

## SEREBRAL RESUSSİTASYONDA SON GÖRÜŞLER

ÖZİŞİK, T., KALENOĞLU, H., KRAL, A.

**ÖZET:** Kardiyak arrest sonucu gelişen iskemi, hipoksi ve asidozda en fazla etkilenen organlardan beyin başındır. Kardiyak arrest nedeniyle resusite edilen hastaların yarısından fazlasında irreversibl nörolojik disfonksiyonların oluştuğuda söylenebilir.

Yıllardan beri serebral anoksinin 4 dakika veya daha fazla bir süre devam ettiği durumlarda oluşan irreversibl, kalıcı nörolojik hasarıyla ilgili olarak geliştirilen görüşler kabul edilmiştir. Başlangıçta bir çok araştırmacı bunun doğru olmadığını gösterdi ve serebral resussitasyonla ilgili birçok araştırmalar yapıldı.

Bu gelişmeler doğrultusunda gereklimesi olan olgularda kardiyopulmoner resussitasyon yerine kardiyopulmoner-serebral resussitasyon uygulanmaya başlandı.

Serebral resussitasyonda nöronları koruma konusundaki esas problem global serebral iskemidir.

Global serebral iske mi sonucu gelişen morbite ve mortaliteyi azaltmak için çok miktarda çaba ve para harcanmasına rağmen elde edilen sonuçlar çok parlak değildir. İske mi konusunda her olgının azalması ve iske mi sonucu oluşan toksik metabolitler beyin dokusunun tahribine yol açar. Bu makede tartışıldığı gibi tedavide amaç iske mi süresini azaltmak(aktif bir kardiyopulmoner resussitasyon uygulanması, hemo dilüzyon, heparinizasyon, kalsiyum antagonistleri) ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılmasını azaltmaktır(Darbitusaf lar, kalsiyum antagonistleri).

Barbituratların iske mi esnasındaki metabolik ihtiyacı azalttığı ileri sürülmekte ise de global serebral iske mide tedavi edici değeri yoktur. Kalsiyum antagonistlerinin etkin sonuçları her unit vadede olmamaktadır.

---

Dr.Tahir ÖZİŞİK,GATA ve Askeri Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.Doçenti ve İlk ve Acil Yardım ve Eğitim Merkezi Başkanı.

Dr.Ahmet KRAL,GATA ve Askeri Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım ve Eğitim Merkezi Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı.

Dr.Nurhan KALENOĞLU,GATA ve Askeri Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım ve Eğitim Merkezi Tabibi.

**SUMMARY:** CURRENT CONCEPTS IN CEREBRAL RESUSCITATION One of the organs most profoundly affected by ischemia that results from cardiac arrest and the attendant hypoxia and acidosis is the brain. It has been stated that in more than half of all patients resuscitated from cardiac arrest, permanent neurological dysfunction will result. For many years, it has been an accepted axiom that permanent, irreversible neurologic damage will occur following cerebral anoxia of 4 min. or more.

At the beginning, researchers were able to demonstrate that this was not true and many investigations were done on brain resuscitation. These developments extended cardiopulmonary resuscitation to cardiopulmonary cerebral resuscitation.

In the cerebral resuscitation, the main problem is global brain ischemia for saving neurons.

In spite of the tremendous amount of effort and money put forth to reduce morbidity and mortality associated with global cerebral ischemia, the results obtained remains dismal. The lack of a sufficient substrate supply during the period of ischemia as well as the production of toxic metabolites in response to ischemia cause brain damage. As discussed in this article, the goals of treatment include efforts to minimize the duration of ischemia(eg, effective cardiopulmonary resuscitation, hemodilution, heparinization, calcium antagonists) and decrease the production of toxic metabolites(eg, barbiturates, calcium antagonists).

Although the barbiturates have also been proposed to decrease the metabolic needs during ischemia, they have no therapeutic value for global cerebral ischemia. The initial evaluation of the calcium antagonists has been more promising.

**Anahtar Sözcükler:** Serebral iskemi, serebral resussitasyon.

**Key Words:** Cerebral ischemia, cerebral resuscitation.

---

Ortalama 10 milyar nöron, 100 milyar glial hücre ve 500 trilyon sinaptan oluşan insan beyni vücut ağırlığının %2'sini oluşturduğu halde normal fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmek için tüm oksijen tüketiminin %20'sine ve kardiyak debisinde %15'ine gereksinimi vardır.

İyileşimi olan bazı hastaların ameliyatı 28 günün süreli bir likoz  
- 28-30 günün içinde yapılır. Beyin dokuları bir yıl içinde sonucu gelişen  
global iskemiyeye karşı oldukça hassastır. Kardiyö Pulmoner resüsitasyon  
yapılan hastalarda pürüncün fazlalığında önün irreversible nörolojik  
defektasyonlar oluşur(14). Beyin dokularının 1 saniye ölüme halinde  
olması 20-30 saniye sonra beyin fonksiyonlarına dönüşü 30 saniyeye ulaşırsa  
papillerde dilatasyon ve ödemasyon izlenir. Bu sürenin 4 dakika veya  
daha fazla olması halinde serebral irreversible olaylar meydana gelir.  
Yukarıdan beri anlatılan sonucu oluşan irreversible serebral olayların  
önlenemeyeceği fikri kabul edildi. Yapılan araştırmalar post iskemik  
sonrası uygulanacak tedavilerle beyin hücreleri ölümünün  
engellenebileceğini gösterdi(5,24,26,28,32). Bu gelişmelerden sonra  
gereksinmesi olan hastalarda kardiyö pulmoner Resüsitasyon(CPR) yerine  
kardiyö pulmoner serebral Resüsitasyon(CPCR) uygulanmaya başlandı(28).  
CPCR'de önce kardiyö pulmoner sistem stabilize edilirken diğer taraftan  
serebral resüsitasyonda başlanır ve devam ettirilir. Serebral  
resüsitasyonda global serebral iskemiyi ve iskemiyin oluşturduğu  
fizyopatolojik olayları önlemeye yönelik işlevlerle gelişen patolojileri  
ortadan kaldırmaya yönelik işlevler yapılır.

Kardiyak arrestten resüsitasyonla döndürülen hastalarda morbidite  
ve mortalite serebral hasariyetin azaltılmasına bağlıdır. Özellikle Acil  
Tıp hizmetleri sistemi iyi organize edilmeyen ve yaygın bir şekilde  
eğitimi yapılmayan ülkelerdeki acil hastalarda serebral iskemik süresini  
belirlenmek oldukça güçtür. Serebral kan akımının azalması süratle  
serebral metabolik bozukluklara, nörolojik defisitlerle beyin ölümüne  
yol açtığından bu noktada global serebral iskemik ve iskemik sonucu  
oluşan histolojik biokimyasal değişiklikler üzerinde durulurken gelişen  
fizyopatolojinin ortadan kaldırılması ve oluşacak patolojilerin  
önlemlerinin alınması konuları tartışıldı.

#### GLOBAL SEREBRAL İSKEMİYLE İLGİLİ ARAŞTIRMALARDA KULLANILAN GEREÇ VE YÖNTEMLER

Serebral iskemik stroke'de olduğu gibi fokal veya kardiyak arrestte  
olduğu gibi global olabilir. Global iskemik komplet veya inkomplet olur.  
Komplet iskemik, beyin kanını hiç almamasıdır. İnkompakt iskemide ise kan  
akımı ileri derecede azalmıştır. Kardiyak arrestten hemen sonra CPR  
yapılmazsa komplet iskemik gelişir. CPR yapılırsa inkomplet iskemik  
oluşur.

Global serebral iske mi araştırmalarında keçi, köpek, siçan, tavşan ve maymun gibi çeşitli hayvan modelleri denenmiştir. Siçanlarda kafa kesilerek sıvı nitrojenle dondurulur. İske mi süresi kafanın kesilmesinden beyin dondurulmasına kadar geçen süredir(33). Bu model iske minin çeşitli sürelerde oluşturduğu metabolik değişikliklerin incelenmesi uygun bir modeldir. Ancak bu metodun dezavantajı deney sonunda hayvanı canlandırma ve nöroloji bulguları inceleme olanağını sağlayamamasıdır.

Ljunggren ve arkadaşları(22) tavşanlarda Cisterna magna ya bir kanül sokup artifisiyel serebrospinal sıvı infüzyonu yapmak suretiyle intrakraniyal basıncı sistolik arteriyel basınç olan 40mm Hg civarına üzerine çıkarma suretiyle geriye döndürülebilir bir global serebral iske mi yöntemi geliştirmişlerdir, intrakraniyel basıncı arttırırken gelişen arteriyel hipertansiyonu kontrol altına almak içinde Trimethophan Camsylate kullanmışlardır.

Halsey ve arkadaşları(15) her iki karotid arteri tıkararak total global önbeyin iske misini oluşturmuşlar, bu arada ise beyin sapının kan akımını korumuşlardır.

Willis poligonu gelişmiş hayvanlarda ise beyinde iske mi oluşturmak için hem anterior hemde posterior kan akımları durdurulmalıdır. Büyük hayvanlarda ise global beyin iske misini ancak kardiyak arreset oluşturabilir(21). Belirli bir süre sonunda hayvanlar resüsitasyon edilir ve yaşama döndürülür. Gelişen nörolojik defisitler ve uygulanan tedavilerle ne dereceye kadar iyileşmeler olduğu daha sonra incelenir. Ancak resüsitasyon işlemleri ve özellikle eksternal kalp kompresyonları serebral perfüzyonda değişik etkiler yapar ve bu nedenle iskemik periyod çok farklılıklar gösterir. Ayrıca motralitenin yüksek olması resüsitasyon sonrasındaki yoğunbakım zorlukları bu tip deneylerin etkinliğini ileri derecede azaltır. Rapor edilen bir çalışmada(29) ventrikül fibrilasyondan sonra resüsitasyon edilen 34 köpekten sadece 13'ü yaşatılabilmektedir. Bu nedenle global serebral iske mi oluşturmak için kardiyak arrestten daha selektif metodlara ihtiyaç vardır.

Nemoto ve arkadaşları(23), maymunlarda selektif bir model tanımlamışlardır. Bu modelde hayvan önce sepi, siğirme kafı olmayan teflon bir entodrakeal tüple entübe edilir. Hayvanın boynu etrafına bir turnike sarılır ve hayvanın sistemik kan basıncı trimetophan ile 50mm Hg'ye düşürüldükten sonra, turnike 1500mm Hg'ya kadar gışirilir. Belirli süre sonunda turnike çözülür ve kan basıncı norepinefrine bitartarat ile normal seviyelere çıkartılır.

lokale serebral iskemî hipotansiyon oluştuğundan sonra aynı anda non serebral serebral vena kava inferiordeki kan akımını durdurup, baziller arter ve vena kava inferiordeki arterleri tipik olarak oluşturulmuşur(16). Böylece güvenilir serebral iskemî oluşturma metodu elde edilmiştir ancak bu selektif teknik cerrahi olarak non derece invazivdir.

#### BULGULAR:

**A. Histolojik Değişiklikler:** Brown ve Brierley(3), Brierley et al.(9) ve Zelenley(7), beyne gelen kan akımının total kesilmesi sonucu en önce mitokondrilerde endoplazmik retikülümde, perinöral bölgede ve astrositlerde şişme gözlenmiştir. Bunun intraselüller organellerin kaybolması ve hücre sitoplazmasındaki eozinofilik tanelerdir. Daha sonraları ise hücre büzülür ve karyoretik hale gelir. Erken ödem bulguları reverzibilir. Ancak büzülme, misal cisimciklerinin kaybolması, ribozomal rözet formasyonu ve düz endoplazmik retikülümün ödemli ise irrevevizibil hasarı gösterir.

Kan akımı geri döndükten sonrada ilave doku harabiyeti olabilir. Bunun nedeninin iskemik ve tahrip olmuş dokuya geri dönmeye başlayan kan akımının fiziksel etkisi ve reperfüzyon esnasında salınan toksikmetabolitler olduğu ileri sürülmektedir. Reperfüzyon esnasında salınan toksikmetabolitler olduğu ileri sürülmektedir. Reperfüzyon takiben mikroskopik olarak perivasiküler astrositlerde ödem ve endotel hücrelerinde kapakçıklar oluşur(2). Hipoksiye serebral korteks ve özellikle pariyetal ve oksipital bölgelerle temporal loptaki hippocampal gyrusun Sommer sector bölümü oldukça hassastır. Steen ve arkadaşları(31) serebral kortikal hassaslık tipik olarak nöroendokrin olduğunu gözlemişlerdir.

İskeminin histopatolojisi ile klinik bulguları arasında çok az korelasyon vardır. İskeminin oluşturulduğu metod ve iskeminin süresi çok büyük önem taşır. Örneğin Steen ve arkadaşları(31) kalsiyum antagonisti olan nimodipinenin post iskemik nörolojik fonksiyonları düzelttiğini, ancak mikroskopik patolojik incelemede kontrol grupları ile tedavi edilen gruplar arasında fark bulamadıklarını belirtmişlerdir. Serebral kan akımı azalmasını kritik sınırları sepmiştir. 15ml/100g/dk civarındaki kan akımı beyin fonksiyonları devam etmiş 10ml/100g/dk civarındaki kan akımı ise fonk. pompa yeterliliğinin gelişmesini engellemiştir.

## B. Biokimyasal Değişiklikler:

**1. Laktik Asit :** Kan akımının durmasıyla birlikte substrat geliş, tıkanmanın hemen distalinde damarlarda dilatasyon olur. Vazodilatasyon adenosin gibi metabolitlerin birikimine bağlıdır. Oksijen seviyesi süratle düşmesine rağmen iskeminin başlangıcında glikojen depolarının yıkımına bağlı olarak glikoz seviyesi hemen düşmez. Glikojen depoları beyinde fazla olmadığından beyin enerji ihtiyacı karşılanamaz. Glikoliz devam ettikçe laktik asit birikimide artar. İskemi esnasındaki beyin dokusu tahribinin bir nedenide budur. Hidrojen iyonlarının birikimi sonucu iyonik transport mekanizmasında enzimatik inhibisyon olur ve selüler iyonik hemostaz bozulur.

Hiper glisemi durumlarında laktik asit oluşumu artmaktadır. Normoglisemik kontrollerin tersine, hiperglisemik hastalarda iskemi sonrası beyin enerji dengesi ve nörofizyolojik fonksiyonları zor düzeler. Bazı araştırmacılar ise reperfüzyon sonrası fizyopatolojik olayların uzamasından toksik serbest radikalleri sorumlu tutmaktadır. Hiperglisemik hayvanlarda yapılan deneyler oksijen yetersizliğinde glikozun çok olumsuz etkilerini gösterdiğinden, inkomplet iskeminin komplet iskemiden daha zararlı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Ancak yapılan araştırmalarda komplet ve inkomplet iskemilerde laktat seviyeleri aşağı yukarı aynı bulunmuş ve aynı miktarda tahribat yaptıkları saptanmıştır. Rechrons ve arkadaşları(27) ancak hiperglisemi olduğunda inkomplet iskeminin komplet iskemiden daha zararlı olduğu saptanmıştır.

**2. Kalsiyum:** Serebral iskemi adenosin trifosfat (ATP) bağımlı iyonik pompanın toksik metabolitlerce direkt inhibisyonu ve intraselüler enerji depresyonuna bağlıdır. Sonuçta selüler potasyum hızla hücre dışına çıkarırken, sodyum klor ve kalsiyum hızla hücre içine girer(Şekil 1). Bu süreç hem nöral hem vasküler yapılarda olur. Kalsiyum hücre stoplazmasında toplanır ve mitokondrilerin içine sekestre olur. Normalde ATP üretimi için mitokondri membranının iki tarafında elektro kimyasal bir gradiyent vardır. Kalsiyum sekestresyonu bu gradiyenti bozar ve oksidatif fosforilasyonda "uncoupling"e yolaçar.

Kalsiyumun serebral damarlardaki düz kas hücreleri içine dolması da çok kötü sonuçlar doğurur. Kısa bir başlangıç hiperemisinden sonra postiskemik reperfüzyon beyin ihtiyaçlarını karşılamakta yetersiz kalır(Şekil 2). Postiskemik hipoperfüzyona yolaçan mikrosirkülasyon değişiklikler "no-reflow fenomen" olarak adlandırılır(2,14). Resüsitasyondan sonra 4 saat kadar serebral kan akımı pre iskemik



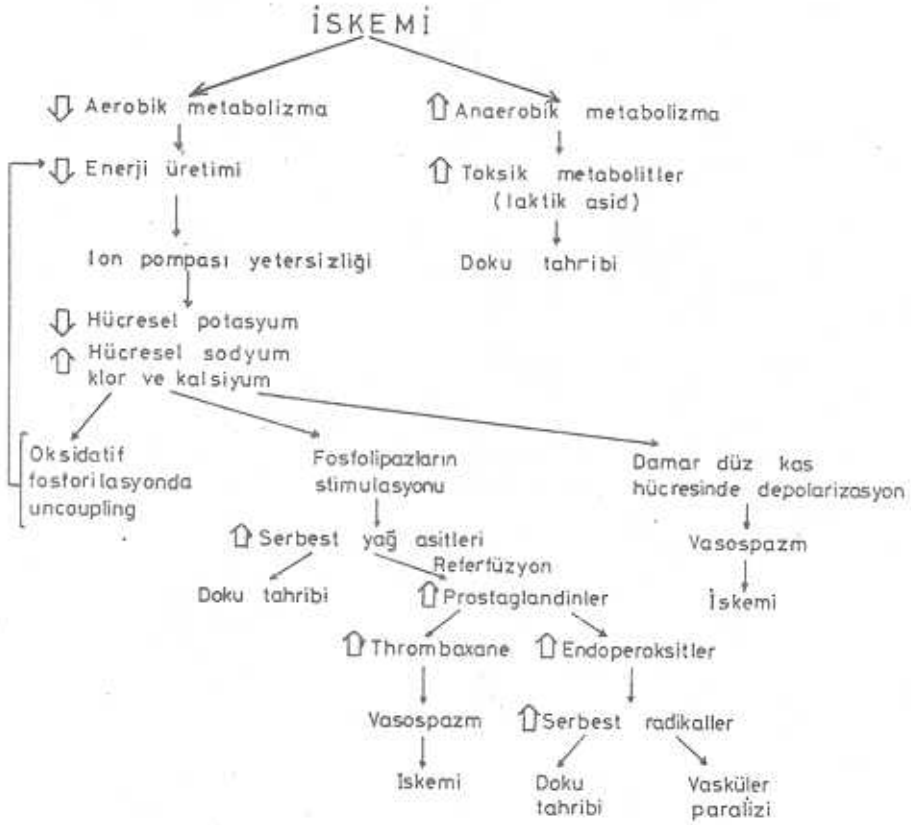
değerlerinden 25-50'ye daha az olarak devam eder. Bu olayda kapiller göllenme esasen agregasyonu, esasenial kontrakt ve vasküler spazm suçlanmaktadır. Damar duz kaslari içinde kalsiyumun birikmesi kısmen bu olaydan sorumlu tutulur. İskemik esnasında artan oksijen hücreler potasyum seviyeleri düşürür H<sub>2</sub> kaslarını depolarize eder ve kalsiyumunda hücre içinde birikmesi sürekli kontraksiyona yol açar. Eğer kalsiyumun hücre içine girmesi bloke edilirse vazospazm ve sonuçta da postiskemik hipoperfüzyon engellenebilir.

**3. Serbest Yağ Asitleri ve Serbest Radikaller:** ATP'Gen fakir bir ortamda, kalsiyumun hücre içine girmesi sonucu fosfolipazlar aktive olur ve hücre zarındaki fosfolipitlerin yıkılması sonucu serbest yağ asitleri ortaya çıkar.

Araştırmacılar beyinde serbest yağ asidi birikmesinin komplet iskemik süresiyle korele olduğunu göstermişlerdir(3). Bu olay önceden kalsiyum blokörleri kullanılarak asgari düzeylere çekilebilir.

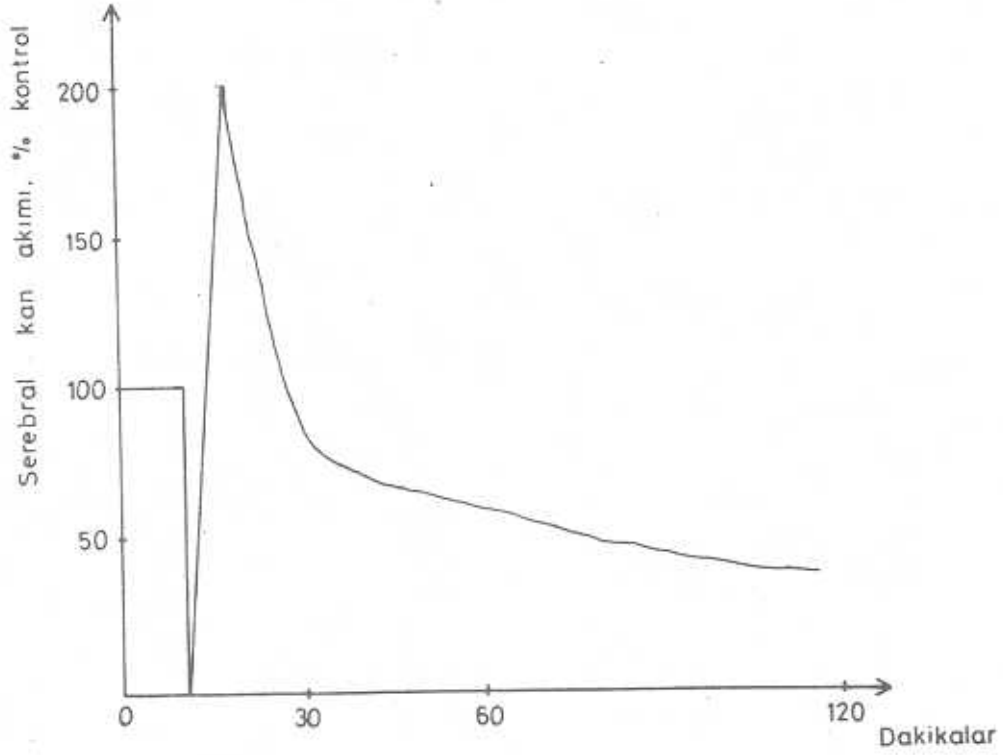
İskemik beyin hasarının artması hatta reperfüzyon döneminde gelişmesi aynı zamanda arachidonik asit birikimi sonucu prostaglandin sentezinin artmasına bağlıdır. Arachidonik asit birikimi lipokalsijenazları ve lipoxygenazlar, lökotrienler ve endoperoksidlerin oluştuğu cyclo oxygenase yolunu stimüle ederler(18). Thromboxane, intravasküler koagülasyon ve vasküler obstrüksiyondan ve serebral vazospazmdan sorumlu olabilir. Endoperoksidler toksik serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırırlar. Bu radikaller, hidroksil radikalleri, süperoksit radikalleri, single oksijen ve hidrojen peroksitidir. Demopoulos ve arkadaşları(12), serbest radikallerin iskemik beyin tabirinin başta gelen nedenlerinden olduğunu ileri sürmüşler, Wei ve arkadaşları(35), ise serbest radikallerin serebral arteriollere direkt olarak uygulandığından vasküler paralizisi geliştiğini göstermişlerdir.

Bu radikaller biyolojik sistemlerde sadece geçici olarak mevcut olduğundan bunları direkt olarak ölçmek kolay değildir. Askorbik asit normalde doğal olarak mevcut olan bir hidroksil radikali temizleyicisidir. Reperfüzyon esnasında askorbik asit konsantrasyonunun azalması da bu esnada serbest radikal oluşumunun arttığını destekler. Global beyin iskemisinde sonraki reperfüzyon devresinde ayrıca diğer bir doğal serbest radikal temizleyicisi olan glutathione beyin seviyelerindeki düşmelerin aynı zamanda beyin iskemisi esnasındaki sentezin azalmasına da bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu konu henüz tam açıklığa kavuşturulmamıştır.



Sekil-1: Global serebral iskemiyin neden olduğu irreversible vasküler ve doku değişikliklerinin muhtemel oluş mekanizmaları





Şekil-2: İskemi döneminden sonra serebral kan akımının tipik cevabı. İskemiye takiben kısa bir hiperemi ve uzun bir oligemi dönemi gelişir.

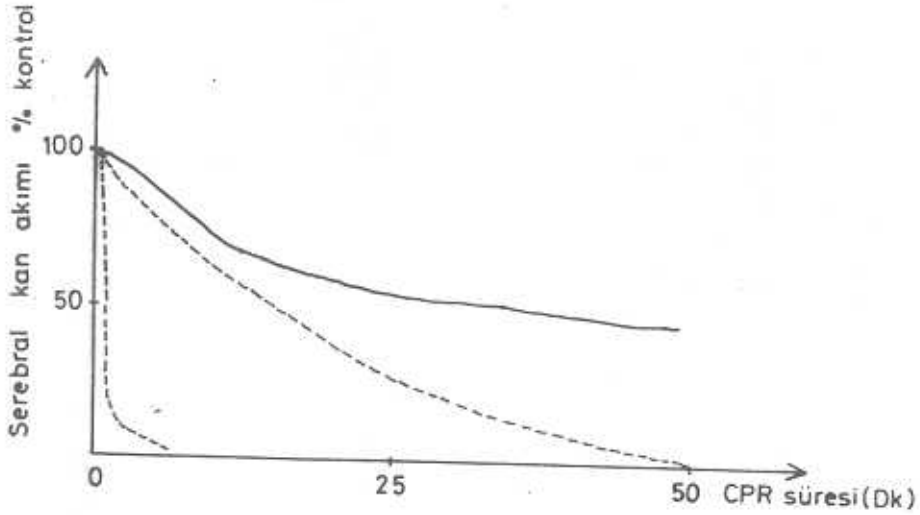
**GLOBAL SEREBRAL İSKEMİNİN KLİNİK TEDAVİSİ:** Global serebral iskeminin tedavisinde temel amaçlar cerebral kan akımını arttırmak, cerebral oksijen gereksinimini azaltmak, no-reflow fenomenini önlemek ve böylece oranda mevcut radikaller tarafından oluşturulan doku hasarını önlemektir (Tablo 1).

**A. Kan Akımının Sağlanması:** Kastane dışındaki resusite edilmiş konuya hastaneye 459 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların ancak yarısının yaşatılabildiği ve yaşayanlarında 1/3'ünde kalıcı nörolojik defisit kaldığı saptanmıştır. Kouwenhoven ve arkadaşları (20) 118 kez eksternal göğüs kafesi kompresyonunun kardiyak kompresyonu neden olduğunu ve bu nedenle kan akımı akımını devam ettirmişleri ileri sürmüşlerdir. Bu görüş 1976'ya kadar devam etti. Bu tarihle ise Colley ve arkadaşları "torasik pompa" teorisini ortaya attılar. Bu teoriye göre kan akımının artması intratorasik basıncının artmasına bağlıdır ve kalp sadece pasif bir su kanalı olarak rol oynamaktadır. Aynı anda yapılan kompresyon ve ventilasyonun intratorasik basıncın artırılmasının klasik CPR'e göre kan akımını daha çok artırması beklenir. Cunniff ve arkadaşları (9) aynı anda yapılan kompresyon ve ventilasyon sonucu karotid kan akımının arttığını gösterdiler. Ancak karotid kan akımının artması beyne giden kanın artması veya nörolojik bozuklukların azalması anlamına gelmez. Çünkü kanın çoğu eksternal karotid arterlere gidebilir ve serebral kan akımı değişmeden kalabilir. Ayrıca CPR esnasında hem intratorasik ve hem de intrakranial basınç arasındaki fark olan serebral perfüzyon basıncı değişmeden kalabilir. Koehler ve arkadaşları (19) aynı anda yapılan kompresyon ve ventilasyon sonucu karotid basıncındaki artışın intrakranial basıncı arttırmadan daha fazla olduğunu ve serebral kan akımının belirgin bir şekilde arttığını ileri sürmüşlerdir. Bircher ve Safar (4) ise köpeklerde deneysel kardiyak arrestten sonra eş zamanlı ventilasyon kompresyon CPR veya standart CPR uygulanması arasında nörolojik bulguların düzelmesi açısından herhangi bir fark tespit edemedişlerdir.

CPR esnasında beyin kan akımını arttırmak için Epinephrine hydrochloride kullanılmaktadır. Kan-beyin bariyeri sağlam olduğunda, epinephrine ekstraserebral kan damarlarında konstriksiyon yapar, ancak serebral arterlere etkilemez. Bu nedenle CPR esnasında epinephrine verilmesi intrakranial kan akımının artmasına neden olur. Epinephrine, hem klasik CPR hemde eş zamanlı kompresyon-ventilasyon CPR'u esnasında hem myokard hemde beyne giden kan akımını artırır (Şekil-3). Epinephrine verilmesinden sonra elektroensefalografik aktivitede artma ve spontan sirkülasyonun başlamasında belirgin bir başarı elde edilir ve bu sonuçlar cerebral ve myokardial kan akımının artmasına bağlıdır.

Table-I: Serebral Global İskemi için Önerilen Tedavi Yöntemleri

Tedavi	Mühtemel Etki Mekanizması
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiyopulmoner Resussitasyon</li> <li>• Barbituratlar</li> </ul>	<p>İskemi süresince kan akımını artırır.</p> <p>Beynin enerji ihtiyacını azaltır, toksik anaerobik metabolitlerin oluşumunu ve serbest yağ asitlerinin salınmasını önler, serbest radikal temizleyicisidir. Yüksek dozları ile Kalsiyumu antagoneze ederler.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kalsiyum antagonistleri</li> <li>• Serbest Radikal Temizleyicileri</li> <li>• Postiskemik Hipertansiyon</li> <li>• Hemodilüzyon, heparinizasyon, dextran 40</li> <li>• Etomidate, isoflurane</li> </ul>	<p>Postiskemik hipoperfüzyonu azaltır, serbest radikallerin salınmasını azaltır, serbest yağ asitlerinin salınmasını azaltır.</p> <p>Doku tahribi yapmadan önce serbest radikalleri bağlar.</p> <p>Perfüzyonu artırır.</p> <p>Vasküler göllenmeyi azaltır.</p> <p>Beynin enerji gereksinimini azaltır.</p>



Sekil 3: Değişik usullerle Kardiyopulmoner Resussitasyon(CPR) uygulanan olgularda Serebral Kan Akımı (En soldaki Eğri: Klasik CPR'da Serebral Kan Akımı, Ortadaki Eğri: Simultane kompresyon-ventilasyonla yapılan CPR'da Serebral Kan Akımı, En Üstteki Eğri: Simultane kompresyon-ventilasyonla yapılan ve Epinephrine verilen CPR'da Serebral Kan Akımı)

CS,HS açılarak yapılan açık CPR, görsel kapalı yapılan klasik yansıma ayırma sonrası serebral kan akımını, beyin elektrikal aktivitesini ve serebral recovery hızını daha fazla artırır(4).

**B. Genel Farmakolojik Tedaviler:** Spontan sirkülasyon restore edildikten sonra, serebral redüksiyon amacıyla bazı tedaviler uygulanmaktadır. Döpeklerde 12 dakikalık bir kardiyak arrestten sonra, orta derecede hipertansiyon, asidoz, hipoksiyon, dextroz 3 lüfyonu ve normovolemik hipotansiyon uygulanmasıyla nörolojik fonksiyonlarda dramatik bir iyileşme gözlemlenmiştir. Bu tedavinin amacı vasküler göllenmeyi ve intravasküler koagülasyonu önlemektir. Orta derecede hipertansiyon serebral perfüzyon basıncını arttırmada faydalı olmaktadır.

**2. Barbiturat Tedavisi:** Barbituratlar üzerinde global iskemisinin tahribatını önlemek amacıyla yoğun olarak çalışılmıştır. Global bir iskemiden sonra pentobarbital sodyum veya thiopental sodyumla tedavi edilen hayvanlarda postikemik nörolojik fonksiyonlarda belirgin iyileşme gözlemlenmiştir.

Barbituratlar beyin dokusunun oksijen gereksinimini belirgin olarak azalttığından, muhtemelen beyin enerji depolarını korumaktadırlar. Ancak, barbituratlar verildiğinde bile beyin enerji depoları iskemisinin oldukça erken devrelerinde tükenmektedir. Ayrıca serebral metabolizmayı azaltan halothane gibi diğer anestetik ajanlar nörolojik gidişi değiştirmemektedir. Bazı barbituratlar serbest radikal temizleyicileri olduğu halde, Smith ve arkadaşlarının(34) methohexital'in beyin dokusunu koruyucu etkilerini bu yolla yapmalarını göstermiştir. Godin ve arkadaşları(13) bu koruyucu etkinin muhtemelen eritrositler içindeki hemokoordine demir komplekslerinin stabilizasyonuna bağlı olduğunu ve bunun sonucu serbest radikal üretiminin azaldığına iler sürmüşlerdir. Shiu ve Nemoto(33) ise barbituratların serbest yağ asidi salınımında arttırdığını göstermişlerdir.

Kardiyak arresti takiben thiopental kullanımının etkisini saptamak amacıyla Eylül 1979 Haziran 1983 yılları arasında prospektif randomize bir klinik çalışma yapılmıştır ve herhangi bir olumlu etki gözlemlenmemiştir. 1973 ile 1974 yılları arasında yapılan hayvan deneylerinde bu ilaçların etkin olmadığını göstermiştir. Tam tersine bu çalışmalar sonucu barbituratların çok zararlı etkisi olduğu ve myokard kontraktilitelerini bozduğu saptanmıştır. Sonuç olarak son yıllarda artık bu ilaçların kardiyak arrest ve onun serebral etkilerinin tedavisinde pek faydası olmadığı ortaya çıkmıştır.

**3. Kalsiyum Antagonistleri:** Postiskemik serebral no-reflow fenomeninden serebral vasopazm sorumlu tutulmaktadır(18) 1960'ların başlarında belirgin vasodilatör etkileri olan calcium antagonistleri geliştirilmiştir. Ekstraserebral dolaşımındaki vasküler düz kas hücrelerinin tersine, serebrovasküler düz kasların intra sellüler kalsiyum hücre içine akışı kontraksiyonda en büyük rolü oynar. Kalsiyum antagonistleri kalsiyumun hücre içine akışını önlediğinden, belirli dozlarda, bu ilaçlar sistemik hipotansif etki yapmadan intraserebral damarlarda selektif vasodilatatör etki yaparlar. Bu sonuç deneysel olarak kanıtlanmıştır. Kalsiyum antagonistleri arasında nimodipine (bir dihydropyridine derivatives) en selektif serebral vasodilatatördür. Nimodipine cerebral oksijen gereksiniminde herhangi bir artış yapmadan serebral kan akımını arttırır.

Kazda ve arkadaşları(17) nimodipine uygulaması sonucu iskemik hipoperfüzyonun engellendiğini ve mortalitenin %90'dan %10'a düştüğünü göstermişlerdir. Steen ve arkadaşları(31) ise köpeklerde kardiyak arrest'ten sonra serebral reperfüzyon başlamadan biraz önce ve 2 dakika sonra Nimodipine vererek yaptıkları deneyde, ilacı reperfüzyondan önce verdiklerinde serebral kan akımının yaklaşık 2 katı arttığını ve nörolojik fonksiyonlarda bariz iyileşme olduğunu, ilacı reperfüzyon esnasında verdiklerinde ise postiskemik kan akımının gene arttığını, ancak nörolojik iyileşme görülmediğini saptamışlardır. Steen(30) ise maymunlarda postiskemik devrede Nimodipine verdiğiinde nörolojik iyileşme gördüğünü belirtmiştir. Günümüze kadar bu ilaçla henüz insanlar üzerinde kontrollü bir çalışma yapılmamıştır. Kalsiyum antagonistleri hipotansiyon ve kardiyak depresyona neden olabilir ve CPR'u bozabilir.

Nimodipine yanısıra diğer birçok bileşiklerde serebral iske mi tedavisinde denenmiştir. White ve arkadaşları(30) köpeklerde kardiyak arrest sonrası serebral iskemide flunarizine'in etkisini araştırmışlar ve serebral kan akımının arttığını saptamışlardır. Flunarizine sadece kalsiyum antagonisti değildir, aynı zamanda phenytoine eg değerinde antikonvülzan aktivitesi vardır. Bu nedenle bu ilacın etki mekanizması tümüyle sadece kalsiyum blokajına bağlı değildir. Newberg ve arkadaşları(25) flunarizine'in postiskemik nörolojik fonksiyonları iyileştirmedeğini göstermişlerdir. Tam tersine flunarizine'in potent bir myokardial depresan olduğunu ve tedavi edilen 6 köpeğin 5'inde konjestif kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem geliştiğini saptamışlardır. Nifedipine ve verapamil hydrochloride'in, her ikisinde postiskemik serebrovasküler rezistansı azaltırlar. Ancak nifedipine, hipotansif etkisi sonucu cerebral reperfüzyonda bozulma yapar.



Birer bir miligram arajonisti olan Lidoflazine hidroklorid'in etkili izeminden (33) raporla gelişmişlik, koma ve arkadaşları, serebral kan akımını termofilyon metoduyla kullanarak ölçmüşler ve 15'lerle Lidoflazine'ni postiskemik devrede ölçtünü saptamışlardır. Ancak, Dean ve arkadaşları (11) aynı deneyi mikrosifer tekniği kullanarak yapıklarında postiskemik serebral kan akımında herhangi bir artış saptamamışlardır. Bu konudaki gelişmiş araştırmalar Lidoflazine'in iyi sonuçla alınmış olduğunu içindedir. Hatta Pittsburgh Resusitasyon Merkezi'nde iskemide postiskemik serebral hasarlarda kullanılmaya başlanmıştır.

#### 4. Serbest Radikal Temizleyiciler:

Serbest radikal temizleyiciler, mannitol, dextran 40, methionin, trometamin ve magnezyum sulfat karışımı olarak, yada bu konudaki çalışmalar tek veya birbiri ile kombine tedavi modeli olarak thiopental, vitamin E, vitamin-C, superoxidase, dismutase, esterase, glutathione, L-methionine, chlorpromazine, promethazine gibi ajanlarla sürdürülmektedir. Alınan sonuçlar limit verici gibidir. Ama birçok araştırma daha yapılması gerekmektedir.

**5. Diğer Farmakolojik Ajanlar:** Etomidate, belirgin hipnotik etkisi olan kardiyovasküler sistemi minimal etkileyen bir anestetiktir.

Bir anestetik gaz olan isoflurane, inkomplet global iskemiden sonra yüksek bir kortikal enerji seviyesi sağlar, fakat komplet iskemideki etkisi henüz denenmemiştir.

**SONUC:** Serebral iskemiden sonra gelişen nörolojik bozukluklara birçok faktör neden olmaktadır. Enerji yapımının bozulması, toksik metabolitlerin çoğalması, serbest yağ asidi yapımı, serbest oksijen radikallerinin yapımı, beyin ödemi ve bozulmuş reperfüzyon gibi nedenlerle çoktur.

Ancak serebral iskemik hasar oluşuktan sonra yapılacak herhangi bir girişimin nörolojik iyileşme üzerinde ne derece etkili olabileceği konusu tartışmalıdır.

Başarılı bir serebral resusitasyonun temelinde gene erken başlanan CPM yatmaktadır. Belirgin serebral iskemik yaralanma oluşmadan etkin bir sirkülasyonun sağlanması hayati önem taşır ve nörolojik tabloyu çok etkiler.

Barbiturate tedavisi başlangıçta hayvan çalışmalarımda ümit vaat etmişse de, insanlarda yapılan klinik çalışmalar başarılı olmuştur. Hayvanlarda yapılan daha ileri çalışmalar tam tersine bu ilaçları kardiyak arrest oluşturuca zararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur.

Kalsiyum bloke edici ajanlar ve oksijen radikal temizleyici ilaçlar halen araştırma safhasındadırlar. Ancak çalışmaların erken sonuçları klinik kullanım açısından ümit vaat etmektedir. Cerebral hasarlılığın tedavisi tek bir ilaçla tedavi edilebilecek basit bir olgu olmayıp oldukça komplikedir. Ve bu konudaki çalışmalar henüz zordur henüz de yavaş yürülmektedir.

Yukarıda yapılan çalışmalarda belirtilen tedavi modellerinin hiçbirisi ile tek başına maksimal derecede iyi sonuçlar alınmamış hayvan deneylerinde bunların kombinasyonları ümit verici olmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Abramson, N.S., Safar, P., Detre, K., et al.:(a) International collaborative clinical study mechanism for resuscitation research. Resuscitation. 10: 141-1982. (b) Neurologic outcome of survivors of cardiac arrest(abstr.) Anesthesiology. 57:A92,1982.(c) Thiopental loading in cardiopulmonary resuscitation survivors. Crit. Care Med. 12:227,1984(abstract).
2. Ames, A.: Incidence and significance of vascular occlusion in focal and diffuse ischemia. Cerebral Circ. and Metabol. 2:124-126, 1987.
3. Bazan NG.: Effects of ischemia and electroconvulsive shock on free fatty acid pool in the brain. Biochem Biophys Acta. 218:1-10, 1987.
4. Bircher n., Safar.: Cerebral preservation during CPM. Crit. Care Med. 13: 185-190, 1985.
5. Bleyaert, A.L., et al.: Amelioration of post-ischemic encephalopathy by sodium thiopental after 16 minutes of global brain ischemia in monkeys. Physiologist. 13:145,1975. Acta Neurol. Scand. (Suppl.54) 56:144,1977.
6. Brierley J.B.: Neuropathology of cerebral "anoxia-ischemia" cell change. Arc. Neurol. 29: 307-26, 1987.

7. Sessler J.B.: The baroreflex phenomenon. *Neurological Circulation and Metabolism*. 1:22-24, 1977.
8. Brown A.V., Sessler J.B.: The cardiac reflexions in rat neurones and neocortex after anoxia-ischemia. *Acta Neuropathol* 23: 9-22, 1982.
9. Emswiler G., and Sessler J.B.: Augmentation of cerebral flow during CPR by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. *Am. J. Cardiol.* 43: 1003-1005, 1971.
10. Colley, J.M.: Cough-induced cardiac compression. *JAMA*. 236: 1246-1250, 1976.
11. Dean, J.M.: Effect of Lidoflaxine on cerebral blood flow. *Stroke*. 10: 531-533, 1979.
12. Demopoulos, H.B.: The free radical pathology in the major central Nervous system disorders. *Acta Physiol. Scand.* (Suppl.492), pp 91-119, 1980.
13. Godin, D.V.: Studies on the interaction of barbiturates with reactive oxygen radicals. *Can. Anaesth. Soc. J.* 29:203-210, 1982.
14. Greenberg I Michalsi, Garner D.Mark, Robert R.James: Cerebral Resuscitation. *Advanced techniques in Resuscitation*. pp. 32-57, Williams-Wilkins, Baltimore-London-Sydney, 1985.
15. Halsey J.H.: Studies in cerebral ischemia. *Microvasc Res.* 13: 333-370, 1987.
16. Jackson, G.L.: Total cerebral ischemia. *Stroke*. 12:66-72, 1987.
17. Kazda, S, Hoffmeister, P.: Prevention of the postischemic impaired reperfusion of the brain by nimodipine. *Acta Neurol. Scand.* 60(Suppl 72): 302-303, 1987.
18. Kirsch, J.R. and Dean J.M.: Current concepts in brain resuscitation. *Am. J. Med.* 149:1417-1419, 1980.
19. Kochler, R.C.: Augmentation of cerebral perfusion by simultaneous chest compression and lung inflation. *Circulation*. 67:266-275, 1983.

20. Kouwenhoven, W.B.: Closed-chest cardiac massage. *JAMA*. 173: 1064-1067, 1960.
21. Lind B, Synder J.: A review of total brain ischemia models in dogs. *Resuscitation*. 4:19-31, 1985.
22. Ljunggren B., Schutz H., Siesjo, B.K.: Changes in energy state of the rat brain during complete ischemia. *Brain Res.* 73: 277-288, 1974.
23. Nemoto, E.M.: Global brain ischemia. *Stroke*. 8:558-564, 1977.
24. Nemoto, E.M., et al.: Amelioration of post-ischemic anoxic brain damage by thiopental. In safar, P(ed): *Advances in CPR*. (Half Greek Conference Proceedings, Oct. 1975) New York, Springer Verlag, 1977.
25. Newberg, L.A., Steen, P.A.: Failure of flunarizine to improve cerebral blood flow. *Stroke*. 15:666-671, 1984.
26. Nilsson, B., Norberg K., and Siesjö B.K.: Biochemical events in cerebral ischemia. *Br.J. Anaesth.* 47: 751, 1975.
27. Rechrona S., Rosen I.: Brain Lactic acidosis and ischemic cell damage. *J.Cereb. Blood Flow. Metabol.* 1: 297-311, 1987.
28. Safar, P.: *Cardiopulmonary-Cerebral Resuscitation. A manual for physicians and paramedical instructors*: World Federation of Societies of Anaesthesiologists. Stavanger, Norway, Lærdal and Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1981, (Original first edition, 1968).
29. Safar P., Stezoskiw: Amelioration of brain damage after 12 minutes of cardiac arrest in dogs. *Arch. Neurol.* 33:91-95, 1976.
30. Steen P.A.: Nimodipine improves outcome when given after complete cerebral ischemia in primates. *Anesthesiology*. 62: 406-414, 1985.
31. Steen P.A.: Nimodipine improves cerebral blood flow and neurologic recovery after complete cerebral ischemia in the dog. *J.Cereb. Blood Flow. Metabol.* 3:38-43, 1987.
32. Siesjo, B.K., and Ljunggren, B.: Cerebral energy reserves after prolonged hypoxia and ischemia. *Arch. Neurol.* 29: 400, 1973.