

Derleme/Review

Beyin ölümü

Brain death

ID Emel Uyar*, ID Ayşegül Ceylan

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Ankara Güven Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Beyin ölümü, beyin sapı dahil olmak üzere tüm beyin fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümsüz kaybıdır. Beyin ölümü tanısı konulmadan önce ön koşullar sağlanmalıdır. Beyin ölümünün üç temel bulgusu vardır; Bunlar derin koma, tüm beyin sapı reflekslerinin kaybı ve spontan solunumun olmayışıdır.

Anahtar Kelimeler: koma, beyin ölümü, apne testi

Abstract

Brain death is the complete and irreversible loss of all brain functions, including the brainstem. Prerequisites must be met before diagnosis of brain death. The three findings in brain death are unresponsive deep coma, loss of all brainstem reflexes and apnea.

Keywords: coma, brain death, apnea test

Giriş

Beyin ölümü, beyin sapı reflekslerinin kaybıyla birlikte beynin tüm işlevlerinin tam ve geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanmaktadır (1).

Yüzyıllar boyunca yaşam ve ölüm arasındaki sınırı belirlemek, bitmek bilmeyen tartışma ve inceleme konusu olmuştur. Harvey'in 1628'de "De Motu Cordis" adlı kitabında kan dolaşımında ve yaşamda kalbin önemli yeri olduğunu ifade etmiş, ardından mekanik ventilasyon (1950) uygulamaları ile birlikte kanıtlanabilir beyin işlevi olmayan, mekanik olarak ventile edilen ve kalbi atan bir hastanın yaşayan bir insan olarak kabul edilip edilemeyeceği sorunu gündeme gelmiştir (2). 1959'da nörolojik kriterlere göre beyin ölümü kavramı ilk

olarak Mollaret ve Goulon tarafından, beyin sapı refleksleri veya elektroensefalografisi (EEG) olmayan apneik, komadaki bir hastayı tanımlayan "le koma dépassé" olarak teorileştirildi (3). 1968'de Harvard Üniversitesi'nden bir grup, klinik ve EEG kriterlerinden oluşan Harvard Beyin Ölümü Kriterleri olarak ilk klinik tanımı önerdi (4). 1980'de, Ölümün Tek Tıp Tespiti Yasası, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ölümün nörolojik olarak belirlenmesi için yasal bir temel oluşturdu. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 1995 ve revize edilen 2010 yönergelerinde, ölümün belirlenmesine ilişkin yetişkin kılavuzları ortaya konuldu. 1987'de, Amerikan Pediatri Akademisi çocuklarda beyin ölümü üzerine pediatrik popülasyon için kılavuzlar yayınladı (5) ve kılavuzlar 2011'de güncellendi (6,7).

Sorumlu Yazar*: Dr. Emel Uyar, Ankara Güven Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, Ankara, Türkiye

E-posta: emeluyar27@hotmail.com

Orcid: 0000-0001-9418-6819

Geliş Tarihi: 20.04.2024 Kabul Tarihi: 27.05.2024

Doi: 10.62351/gmhs.2024.0012

Beyin ölümü tanısının konulması şu basamakları içerir (8):

- Beyin ölümü tanısından şüphelenilmesi,
- Beyin ölümü tanısına yönelik hazırlıkların gerçekleştirilmesi,
- Beyin ölümü kardinal muayene bulgularının değerlendirilmesi,
- Beyin ölümü muayenesinin farklı hekimlerce ve bekleme süresi sonrası gözden geçirilmesi,
- Beyin ölümü tanısının laboratuvar testlerle desteklenmesi.

Beyin ölümü için bir değerlendirmenin yapılması; hasta komadaysa, beyin sapı refleksleri yoksa ve geri dönüşü olmayan ağır beyin hasarına neden olabilecek bilinen bir etiyoloji nedeniyle spontan nefes almıyorsa düşünülmelidir. Hipoksik-iskemik beyin hasarı, hemorajik inme, iskemik inme, travmatik beyin hasarı, bakteriyel menenjit, viral ensefalit, hepatik ensefalopati ve obstrüktif hidrosefali beyin ölümüne yol açabilecek nedenler arasındadır (9). Ancak fulminan Guillain-Barré sendromu, botulizm, yüksek servikal kord yaralanmaları, yılan ısırıkları ve kuduz, hatalı olarak beyin ölümü değerlendirmesine yol açabilirler (9).

Hastanın durumunu etkileyebilecek başka karıştırıcı faktörlerin olmadığından tanı öncesinde emin olmak gerekir. Bu gibi durumlar özellikle merkezi sinir sistemini baskılayabilen veya farmakolojik felce yol açabilen ilaçlardan kaynaklanabilir (10,11). Bu ilaçların tanı önce metabolize olduğundan emin olmak gerekir.

2020 yılında dünya beyin ölümü projesinde de yer aldığı üzere ön şartlar sağlanmadan değerlendirme yapılmamalıdır (12). Öncelikli olarak; koma nedeni belirlenmeli, taklit eden koşullar dışlanmalıdır. Beyin hasarının geri döndürülemez olduğunu kanıtlanmalıdır. Değerlendirmeden önce yeterli bir gözlem süresi mutlaka sağlanmalıdır. Örneğin; kardiyak arrestlerde resüsitasyondan, terapötik hipotermide yeniden ısıtmadan veya doğum asfiksisiinden en az 24 saat sonra olmak kaydı ile değerlendirme yapılmalıdır. Değerlendirme öncesinde vücut sıcaklığı $\geq 36^{\circ}\text{C}$, Sistolik kan basıncı yetişkinlerde ≥ 100 mmHg veya ortalama arter basıncı ≥ 60 mmHg (pediatrik hastalarda yaşa uygun kan basıncı) olmalıdır. İlaç taraması yoluyla merkezi sinir sistemini baskılayabilen herhangi bir madde ile zehirlenme mutlaka dışlanmalı ve ilaçların serum seviyesinin terapötik aralığı aşmadığından emin olarak ve hepatik veya renal disfonksiyonu dikkate alarak en az 5 yarı ömür bekleyerek değerlendirilme yapılmalıdır. Kandaki alkol seviyesinin ≤ 80 mg/dL olduğundan emin olunmalıdır. farmakolojik felç mutlaka dışlanmalıdır. Muayeneyi etkileyebilecek ciddi metabolik, asit-baz ve endokrin düzensizlikler düzeltilmelidir. Bazı ülkelerde beyin ölümü değerlendirmesinden önce elektrolitler, pH ve hormonlar için alt ve üst sınırlar konusunda net rehberlik sağlansa da değerlerin seçimi için bilimsel

gerekçe yoktur. Ciddi bozuklukların hariç tutulması gerektiği önerilmektedir (13).

Beyin ölümü değerlendirmesine ancak gereken ön koşulların sağlanmış olduğundan emin olunduktan sonra başlanmalıdır. Ön koşullar sağlandıktan sonra beyin ölümü tanısı için:

- a) Derin koma durumunun olduğu (tam yanıtsızlık hali; santral ağırlı uyaranlara motor cevap alınamaması),
- b) Beyin sapı reflekslerinin alınamadığı,
- c) Spontan solunum çabasının bulunmadığı ve apne testinin pozitif olduğu gösterilmelidir (14,15).

Koma (Total Yanıtsız Derin Koma)

Beyin ölümüne neden olan yapısal neden ve patogenez ortaya konulup, gerekli ön koşulların da sağlanmasından sonra nörolojik değerlendirme aşamasına geçilmelidir. Beyin ölümü klinik tanısının konulabilmesi için öncelikle hipotonik ve non-reaktif derin koma saptanmalıdır (14).

Glasgow koma skalası (GKS) 3 olmalı yani ağırlı uyaranlara motor-verbal ve göz açma yanıtı olmamalıdır. Ancak entübe hastada verbal yanıt değerlendirilemeyeceği için diğer 2 komponent değerlendirilip GKS 2-T olarak saptanmalıdır. Spinal refleks motor cevapların bulunması santral cevap olarak kabul edilmemelidir. Herhangi bir ağırlı uyarana karşı spinal refleksler ve otomatizmalar dışında yanıt alınmamalıdır. Olguda terleme, kızarma, taşikardi, ateş, farmakolojik destek olmaksızın normal kan basıncının devam etmesi veya ani yükselme ataklarının olması, foramen magnum seviyesinin altındaki reflekslerin varlığı (derin tendon refleksi, Babinski işareti, yüzeysel refleksler, Lazarus ve benzeri komplike spinal refleksler ve otomatizmalar, vb.) veya diabetes insipidus gelişmemiş olması beyin ölümü tanısını dışlamaz (15).

Beyin Sapı Arefleksisi (Beyin Sapı Reflekslerinin Total Kaybı)

Mezensefalon, pons ve medulla oblongatadan geçen kraniyal sinirlere (KS) ait beyin sapı reflekslerinin muayenesini ve apne testini kapsar. Beyin ölümü gerçekleştiğinde, beyin sapı refleksleri rostralden kaudale doğru kaybolur. Beyin sapı refleksleri aşağıdakileri kapsar:

- a) Pupil çapı ve ışık refleksi (KS II-III)
- b) Fasiyal duyu ve motor yanıt (KSV-VII)
- c) Kornea refleksi (KSV-VII)
- d) Okülovestibüler refleks (KS III-IV-VI-VIII)
- e) Okülosefalik Refleks (KS III-VI-VIII)
- f) Faringeal (gag-öğürme) ve trakeal (öksürme) refleksleri (KS IX-X) (12).

Apne Testi

Solunum kontrolü, beyin sapı refleksleri arasında önemli yere sahiptir. Apne testi, beyin ölümü için diğer kriterler karşılandıktan sonra solunum dürtüsünün olmadığını göstermek için yapılır. Apne testinin başarısı için uygun ön koşulların sağlanması gereklidir:

- Vücut sıcaklığı $\geq 36^{\circ}\text{C}$,
- Sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg,
- Arteryal karbondioksit basıncı (PaCO_2 35 ile 45 mmHg) ve pH normal aralıkta olmalıdır.
- Hipoksi olmaması,
- Normovolemik durum sağlanması,
- Soluma çabasını etkileyebilecek ilaçların hastaya verilmemiş olmasıdır (8).

Ventilatör desteğinin kesilmesi genellikle derin hipoksemi ve hemodinamik instabilite ile sonuçlanır. Bunun önlenmesi için, testten önce preoksijenizasyon yapılmalıdır. Hasta 5-10 dakika süre ile mümkünse $\text{PaO}_2 > 200$ mmHg olacak şekilde %100 oksijen ile ventile edilmelidir. Solunum sayısı normokapniyi sağlayacak şekilde ayarlanır, PEEP 5 cmH_2O 'ya düşürülür, periferik oksijen satürasyonu > 95 olması sağlanır. Daha sonra hastanın ventilatör bağlantısı kesilir. Oksijen, çapı trakeal kanülden hava kaçağına izin verecek ölçüde olan bir sonda yardımıyla ucu karınaya uzanacak şekilde yerleştirilerek, 4-6 L/dk hızında sağlanır. Test süresince hastanın spontan solunum çabası gözlenirken aynı zamanda kalp hızı kan basıncı ve oksijen satürasyonu da sürekli izlenmelidir. Hasta ventilatörden ayrıldıktan 8-10 dakika sonra arter kan gazında PaCO_2 ölçümü yapılır. Pozitif bir apne testi (beyin ölümü ile uyumlu) için $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg veya başlangıç değerlerinden 20 mmHg daha yüksek olduğunda solunum yanıtının olmaması esastır. Kan gazı örneği hızlıca bakılabiliyorsa hasta ventilatöre bağlanmadan ilk sonuç görülüp, hedeflenen PaCO_2 değerine ulaşamadıysa ve klinik durum stabil ise test süresi uzatılarak 2 dakikada bir kan gazı örneği alınmasına devam edilir, hedef PaCO_2 değerine ulaşıncaya test pozitif olarak sonlandırılır (16).

Apne testi sırasında hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 90 mmHg), hipoksemi ($\text{SaO}_2 < 85$, > 30 saniye) aritmi meydana gelebilir ve apne testinin tamamlanamamasına neden olabilir (16). Bu gibi durumlarda tamamlayıcı testler yapılmalıdır.

Tamamlayıcı Testler

Beyin ölümü klinik tanısını desteklemeye yardımcı olan testlerdir. Bu testler, elektrofizyolojik ve serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik tetkikler olarak 2 gruptur. Serebral kan dolaşımı ve beyin elektriksel aktivitesi yokluğunu gösterirler. Klinik değerlendirmenin yerine geçmemelidirler (17).

Aşağıda belirtilen durumlarda tamamlayıcı testler ile beyin kan akımının yokluğu değerlendirilmelidir (18).

- Beyin sapı reflekslerinin muayenesinin tam yapılmasına engel bir durum veya muayene konusunda şüphe varlığında,
- Apne testi için ön koşullar sağlanamıyor veya test tamamlanamıyorsa,
- Koma tablosuna elektrolit dengesizliğin, metabolik bozukluğun, sedatif ve benzeri ilaçların katkısı kestirilemiyor veya ilaçların eliminasyon yarı ömrünün 5 katı bir süre beklenemiyorsa,
- Kardiyopulmoner resüsitasyon sonrası ve benzeri hipoksik iskemik hasar olgularında,
- Bir yaş ve altındaki olgularda,
- İki ay ve altındaki olgularda en az bir tanesi serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik olmak üzere 2 adet destekleyici test kullanılmalıdır.

Tamamlayıcı testler iki grupta incelenebilir:

1. Elektrofizyolojik tetkikler
 - a. Elektroensefalogram (EEG)
 - b. Somatosensorial evok potansiyeller (SEP)
2. Serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik tetkikler
 - a. Serebral anjiyografi
 - b. Bilgisayarlı tomografi anjiyografi
 - c. Transkraniyal Doppler ultrasonografi
 - d. Radyonüklid serebral sintigrafi- tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) (14).

Bu amaçla transkraniyal Doppler (bilateral orta serebral/ intrakranial internal karotid arterler, bilateral intrakranial vertebral arterler ve baziler arter insone edilmiş olmalıdır), sintigrafi (tüm beyin sapını da değerlendiren bir inceleme olmalıdır), BT anjiyografi (arteryel ve venöz fazları içermelidir) ve kateter serebral anjiyografi kullanılabilir. İki ay ve altındaki olgularda en az bir tanesi serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik olmak üzere iki adet destekleyici test kullanılmalıdır. Destekleyici ve tanısal testler için uluslararası ve varsa ulusal normlar kullanılmalı ve olgu düzeyinde bu durum tespit ve dökümente edilmelidir (14).

Bekleme (Gözlem) Süresi

Beyin ölümü temel bulgularının mevcudiyeti dökümente edildikten sonra geri dönüşümsüzlük kriterinin sağlanması için bu bulguların belirlenen süre (bekleme süresi) sonunda değişmediği gösterilmelidir. Bekleme süresi 2 aydan küçük bebeklerde 48 saat, 2 aydan büyük ile 1 yaş arası çocuklarda 24 saat, 1 yaş üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde 12 saat ve

kardiyopulmoner resüsitasyon veya benzeri hipoksik iskemik akut beyin hasarı olgularında 24 saat olmalıdır. Bekleme süresi sonunda tanı sürecine dahil olmuş uzmanlarca nörolojik muayene tekrarlanır. Gözlem süresi sonrası yapılan ikinci muayenede koma ve beyin sapı reflekslerinin yokluğunun devam ettiğinin ortaya konulması yeterlidir; apne testinin tekrarlanması zorunlu değildir. İlk muayenede üç temel muayene bulgusunun beyin ölümü ile uyumlu olduğu vakalarda, serebral kan dolaşımını değerlendirmeye yönelik destekleyici test ile serebral kan akımının olmadığına gösterilmesi durumunda bekleme süresinin tamamlanmasına ihtiyaç yoktur (14).

ECMO'da beyin ölümü gerçekleşen hastaların çoğunda yardımcı testlerin uygulanması ve tanının desteklenmesi yönünde bir eğilim vardır. Bu eğiliminin, muhtemelen, klinisyenlerin ECMO sırasında apne testini gerçekleştirme zorluğu ve güvenilirliğine ilişkin belirsizliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (19).

Gebede beyin ölümü tanısı konduğunda klinisyenler öncelikle fetusun hayatını kurtarmaya odaklanmalı, tedavi protokolü; annenin yaşayabilir ve sağlıklı bir çocuk doğurabilmesi için nasıl destekleneceği konusunda özelleştirilmelidir. Beyin ölümü gerçekleşen gebe doğumdan sonra organ bağışı için kadavra donör olabilir. Bu nedenle, annede beyin ölümü tanısı konduğunda iki husus dikkate alınmalıdır: Başarılı doğuma kadar fetusun ve donör adayı olarak annenin desteklenmesidir (20).

Uluslararası ya da ulusal beyin ölümü tanı kriterlerinin çoğu, standardizasyon için ciddi metabolik düzensizliklerin hariç tutulmasını önerir (21).

Sonuç

Organ transplantasyonu son evre hastalıkların tedavisi için en önemli seçenektir. Ülkemizde organ nakli hizmetleri devlet gözetiminde gerçekleştirilir. Organ Nakli Hizmetleri Yönetmeliği 09.12.2022 tarihli 32008 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak güncellenmiştir (15). "Beyin ölümü teşhisi konulan olgularda organ bağışlanmasına ilişkin aile veya yasal vasi onayı olmaması durumunda uygulanan organ koruma protokollerine son verilir. Aile veya yasal vasi tarafından organ bağışında bulunulması durumunda ise organın bekleyen hastaya nakledilmesine kadar geçen süre içerisinde, verici bakımı için ihtiyaç duyulan organ koruma protokolleri devam ettirilir" ifadesi ile organ bağışı yapılan ve yapılamayan olguların prognozu için yoğun bakım hekimlerine çözüm sunulmuştur. Beyin ölümü tanı kriterlerinin ön koşulların belirtildiği madde de santral vücut ısısının $\geq 36^\circ\text{C}$ olması gerektiği belirtilmiştir. Yeni yönetmelik ile beyin ölümü konusunda yaşam sonu kararları ve santral vücut ısı ile ilişkili yapılan değişiklikler tanı ve izlem sürecinde kolaylıklar getirmiştir.

Araştırmacıların Katkısı

EU, AC: Fikir/Kavram, Tasarım, Veri Toplama, Analiz ve Yorum, Makale Yazımı, Eleştirel İncelemeye ortak katkıda bulunulmuştur.

Çıkar Çakışması

Çalışma hazırlanırken, veri toplanması ve analizi, sonuçların yorumlanması, makalenin yazılması aşamalarında herhangi bir çıkar çakışması bulunmamaktadır.

Maddi Destek

Çalışma ile ilgili hiçbir şekilde kurum, kuruluş, kişiden maddi destek alınmamıştır.

Referanslar

1. Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom on 11 October 1976. Br Med J 1976; 2: 1187-8.
2. Wijdicks EFM. The neurologist and Harvard criteria for brain death. Neurology 2003; 61: 970-6.
3. Mollaret P, Goulon M. [The depassed coma (preliminary memoir)]. Rev Neurol (Paris) 1959; 101: 3-15.
4. A Definition of Irreversible Coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death | JAMA | JAMA Network. Accessed May 17, 2024. <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/340177>
5. Report of special Task Force. Guidelines for the determination of brain death in children. American Academy of Pediatrics Task Force on Brain Death in Children - PubMed. Accessed May 17, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3615102/>
6. Nakagawa TA, Ashwal S, Mathur M, Mysore M, the Society of Critical Care Medicine, Section on Critical Care and Section on Neurology of the American Academy of Pediatrics, and the Child Neurology Society. Guidelines for the Determination of Brain Death in Infants and Children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations. Pediatrics 2011; 128: e720-e740.
7. Guidelines for the determination of brain death in infants and children: An Update of the 1987 Task Force Recommendations- Executive Summary - Nakagawa - 2012 - Ann Neurol - Wiley Online Library. Accessed May 17, 2024. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.23552>
8. Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: Determining brain death in adults: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2010; 74: 1911-8.

9. Grzonka P, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S, Sutter R. What to exclude when brain death is suspected. *J Crit Care* 2019; 53: 212-7.
10. Lewis A, Liebman J, Bakkar A et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria in Countries in Asia and the Pacific. *J Clin Neurol* 2020; 16: 480.
11. Seifi A, Lacci JV, Godoy DA. Incidence of brain death in the United States. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 195: 105885.
12. Greer DM, Shemie SD, Lewis A et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA* 2020; 324: 1078-97.
13. Brain death: a clinical overview | Journal of Intensive Care | Full Text. Accessed May 20, 2024. <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-022-00609-4>
14. Türk Nöroloji Derneği, Beyin Ölümü Tanı Kılavuzu. ResearchGate. Accessed May 21, 2024. https://www.researchgate.net/publication/303660514_Turk_Noroloji_Dernegi_Beyin_Olumu_Tani_Kilavuzu
15. resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/12/20221209-3.htm. Accessed May 21, 2024. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/12/20221209-3.htm>
16. Diagnosis of brain death. Accessed May 21, 2024. <https://medilib.ir/uptodate/show/4831>
17. Zeyneloğlu P, Bozbay S. Ancillary Tests. *Turk J Intensive Care* 2023; 21: 14-7.
18. Aboubakr M, Yousaf MIK, Weisbrod LJ, Alameda G. Brain Death Criteria (Archived). In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2024. Accessed May 22, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545144/>
19. Migdady I, Stephens RS, Price C, Geocadin RG, Whitman G, Cho SM. The use of apnea test and brain death determination in patients on extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 162: 867-7.
20. Esmaeilzadeh M, Dictus C, Kayvanpour E et al. One life ends, another begins: Management of a brain-dead pregnant mother-A systematic review-. *BMC Med* 2010; 8: 74.
21. Drost G, Absalom AR, Kuiper MA. Brain death/death by neurologic criteria determination: an update. *Curr Opin Anaesthesiol* 2022; 35: 570-6.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).