyukserbetci G et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging in post-resuscitation encephalopathy. *Intern Med*. 2009;48(18):1635-45.
16. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D et al. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S787-817.
17. Lampe JW, Becker LB. State of the Art in Therapeutic Hypothermia. *Annu Rev Med*. 2010 Jan 27.