

DENEY HAYVANLARINDA KARDİYOPULMONER RESSÜSİTASYON MODELLERİ

7 BÖLÜM

Ejder Saylav BORA

GİRİŞ

ABD’de yaklaşık 360.000 (1) kişi ve dünya çapında daha birçok kişi her yıl ani kardiyak arrest geçirmektedir (2). Hayata döndürme girişimleri sadece kardiyak aktivitenin yeniden tesis edilmesini değil, aynı zamanda hayati organlara verilen hasarın önlenmesini, minimize edilmesini veya tersine çevrilmesini gerektirir. Mevcut kardiyopulmoner resüsitasyon teknikleri yaklaşık %30’luk bir ilk resüsitasyon oranı sağlar; ancak, hastaneden taburcu olma esnasındaki sağkalım sadece %5’tir (1). Resüsitasyon sonrası ortaya çıkan miyokardiyal disfonksiyon, nörolojik disfonksiyon, sistemik inflamasyon, araya giren hastalıklar veya bunların bir kombinasyonu, dolaşımın dönüşüne rağmen yaşamını kaybeden hastaların büyük bir kısmını açıklamaktadır. Bu nedenle, başlangıçtaki resüsitasyon oranını ve daha sonra sağlam organ fonksiyonu ile sağkalımı arttırmak için altta yatan patofizyoloji ve yeni resüsitasyon yaklaşımlarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Kardiyak arrestin hayvan modelleri, kardiyak arrest ve resüsitasyonun patofizyolojisi hakkında bilgi vererek ve yeni müdahaleleri insanlarda test edilmeden önce kavramsallaştırmak ve test etmek için pratik araçlar sunarak yeni resüsitasyon tedavilerinin geliştirilmesinde kritik rol oynamaktadır (3).

Burada açıklanan kapalı göğüs kardiyopulmoner resüsitasyonun (CPR) sıçan modeli önemli bir rol oynamıştır. Model 1988’de o sırada bir araştırma görevlisi olan Irene von Planta ve merhum Max Harry Weil M.D., Ph.D. tarafından Sağlık Bilimleri Üniversitesi’nde (2004 yılında Rosalind Franklin Tıp ve Bilim Üniversitesi olarak yeniden adlandırıldı) geliştirilmiş (4) ve resüsitasyon alanında ağırlıklı olarak Profesör Weil’in arkadaşları ve stajyerleri tarafından yaygın olarak kullanılmıştır. Model, geleneksel CPR tekniklerinin denendiği resüsitasyon ile ani kardiyak arrest hadisesini simüle eder; ve bu nedenle oksijenle zenginleştirilmiş gazla pozitif basınçlı havalandırma sağlarken, sağ ventrikül endokardına elektrik akımı iletmek ve pnömatik eksenli bir piston cihazı ile kapalı göğüs CPR’si sağlamak suretiyle ventriküler fibrilasyonun (VF) indüklenmesini de sağlar. VF’nin sonlandırılması, elektrik şoklarının transtorasik olarak verilmesi ile gerçekleştirilir. Sıçan modeli, büyük hayvanlarda (örneğin domuz) geliştirilen modeller ile daha küçük hayvanlarda (örn. Fareler) geliştirilen modeller arasında denge sağlamaktadır. Model, araştırmanın ilk aşamalarında yeni kavramları araştırmak ve daha pahalı, ancak daha fazla çeviri etkisi olan daha büyük hayvan modellerinde çalışmalar yapmadan önce çelişkilerin etkilerini incelemek bakımından özellikle

bir süre önce, kritik miyokardiyal kitle kavramı ilk önce küçük hayvanlarda VF'nin kalıcılığının kardiyak kitle ile yakından ilişkili olduğu gösterildi. Bununla birlikte, sadece 3 dakika boyunca sağ ventrikül endokardına sürekli alternatif akım akışı sağlandıktan sonra ventriküler fibrilasyon sürdürüldü. Küçük termal yaralanma, gücü VF'yi indükleyen gücün yarısına indirgememi zi sağladı, ve bu da bu tarz yaralanmaları ortadan kaldırdı. Hiçbir durumda, VF'nin 3 dakika sonra kendiliğinden geri dönüşü gözlenmedi. Ön denemelerde sağ kalımın, dış göğüs kompresyonu sırasında en az 30 mmHg ortalama aort basıncını koruyacak kan akışı oluşumuna bağlı olduğunu kabul ettik. Kompresörün, kemirgen göğüs kafesinin yanal deformasyonlarını azaltan yan duvar kısıtlamaları ile birlikte kullanılması, bu tür basınçların elde edilmesini mümkün kılmıştır. Daha sonra, tampon pedinin aşağı doğru hareketi, >35 mm'lik ortalama aortik basınçlar üretecek şekilde ayarlandı. Bu iyileştirmeler, gelişebilecek ölümcül kalp ve akciğer kontüzyonlarını en aza indirmiştir. Ortalama aort basıncı >32 mmHg seviyelerine yükseltildiğinde, 8 sıçanın 7'si hayatta kaldı. Koroner perfüzyon basıncı >19 mmHg olduğunda, 8 hayvanın 7'si başarıyla resüsite edildi. Kardiyak arrest esnasında, sabit dakikalı ventilasyon ve kontrollü dış göğüs kompresyonu koşulları altında, arteriyel respiratuar alkaloz ve santral venöz respiratuar asidozu saptadık. Sonuç olarak, [H +] ve PCO₂ için venoarteriyel gradyanlarda artış gözlemlendi. HCO₃'teki azalmaya, kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında laktatta orta derecede artış eşlik etti.

PETCO₂ kardiyak arrest sırasında sıfıra yaklaştı ve dış göğüs kompresyonu sırasında bazal değerlerin ~% 30'u olacak şekilde yeniden belirlendi. Resüsitasyon yapılan hayvanlarda önemli ölçüde daha yüksekti, ve 9 mmHg'yi aşan PETCO₂ seviyeleri 8 hayvanın 7'sinde sağkalıma işaret etti. Prekordiyal göğüs kompresyonu sırasında PETCO₂ ile aortik ortalama ve koroner perfüzyon basınçları arasında anlamlı lineer korelasyonlar gözlemlendi. Pulmoner CO₂ atılımında ki bu azalmalar, mikst venöz PCO₂ ve venoarte-

riyel PCO₂ ve [H +] gradyanlarındaki artışlarla ilişkiliydi.

Köpekler, domuzlar ve insan hastalar üzerinde yapılan önceki çalışmalarda (20,21,22), kardiyak arrest ve resüsitasyon sırasında sıçanlarda gözlemlediğimiz aynı hemodinamik, solunum ve metabolik anormallikler gösterilmiştir. Kardiyak arrest sırasında baskın asit baz defekti, baskın metabolik asidozdan ziyade selektif venöz respiratuar asidoz, anerobik ortamda üretilen laktatta önemli artış ve buna bağlı olarak HCO₃'te azalma şeklindeydi. Buna venoarteriyel PCO₂ gradyanında belirgin bir artış eşlik etti.

Spontan dolaşımın geri dönüşü, 10 saniye içinde PETCO₂'de belirgin ve ilerleyici bir artışın habercisidir ve bu nedenle periferik arteriyel nabız ve basınç seviyelerinin noninvaziv veya hatta invaziv ölçümünden daha kolay tespit edilir. Prekordiyal kompresyon sırasında aortik basınçlar ve daha spesifik olarak koroner perfüzyon basıncı (23,24,25) ve PETCO₂, incelenen türlerin her birinde resüsitabilitenin kritik belirleyicileriydi. Bu parametreler bu nedenle klinik kardiyopulmoner resüsitasyonun yönlendirilmesinde gözlem unsurları olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, burada açıklanan küçük hayvan modelinin kullanışlı ve standart bir kardiyopulmoner resüsitasyon modeli sağlayabileceğini öne sürüyoruz (24).

Çalışmamızın kardiyak arrest ve kardiyopulmoner resüsitasyon ile ilgili deneysel araştırmayı kolaylaştırması muhtemeldir. Model bugün için miyokardiyal kan akımının ve bölgesel akımların ölçümü ve kardiyopulmoner resüsitasyon sırasında artan inspiratuar CO₂ konsantrasyonlarının etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla tarafımızdan kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Go, A. S., et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 127, (1), e6-e245 (2013).
2. Sans, S., Kesteloot, H., Kromhout, D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe.

- Eur Heart J. 18, (12), 1231-1248 (1997).
3. Becker, L. B., et al. The PULSE initiative: scientific priorities and strategic planning for resuscitation research and life saving therapies. *Circulation*. 105, (21), 2562-2570 (2002).
4. Planta, I., et al. Cardiopulmonary resuscitation in the rat. *J Appl Physiol*. 65, (6), 2641-2647 (1988).
5. Planta, I., Weil, M. H., von Planta, M., Gazmuri, R. J., Duggal, C. Hypercarbic acidosis reduces cardiac resuscitability. *Crit Care Med*. 19, (9), 1177-1182 (1991).
6. Qian, J., et al. Post-resuscitation intestinal microcirculation: Its relationship with sublingual microcirculation and the severity of postresuscitation syndrome. *Resuscitation*. 85, (6), 833-839 (2014).
7. Noc, M., et al. Ventricular fibrillation voltage as a monitor of the effectiveness of cardiopulmonary resuscitation. *J Lab Clin Med*. 124, (3), 421-426 (1994).
8. Qian, J., et al. Post-resuscitation intestinal microcirculation: Its relationship with sublingual microcirculation and the severity of postresuscitation syndrome. *Resuscitation*. 85, (6), 833-839 (2014).
9. Wang, T., et al. Intravenous infusion of bone marrow mesenchymal stem cells improves brain function after resuscitation from cardiac arrest. *Crit Care Med*. 36, (11 Suppl), S486-S491 (2008).
10. Wang, T., et al. Mesenchymal stem cells improve outcomes of cardiopulmonary resuscitation in myocardial infarcted rats. *J Mol Cell Cardiol*. 46, (3), 378-384 (2009).
11. Sun, S., Weil, M. H., Tang, W., Fukui, M. Effects of buffer agents on postresuscitation myocardial dysfunction. *Crit Care Med*. 24, (12), 2035-2041 (1996).
12. Studer, W., et al. Influence of dobutamine on the variables of systemic haemodynamics, metabolism, and intestinal perfusion after cardiopulmonary resuscitation in the rat. *Resuscitation*. 64, (2), 227-232 (2005).
13. Planta, M., von Planta, I., Wagner, O., Scheidegger, D. Adenosine during cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation: a placebocontrolled, randomized trial. *Crit Care Med*. 20, (5), 645-649 (1992).
14. Lorissa Lamoureux¹, Jeejabai Radhakrishnan¹, Raúl J. Gazmuri¹ ¹Resuscitation Institute, Rosalind Franklin University of Medicine and Science A Rat Model of Ventricular Fibrillation and Resuscitation by Conventional Closed-chest Technique
15. I. Von Planta, M. H. Weil, M. Von Planta, J. Bisera, S. Bruno, R. J. Gazmuri, E. C. Rackow Cardiopulmonary Resuscitation In The Rat *Journal Of Applied Physiology* Volume 65, Issue 6 1988 Dec 01
16. Garrey, W. E. The Nature Of Fibrillatory Contraction Of The Heart; Its Relation To Tissue, Mass And Form. *Am. J. Physiol*. 33: 397-414, 1914.
17. Manoach, M. Factors Influencing Maintenance And Spontaneous Termination Of Ventricular Fibrillation. *Ht. J. Cardiol*. 5: 398-402, 1984.
18. Szabuniewicz, M., H. E. Hoff, And J. D. Mccrady. Spontaneous Ventricular Defibrillation In The Armadillo. *Cardiovasc. Res. Ctr. Bull*. 8: 135-147, 1970.
19. Mcwilliams, J. A. Fibrillar Contraction Of The Heart. *J. Physiol. Land*. 8: 296-310, 1887.
20. Vincent, J. L., L. Thijs, M. H. Weil, S. Michaels, And R. A. Silverberg. Clinical And Experimental Studies On Electromechanical Dissociation. *Circulation* 64: 18-27, 1981.
21. Grundler, W. G., M. H. Weil, And E. C. Rackow. Arteriovenous Carbon Dioxide And Ph Gradients During Cardiac Arrest. *Circukztion* 74: 1071-1075, 1986.
22. Weil, M. H., E. C. Rackow, R. Trevino, W. G. Grundler, J. L. Falk, And M. I. Griffel. Difference In Acid-Base Status Between Venous And Arterial Blood During Cardiopulmonary Resuscitation. *N. Engl. J. Med*. 315: 153-156, 1986.
23. Halperin, H. R., J. E. Tsitlik, A. D. Guerci, E. D. Mellits, H. R. Levin, A. Y. Shi, N. Chandra, And M. L. Weisfeldt. Determinants Of Blood Flow To Vital Organs During Cardiopulmonary Resuscitation In Dogs. *Circukztion* 73: 539-550, 1986.
24. Garnett, A. R., J. P. Ornato, E. R. Gonzalez, And E. B. Johnson. End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring During Cardiopulmonary Resuscitation. *J. Am. Med. Assoc*. 257: 512-515, 1987.
25. Sanders, A. B., K. B. Kern, M. Atlas, S. Bragg, And G. A. Ewy. Importance Of The Duration Of Inadequate Coronary Perfusion Pressure On Resuscitation From Cardiac Arrest. *J. Am. Cou. Cardiol*. 6: 113-118, 1985.