



KARDİYAK ARREST SONRASI SPONTAN DOLAŞIMI GERİ DÖNEN HASTALARDA HEDEFE YÖNELİK HİPOTERMİ UYGULAMASININ ETKİLERİ

EFFECTS OF TARGETED TEMPERATURE HYPOTHERMIA IN PATIENTS WHO RETURN SPONTANEOUS CIRCULATION AFTER CARDIAC ARREST

Savaş ALTINSOY¹, Fatma Kavak AKELMA¹, Sibel ÇATALCA¹, Mukaddes Tuğba ARSLAN¹, Derya ÖZKAN¹, M. Murat SAYIN¹, Jülüde ERGİL¹

[0000-0002-3588-7145](#), [0000-0003-3647-7516](#), [0000-0002-8899-1106](#), [0000-0003-2909-2116](#), [0000-0003-3479-6185](#), [0000-0002-4580-7866](#)

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Savaş Altınsoy E-mail: savasaltinsoy@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2020 Kabul Tarihi-Accepted: 30.03.2020 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 30.04.2020

Cite this article as: Altınsoy S, Akelma FK, Çatalca S, Arslan MT, Özkan D, Sayin MM, Ergil J. Kardiyak Arrest Sonrası Spontan Dolaşımı Geri Dönen Hastalarda Hedefe Yönelik Hipotermi Uygulamasının Etkileri J Cukurova Anesth Surg. 2020;3(1),1-12. Doi: 10.36516/jocass.2020.27

Öz

Amaç: Kardiyak arrest sıklıkla ölüm ile sonuçlanan bir tablodur. Bununla birlikte, arrest sonrası spontan dolaşımın geri dönen (SDGD) hastaların hastaneden taburculuk oranları oldukça düşüktür. Hedefe yönelik hipotermi (HYH) kardiyak arrest sonrası vücut sıcaklığının kontrollü bir şekilde sabit tutulduğu ve nörolojik açıdan iyi prognostik göstergelere sahip ol an bir uygulamadır. Bu çalışmada HYH uygulanan ve uygulanmayan hastaların 30 günlük mortalite oranlarını, mortalite öngörüsü sağladığı düşünülen hastalara ait hastalara ait nötrofil lenfosit oranı (NLO), laktat ve prokalsitonin (PCT) değerleri karşılaştırmak amaçlandı.

Materyal- Metod: Etik kurul onayı alındıktan sonra yoğun bakım ünitesinde kardiyak arrest tanısı ile yatan hastaların dosyaları tarandı. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, yatış zamanı, resüsitasyon süresi, tanı esnasındaki ritim tipi, eşlik eden hastalıklar, APACHE ve SOFA skorları, yoğun bakım ve hastane süreleri kayıt edildi. Serum PCT, laktat, laktat klirensi, Nötrofil, lenfosit, NLO ve beyaz küre değerleri SDGD anda (T1), 24. Saatte (T2), 48. Saatte (T3) ve 72. Saatte (T4) kayıt altına alındı.

Bulgular: Demografik özellikler bakımından (yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi) gruplar benzerdi. Resusitasyon süresi bakımından grup HYH grup N-HYH'den anlamlı olarak daha kısa idi. APACHE ve SOFA skorları kıyaslandığında grup HYH'de daha düşük bulundu. Gruplar arasında PCT düzeyleri bakımından sadece T1, T2 ve T3 zaman dilimlerinde, serum laktat, nötrofil ve lenfosit sayıları ise T2 zaman diliminde grup HYH'de daha düşük bulundu. Yaşayan ve yaşamayan hastalar kıyaslandığında yaşarlarda PCT, laktat ve NLO değerleri daha düşük olduğu görüldü.

Sonuçlar: Çalışmanın sonucunda ilk 30 günde HYH uygulanan daha fazla hastanın yaşadığı ile NLO, PCT ve laktat değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Uygun endikasyon ve protokol ile uygulanan HYH 30 günlük mortaliteyi azaltabilir ve bu uygulama esnasında prognostik öngörü için NLO, PCT ve laktat değerleri kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Hedefe yönelik hipotermi, nötrofil lenfosit oranı, laktat, laktat klirensi, prokalsitonin, mortalite

Abstract

Aim: Cardiac arrest is a condition that often results in death. However, the discharge rate of patients after return of spontaneous circulation (ROSC) is quite low. Targeted temperature hypothermia (TTM) is an application in which the body temperature is kept constant in a controlled manner after cardiac arrest and has good neurological prognostic indicators. In this study, it was aimed to compare the 30-day mortality rates of patients with and without TTM, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), lactate and procalcitonin (PCT) values of patients who are thought to provide predictions of mortality.

Material-Method: After obtaining the approval of the ethics committee, the files of the patients hospitalized in the intensive care unit with the diagnosis of cardiac arrest were scanned. Demographic features such as age, gender, hospitalization time, resuscitation time, rhythm type during diagnosis, comorbidities, APACHE and SOFA scores, intensive care and hospital times were recorded. Serum PCT, lactate, lactate clearance, Neutrophil, lymphocyte, NLR and white blood cell values were recorded at SDGD (T1), 24th hour (T2), 48th hour (T3) and 72nd hour (T4).

Results: The groups were similar in terms of demographic characteristics (age, gender and body mass index). In terms of resuscitation time, the group TTM was significantly shorter than the group N-TTM. When APACHE and SOFA scores were compared, the group was found lower in TTM. In terms of PCT levels between groups, only T1, T2 and T3 time intervals, serum lactate, neutrophil and lymphocyte counts were lower in group TTM in T2 timeframe. Comparing the living and non-living patients, PCT, lactate and NLR values were lower in the living.

Conclusion: As a result of the study, it was observed that more patients who underwent HYH in the first 30 days lived and that NLR, PCT and lactate values were lower. Applied with the appropriate indication and protocol, TTM can reduce the 30-day mortality and NLR, PCT and lactate values can be used for prognostic predictions during this application.

Keywords: Targeted temperature hypothermia, neutrophil lymphocyte ratio, lactate, lactate clearance, procalcitonin, mortality

Giriş

Kardiyak arrest sıklıkla ölüm ile sonuçlanan bir tablodur. Hastane içi ya da hastane dışı kardiyak arrest Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 350-750 bin arasında görülmektedir^{1,2}. Ancak kardiyak arrest sonrası spontan dolaşımın geri döndürebildiği (SDGD) hastaların hastaneden taburculuk oranlarının yaklaşık % 18 olduğu tahmin edilmektedir³. Bir yıllık ve üç yıllık sağ kalım oranları ise sırası ile % 6.6 ve % 5.2'dir⁴. Kardiyak arrest sonrası, başlangıç kardiyak ritminin tipi, yaş, komorbiditeler, kardiyopulmoner resüsitasyon süresi, kalitesi ve uygun adaylarda hedef sıcaklık yönetiminin uygulanması gibi çeşitli klinik faktörler prognostik öneme sahiptir^{5,6}.

Hedefe yönelik hipotermi (HYH) kardiyak arrest sonrası vücut sıcaklığının kontrollü bir şekilde sabit tutulmaya çalışıldığı ve iyi nörolojik prognostik göstergelere sahip olduğu kanıtlanmış bir uygulamadır. Farklı sıcaklık hedefleri uygulanabilmektedir^{7,8}.

Tüm bu etkenlerin yanı sıra günümüzde prognoz tayininde kullanılmak üzere birçok belirteç çalışılmıştır. Bunlardan İnterlökin-6 ve yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (CRP)⁹ dahil olmak üzere immün-enflamatuvar belirteçlerin yanı sıra serum nörona özgü enolaz konsantrasyonları¹⁰ ve S-100 proteini¹¹ gibi nöronal hasar belirteçleri spontan dolaşımın geri döndüren (SDGD) hastalarda prognoz açısından umut verici olmuştur. Her ne kadar bu tip belirtçelerin prognoz üzerindeki etkisi daha önce çalışılmış olsa da

gerek ulaşılabilirliği gerekse maliyeti açısından daha hızlı, ucuz ve kolay ulaşılabilir laboratuvar sonuçları üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu kapsamda en sık çalışılanlar NLO, laktat seviyesi ve CRP ile ilgili son dönemde birçok çalışma ortaya çıkmıştır ^{1,7}.

Bu çalışmada amaç HYH uygulanan ve uygulanmayan hastaların 30 günlük mortalite oranları, hastalara ait NLO, laktat ve PCT değerlerini karşılaştırmaktır.

Materyal metod

Lokal etik komite izni ve yazılı onamı (ref no 78/16, 23/12/2019) alındıktan sonra 2016-2019 yılları arasında yoğun bakım ünitesinde kardiyak arrest tanısı ile yatan hastaların dosyaları tarandı. Kardiyak arrest sonrası yapılan kardiyopulmoner resüsitasyonla spontan dolaşımı 60 dakikadan daha kısa sürede geri dönen hastaların kayıtları alındı. Hastalara ait yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler, yatış zamanı, resüsitasyon süresi, tanı esnasında ki ritim tipi, eşlik eden hastalıklar, APACHE ve SOFA skoru, yoğun bakım ve hastane süresi kaydedildi. Serum PCT, laktat, laktat klirensi, nötrofil, lenfosit ve NLO değerleri SDGD sonrası YBÜ'indeki ilk değer (T1), 24. saatte (T2), 48. saatte (T3) ve 72. saatte (T4) kayıt altına alındı.

Kardiyak arrest tanısı, başvuru anında yanıtızlık, tespit edilebilir nabız ve solunumun olmamasının kardiyak mekanik aktivite yokluğu olarak tanımlanan Utstein'in kriterlerine uygun olarak konuldu ¹. Hastane dışı kardiyak arrest olguları, ileri evre maligniteler,

bilinen enfeksiyonu olanlar veya antibiyotik tedavisi alanlar, 72 saatten önce ölenler ile 18 yaş altı ve 80 yaş üstü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca dosyalarına ulaşamayan ve/veya eksik bilgi içeren hastalar çalışma dışında bırakıldı. Tüm olgular hedefe yönelik hipotermi uygulanan (Grup HYH) ve uygulanmayan (Grup N-HYH) olarak ikiye ayrıldı. HYH uygulama protokolü literatüre uygun olarak tablo 1'e göre seçildi.

Tablo 1 Hedefe yönelik hipotermi uygulamasında hasta seçimi

Uygulanacak hastalar
<ul style="list-style-type: none">• 18-80 yaş arası bireyler• Kardiyak arrest sonrası normal ritim,• Spontan dolaşım sağlandıktan sonra GKS\leq8• Resüsitasyona kollaps geliştikten sonra 5-15 dk içinde başlamış olması• Resüsitasyon süresinin <60 dk• Hemodinamik stabilite (OAB >60 mmHg ve/veya SAB >90 mmHg)
Uygulanmayacak hastalar
<ul style="list-style-type: none">• <18 yaş• Hemodinamik instabilite (OAB<60mmHg ve/veya SAB<90mmHg)• Gebelik• Koagülopati, trombositopeni• Kontrolsüz aritmiler• Komayı açıklayacak başka durum (ilaç aşırı dozu, inme, status epileptikus)• Son dönem hastalık• Kardiyak arrest sonrası vücut ısısının <30 °C olması
OAB; Ortalama arter basıncı, SAB; Sistolik arter basıncı, GKS; Gloskow koma skoru

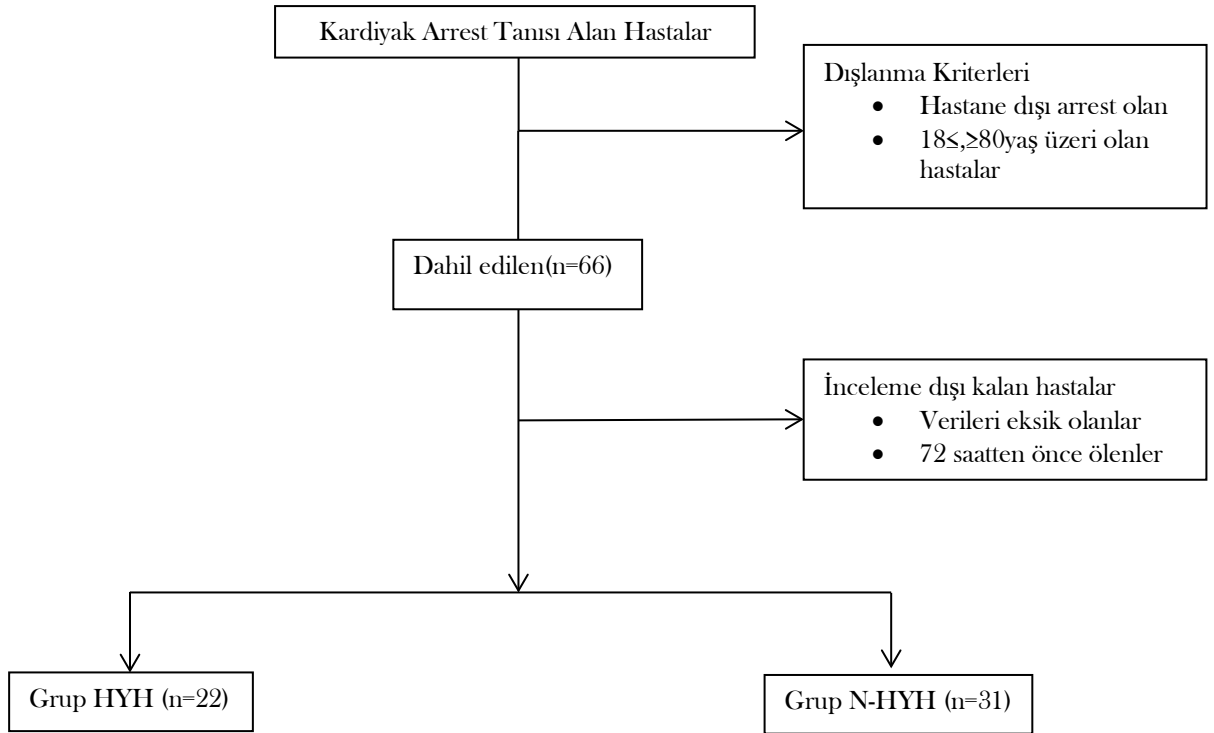
HYH protokolü

Yoğun bakım ünitemize alınan hastalara rutin tetkikleri alındıktan sonra özafagusa bir sıcaklık probu yerleştirildi ve HYH uygulanan tüm hastalara soğutma ve yeniden ısıtma işlemi eksternal soğutma sistemi (Arctic Sun Temperature Management System, Medivance, Louisville, CO) ile sağlandı. Tüm hipotermi uygulanan hastalara propofol 50-100 mcg/kg/dk ile remifentanil 0.5-1 mcg/kg/dk sedasyon amacı ile kullanıldı. Titremeyi önlemek için gerekli olduğunda rokuronyum 0.6 mg/kg dozunda kullanıldı. Hasta hedef sıcaklığı 34°C olacak şekilde ayarlandı. Bu sistem dışında ekstra soğutmak amacı ile herhangi bir yöntem kullanılmadı. Hafif hipotermi tedavisi 24 saat sürdürüldü. Ardından, aktif kontrollü yeniden ısıtma, eksternal soğutma sistemi kullanılarak

ardından, 0.5°C/s hızında başlatıldı. Hastanın sıcaklığı stabil olana kadar 36.5 sabit sıcaklıkta tutulmaya 48 saat devam edildi.

İstatistiksel metod

İstatistiksel analiz için SPSS 21.0 (Versiyon 22.0, SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Normalite açısından Shapiro-Wilk testi uygulandıktan sonra gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılması konusunda dağılımın normal olması halinde student t testi, dağılımın normal olmaması durumunda Mann- Whitey U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için Fisher'in kesin testi veya ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 1 Çalışma şeması

Bulgular

Kardiyak arrest tanısı alan yüz yirmi hasta dosyası incelenmiş ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 68 hasta çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Verileri eksik olanlar ile 72 saatten kısa sürede ölenler çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak 53 hasta analiz edildi.

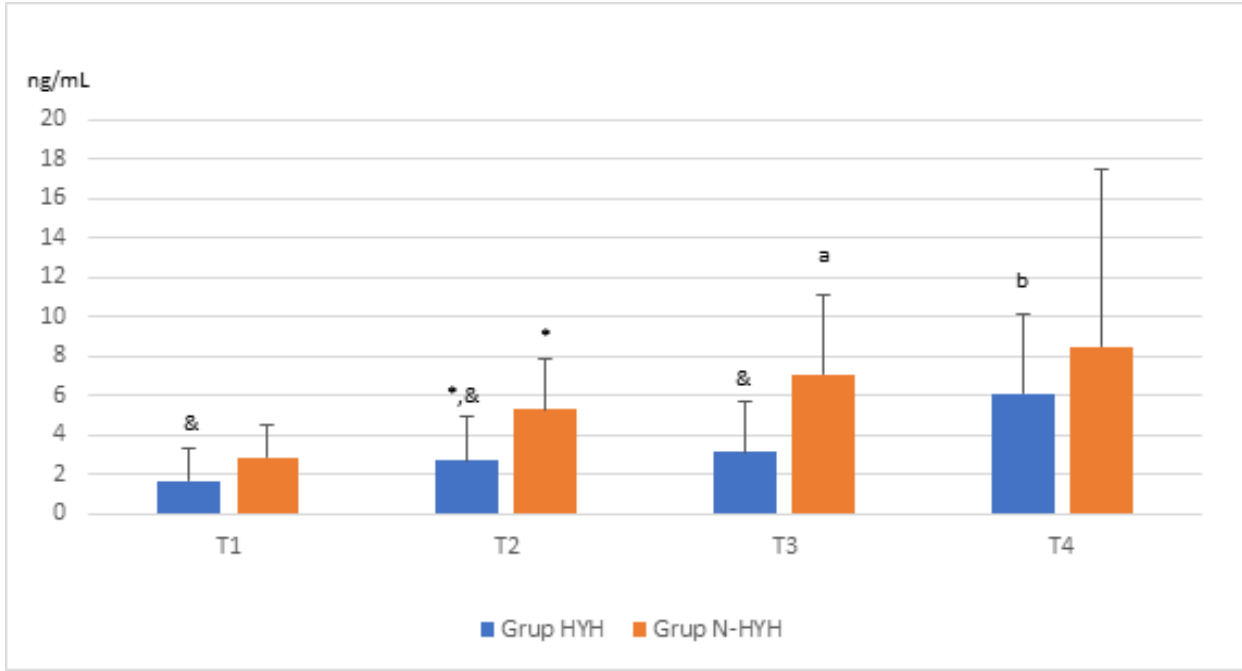
Demografik veriler (yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi), APACHE ve SOFA skorları, eşlik eden hastalıklar, başlangıç ritmi, resüsitasyon süresi, yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süresi tablo 1’de verilmiştir. Resusitasyon süresi

bakımından grup HYH, grup N-HYH’den anlamlı olarak daha kısa idi ($p<0.05$). APACHE skorları kıyaslandığında grup HYH’de daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2). Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar hastane içi kardiyak arrest olan vakalar olduğu için resüsitasyona kadar geçen süre benzer idi (Tablo 2). Yoğun bakım yatış süreleri bakımından her iki grup kıyaslandığında HYH grubunda daha kısa olduğu ($p<0.05$) fakat hastane yatış süreleri bakımından ise fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2 Demografik özellikler

	Grup HYH (n=22)	Grup N- HYH (n=31)	p
Yaş (yıl)	56 (41.5-60.75)	61 (51-64.75)	0.096
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	8 (36)	16 (51)	0.272
Erkek	14 (64)	25 (49)	
VKİ (m ² /kg)	28 (26-30)	27 (25.75-30)	0.671
Ek hastalık, n (%)			
KAH	13 (59)	23 (74)	0.181
Solunumsal	7 (31)	8 (26)	
Travma	2 (10)	0	
Aritmi n (%)			
Asistoli	16 (72)	15 (48)	0.76
VF	6 (18)	16 (52)	
Mortalite, n (%)			
Yaşayan	7 (31)	2 (6)	0.015*
Yaşamayan	15 (69)	29 (94)	
Resüsitasyon süresi (dak)	15 (10-30)	30 (25-35)	0.026*
APACHE	32.5 (30-37)	38 (35.5-40)	0.000*
SOFA	19 (15-18.75)	20.5 (14-21.5)	0.349
YBÜ kalış süresi (gün)	8 (6-14)	11 (9.25-15)	0.026*
Hastane kalış süresi (gün)	9 (6-14)	11 (9.25-15)	0.157

*HYH: Hedefe yönelik hipotermi, N-HYH: Non hedefe yönelik hipotermi, VF: ventriküler fibrilasyon, APACHE: akut fizyolojik skoru, SOFA: Sepsis ilişkili organ yetmezliği değerlendirilmesi, YBÜ: yoğun bakım ünitesi, VKİ: vücut kitle indeksi, KAH: koroner arter hastalığı, VF: ventriküler fibrilasyon, * $p<0.05$, kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak, değerler median (çeyrekler arası dağılım) olarak verilmiştir*



Şekil 2 PCT değerlerinin gruplara göre zaman içerisindeki dağılımı (HYH: Hedefe yönelik hipotermi, N-HYH: Non hedefe yönelik hipotermi, T1: Spontan dolaşım geri döndükten sonraki ilk değer, T2: 24. saat, T3: 48. saat, T4: 72. saat, *, her iki grupta da T1 ile T2 arasındaki fark, &; T1, T2 ve T3 zaman diliminde gruplar arası fark, a; grup N-HYH'de T2 ile T3 zaman dilimleri arasındaki fark, b; grup HYH'de T3 ile T4 arasındaki fark)

PCT düzeyleri bakımından sadece T1, T2 ve T3 zaman dilimlerinde grup HYH ve grup N-HYH arasında anlamlı fark bulundu (sırası ile $p=0.022$, $p<0.001$ ve $p<0.001$) (Şekil 2).

PCT değerinin zamansal değişimine bakıldığında ise grup HYH'de T2 ile T1 ve T4 ile T3 arasındaki fark anlamlı iken (sırasıyla $p=0.012$ ve $p<0.001$), grup N-HYH'de T2 ile T1 ve T3 ile T2 arasındaki fark anlamlıydı (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.015$) (Şekil 2). Tüm zaman dilimleri kıyaslandığında serum laktat düzeyi T2, T3 ve T4 zaman dilimlerinde grup HYH'de daha düşüktü (Tablo 3). Nötrofil sayıları T2, T3 ve T4'de lenfosit sayıları ise T2 zaman diliminde grup HYH'de daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4). Yaşayan ve

yaşamayan hastalar kıyaslandığında yaşanlarda PCT ve Laktat değerleri daha düşük olduğu görüldü (Tablo 5). Ayrıca yaşayan 7 hastada hem serum laktatının 7'nin altında hem de NLO oranının 4.5'un altında olduğu görüldü.

Tartışma

HYH uygulanan ve uygulanmayan hasta dosyaları retrospektif tarandığında ilk 30 gündeki mortalite oranının HYH uygulanmayan grupta daha fazla olduğu tespit edildi. Bu etkenler üzerinde literatür ile uyumlu HYH uygulamasının daha düşük NLO ve laktat değerlerine yol açtığı, bunun da prognozu belirlemede anlamlı olduğu görüldü.

Tablo 4. Gruplara göre N, L ve NLO değerleri

	Group HYH (n=22)	Group N- HYH (n=31)	p
T1			
Nötrofil, x10 ⁹ /L	16.2 (9.7-20.5)	18 (15-20.4)	0.233
Lenfosit, x10 ⁹ /L	2.45 (1.15-4.8)	3 (1.4-5)	0.928
NLO	5.5 (4.3-10.9)	7 (4.1-10.7)	0.437
T2			
Nötrofil, x10 ⁹ /L	7.1 (4.2-11.1)	13.2 (11-18.3)	0.000*
Lenfosit, x10 ⁹ /L	1.2 (0.82-2)	2.7 (1.7-3.2)	0.002*
NLO	4.7 (3.6-9.6)	5.8 (3.8-8.1)	0.279
T3			
Nötrofil, x10 ⁹ /L	12 (9.3-17.9)	18 (12.9-19)	0.001*
Lenfosit, x10 ⁹ /L	0.85 (0.45-1.5)	1 (0.8-1.8)	0.340
NLO	16.7 (9.4-24.7)	18.1 (10.5-22.5)	0.551
T4			
Nötrofil, x10 ⁹ /L	11.4 (7.1-15.7)	17 (14-19)	0.003*
Lenfosit, x10 ⁹ /L	0.75 (0.5-1.32)	1.1 (0.6-1.5)	0.126
NLO	10.9 (7.8-30)	14.2 (10.5-24.2)	0.515

HYH: Hedefe yönelik hipotermi, N-HYH: Non hedefe yönelik hipotermi, T1: Spontan dolaşım geri döndükten sonraki ilk değer, T2: 24. saat, T3: 48. saat, T4: 72. saat, NLO: nötrofil lenfosit oranı, N: nötrofil, L: lenfosit, a; Mann-Whitney U testi, *, p<0.05, değerler median (çeyrekler arası dağılım) olarak verilmiştir

Tablo 5. Mortaliteye göre PCT, NLO, laktat ve laktat klirilmesi

	Yaşayan (n=9)	Yaşamayan (n=44)	p
PCT (ng/mL)			
T1	0.28 (0.18-2.15)	3.2 (0.92-5.15)	0.015*
T2	1.3 (0.14-4.6)	3.1 (1.92-9.2)	0.032*
T3	0.94 (0.12-5.95)	4.4 (3.02-9.6)	0.013*
T4	2 (0.43-5.8)	4.05 (2.17-14.75)	0.027*
NLO			
T1	5.7 (3.78-10.47)	6.68 (4.25-10.71)	0.577
T2	4.2 (3.61-9.76)	5.86 (3.94-9)	0.286
T3	10.45 (6.31-22.07)	18.1 (10.4-22.5)	0.250
T4	19.6 (6.11-40)	11 (10.03-24.3)	0.954
Laktat (mmol/L)			
T1	7 (4.7-12.6)	7.5 (5.9-12.7)	0.537
T2	3.4 (1.5-4.7)	4.6 (3.77-5.67)	0.028*
T3	1.7 (1.2-3.05)	3 (1.92-4)	0.019*
T4	1.5 (1.1-2.15)	2.5 (2.1-3.85)	0.002*
Laktat klirilmesi (%)			
T1	65.15 (40.2-72.3)	30.5 (23.7-51.7)	0.009*
T2	20 (13.1-52.9)	27.8 (16-47.6)	0.767
T3	11.7 (8.3-32.5)	26.2 (15-37.1)	0.308
T4	55 (52.5-75)	55 (44-65.8)	0.288

T1: Spontan dolaşım geri döndükten sonraki ilk değer, T2: 24. saat, T3: 48. saat, T4: 72. saat, NLO: nötrofil lenfosit oranı, PCT; prokalsitonin, *, p<0.05, değerler median (çeyrekler arası dağılım) olarak verilmiştir

Kardiyak arrest sonrası ilk 48 saat içerisinde vücut sıcaklığı yükselme eğilimindedir. Bu yükselme özellikle beyin oksijen tüketimini etkiler ve her bir derecelik artışa istinaden yaklaşık %8 oranında artış görülür. Hipotermi ile beyin oksijen tüketimi %6-7 oranında azaltılabilir. Eş zamanlı olarak iskemik bölgelere oksijen sunumunu artırarak intrakraniyal basıncın düşmesi üzerine olumlu etki yaratır. HYH, nörolojik fonksiyonların korunması konusunda birçok çalışma ile etkinliği gösterilmiş bir uygulamadır¹². Özellikle 32-34 derece hedeflenen HT uygulanmasının nörolojik prognozu geliştirdiği gösterilmiştir². Diğer bir çalışmada da kollapsdan defibrilasyona kadar geçen sürenin uzamış olduğu hastalarda 32-34 derecede HYH'nin faydalı etkileri gösterilmiştir¹³. Hastanemizde uygulanan HYH protokolüne göre hedef sıcaklık 34 derece olacak şekildedir. HYH grubundaki tüm hastalara bu protokol doğrultusunda hipotermi uygulanmıştır. HYH uygulaması için endikasyonlar daha önce belirtilmiş ve uygun hasta tanımı yapılmıştır¹⁴. Güncel çalışmamızda da mevcut kriterlere göre uygun hastalara HT uygulaması yapılmıştır (Tablo 1). HYH uygulanan hastalar üzerinde yapılan birçok çalışmada gerek nörolojik prgnoz açısından gerekse mortalite açısından anlamlı katkısı olduğu belirtilmiştir. Okasaki ve ark.¹³ tarafından yapılan bir çalışmada HYH uygulanan ve uygulanmayan grup arasında ilk 30 günlük mortalite ve nörolojik prognoz açısından anlamlı fark olduğu belirtilmiştir. Biz de çalışmamızda HYH uygulanan hastaların mortalite oranlarını daha düşük bulduk. Bunun HYH uygulamasının yarattığı olumlu etkiden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Serum laktat konsantrasyonları kritik hastalarda sadece doku hipoksisi değil, aynı zamanda aerobik glikoliz ve laktat klirensi yansıtmaktadır¹⁵. Birçok gözlemsel çalışma, hastane dışı kardiyak arrest hastalarında serum laktat konsantrasyonunun, kardiyak arrest süresine ek olarak kullanılan vazopresörler, yüksek parsiyel arteriyel oksijen basıncı ve azalmış böbrek fonksiyonu gibi birçok faktörden etkilendiğini göstermiştir^{13,16,17}. Laktat seviyesindeki yükseklik hem mortalite hem de nörolojik morbidite ile ilişkilendirilmiştir^{18,19}. Yapılan bir çalışmada laktat seviyelerine (5<hafif, 5-10 orta, >10 ciddi) göre prognoz tayini yapılmıştır. Yüksek laktat seviyelerine sahip hastaların prognozlarının daha kötü olduğunu ve mortalitesinin daha yüksek olduğunu sonucuna varmışlardır². Başka bir çalışmada ise laktat seviyesi (7<hafif, 7-12 orta, >12 ciddi) olarak sınıflanmış ve benzer şekilde laktat seviyesinin yükselmesinin mortaliteyi artırdığı vurgulanmıştır¹³. Aynı çalışmada 32-34 derece ile yapılan HYH'nin her ne kadar hafif ve orta laktat yüksekliğinde 35-36 derece ile yapılan kıyasla fark yaratmadığı belirtilse de ciddi laktat yüksekliğinde 35-36 derece ile yapılan kıyasla daha iyi sonuçlara neden olduğu vurgulanmıştır¹³. Bu çalışmada da HYH grubundaki tüm hastalara benzer protokol doğrultusunda 32-34 derece hedeflenerek HYH yapıldı. Çalışmamızda her iki grupta da başlangıç laktat değerleri benzer olmakla beraber SDGD'den sonraki 24. saatteki değerler HYH grubunda daha düşük olarak bulundu. Bunun HYH'nin metabolizmayı yavaşlatması nedeniyle oksijen tüketiminde meydana getirdiği azalmadan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca

bu çalışmada her iki grupta benzer şekilde laktat seviyesi normalden yüksek olanlarda mortalitenin yüksek olduğunu görüldü. Arrest sonrası CPR'a kadar geçen sürenin laktat seviyesine olan etkisi bilinmektedir. Bu sürenin etkisini ortadan kaldırmak adına hastane dışı kardiyak arrest olgularını çalışma dışı bırakıldı. SDGD'den sonraki ilk değerler (T1) arasında fark olmaması da bu sürenin tüm hastane içi olgularda müdahale zamanının benzer olduğunu düşündürmektedir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), doğuştan gelen (nötrofiller) ve adaptif (lenfositler) bağışıklık yanıtları arasındaki dengeyi yansıttığına inanılan sistemik inflamasyonun bir belirtecidir⁸. NLO ve özellikle nötrofiller, iskemi ve reperfüzyonun neden olduğu yaralanmaların mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır ve kardiyovasküler hastalığı olanlarda olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir²⁰. Bu sebeple NLO oranı günümüzde birçok çalışmaya konu olmuştur. Özellikle koroner arter hastalıklarında yapılan çalışmalarda yüksek değerlerin mortalite ilişkisi belirtilmiştir^{21,22}. Birçok çalışmada farklı cut-off değerleri bildirilmiştir^{1,7,8,21}. Daha önce hastane içi kardiyak arrest olgularında yapılan bir çalışmada NLO için cut-off değer 4.5 olarak belirlenmiş ve üzerindeki değerlere sahip hastaların nörolojik prognoz açısından daha kötü sonuçlara sahip olduğu vurgulanmıştır¹. Aynı zamanda farklı sıcaklık değerleri hedeflenen HYH uygulanan hastalar kıyaslandığında birbirlerine üstünlüğü olmadığını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur²³. Literatürde HYH uygulamasının immün sistem üzerine etkisi ortaya koyulmuş ve nötrofil ve lenfosit sayılarında baskılanmaya yol

açtığı belirtilmiştir. Hatta uzamış hipotermi uygulamalarına bağlı olarak bu hastalarda sepsis dahil olmak üzere birçok enfeksiyona yatkınlık bu şekilde açıklanmıştır^{24,25}. Biz de literatür ile uyumlu olarak HYH uygulanan grupta nötrofil ve lenfosit değerlerini daha düşük olarak bulduk. Fakat NLO oranlarını her iki grupta benzer idi. Bu durumun HYH'e bağlı immün sistemin baskılanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Vücut ısısının artışı ile beraber bu baskı ortadan kalkmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında sıcaklık artışı ile lenfosit değerinde artış olduğu gösterilmiştir²⁶. Tüm bu sebeplerden dolayı lenfosit değerleri bakımından T3 ve T4 zaman dilimlerinde her iki grup arasında fark bulamamış olabiliriz. Ayrıca yaşayan hastalara baktığımız zaman NLO değerleri 4.5'un altında olan hasta sayısının daha fazla olduğu görüldü.

Serum PCT değerleri özellikle sepsis başta olmak üzere birçok klinik durumda yükselme eğilimindedir^{27,28}. PCT'nin sepsis te CRP'ye üstünlüğü ortaya koyulmuştur. PCT özellikle travma sonrasında yükseldiği bilinmektedir²⁹. Kardiyak arrest sonrası resüsitasyon bir bakıma travma etkisi yaratmaktadır. Güncel çalışmamızda her iki grup kıyaslandığında PCT değerleri HYH uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur. Bu durumunun her ne kadar 60 dakika ile sınırlamış olsak da iki grup arasındaki resüsitasyon süresindeki farktan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Uzamış HYH ile enfeksiyöz komplikasyonlar artma eğiliminde olsa da 24 saati aşmayan uygulamalarda bu artış gösterilmemiştir²⁵. Güncel çalışmamızda HYH uygulamasının 24 saat ile sınırlanmasından dolayı PCT değerinde

enfeksiyon lehine bir yükseliş görmediğimizi düşünmekteyiz. Ayrıca PCT, son dönemde yapılan çalışmalarda arrest sonrası (her ne kadar literatürde farklı değerler görülse de) iyi nörolojik pronoz öngörüsü ile ilişkilendirilmiş ve etkin bir parametre olduğu vurgulanmıştır^{30,31}. Krzych ve ark.³² tarafından yapılan bir çalışmada iyi prognoz gösteren hastalarda PCT seviyesi 1.587 ± 1.288 ng/mL, kötü prognoz gösterenlerde 4.287 ± 5.986 ng/mL olarak bulunmuştur. Bizde Krzych ve ark.'ın çalışması ile uyumlu olarak 0-24. saat aralığındaki PCT seviyesi, mortalite oranının daha düşük olduğu grup HYH'de 1.7 ± 1.97 ng/mL iken yüksek olan grup N-HYH'de ise 2.53 ± 1.61 ng/mL olarak bulundu. Ayrıca arrest sonrası T2 ve T3 zaman diliminde bakılan PCT değerleri her iki grupta da artış göstermektedir. Yapılan bir metanalizde 0-24 saat aralığında yükselmiş PCT değerlerinin artmış mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda artmış PCT seviyesinin hastaneden taburculuk açısından da kötü sonuçlara neden olduğu vurgulanmıştır³¹. Bu çalışmada da T2 ve T3 zaman dilimlerinde PCT değerleri bakımından her iki grup arasında fark bulundu. Aynı zamanda bazal değerlere göre kıyaslama yapıldığında ise HYH uygulanan grupta T2 zaman diliminde fark yok iken HYH uygulanmayan grupta fark vardı. Bunun HYH nedeniyle metabolizmada ki yavaşlamaya bağlı olarak SDGD hastalarda sekonder inflamasyonun baskılanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Literatür ile uyumlu olarak yaşayan hastaların PCT değerleri daha düşük olarak görüldü.

Özellikle retrospektif bir çalışma olması ve hasta sayısının göreceli olarak az

olması çalışmanın kısıtlılığı sayılabilir. Ayrıca hastaların daha önceki laboratuvar değerlerine ulaşamamış olmasından dolayı bazal değerlerinin bilinmemesi diğer bir kısıtlılıktır.

Sonuç

Sonuç olarak hastane içi kardiyak arrest olgularında HYH daha olumlu etki yaratmıştır. Yaşayan hasta sayısının diğer gruba göre yüksek olması ve yoğun bakım yatış süresinin daha kısa olması gerek yoğun bakımların etkili kullanılmasına gerekse maliyet üzerine olumlu avantajı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca tüm arrest olgularında PCT, NLO ve laktat seviyeleri HYH uygulaması ile düşmekte yaşayan hastalarda prognozun belirteci olarak kullanılabilir. Yüksek sayıda denekler içeren çalışmalar ile HYH'nin etkisi ve HYH alan hastalarda biyobelirteçlerin prognoz tayini için etkilerinin araştırması gereklidir.

Finansal destek: Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Patel VH, Vendittelli P, Garg R, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio: A prognostic tool in patients with in-hospital cardiac arrest. *World J Crit Care Med* 2019; 8(2): 9-17.
2. Cocchi MN, Saliccioli J, Yankama T, et al. Predicting Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Lactate, Need for Vasopressors, and Cytochrome c. *J Intensive Care Med* 2019; 885066619873315.

3. Nadkarni VM, Larkin GL, Peberdy MA, et al. First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006; 295(1): 50-7.
4. Booth CM, Boone RH, Tomlinson G, Detsky AS. Is this patient dead, vegetative, or severely neurologically impaired? Assessing outcome for comatose survivors of cardiac arrest. *JAMA* 2004; 291(7): 870-9.
5. Doshi P, Patel K, Banuelos R, et al. Effect of Therapeutic Hypothermia on Survival to Hospital Discharge in Out-of-hospital Cardiac Arrest Secondary to Nonshockable Rhythms. *Acad Emerg Med* 2016; 23(1): 14-20.
6. Garcia S, Drexel T, Bekwelem W, et al. Early Access to the Cardiac Catheterization Laboratory for Patients Resuscitated From Cardiac Arrest Due to a Shockable Rhythm: The Minnesota Resuscitation Consortium Twin Cities Unified Protocol. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(1).
7. Kim HJ, Park KN, Kim SH, et al. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological outcomes in patients undergoing targeted temperature management after cardiac arrest. *J Crit Care* 2018; 47: 227-31.
8. Weiser C, Schwameis M, Sterz F, et al. Mortality in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest based on automated blood cell count and neutrophil lymphocyte ratio at admission. *Resuscitation* 2017; 116: 49-55.
9. Samborska-Sablik A, Sablik Z, Gaszynski W. The role of the immuno-inflammatory response in patients after cardiac arrest. *Arch Med Sci* 2011; 7(4): 619-26.
10. Sulaj M, Saniova B, Drobna E, Schudichova J. Serum neuron specific enolase and malondialdehyde in patients after out-of-hospital cardiac arrest. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29(6-7): 807-10.
11. Hachimi-Idrissi S, Van der Auwera M, Schiettecatte J, Ebinger G, Michotte Y, Huyghens L. S-100 protein as early predictor of regaining consciousness after out of hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2002; 53(3): 251-7.
12. Chen H, Wu F, Yang P, Shao J, Chen Q, Zheng R. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 2019; 23(1): 396.
13. Okazaki T, Hifumi T, Kawakita K, Kuroda Y, Japanese Association for Acute Medicine out-of-hospital cardiac arrest r. Targeted temperature management guided by the severity of hyperlactatemia for out-of-hospital cardiac arrest patients: a post hoc analysis of a nationwide, multicenter prospective registry. *Ann Intensive Care* 2019; 9(1): 127.
14. Açıklın A GM, Acehan S, Sebe A. Terapötik Hipotermi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2011; 20(1): 20-35.
15. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014; 371(24): 2309-19.
16. Dell'Anna AM, Sandroni C, Lamanna I, et al. Prognostic implications of blood lactate concentrations after cardiac arrest: a retrospective study. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 101.
17. Mullner M, Sterz F, Domanovits H, Behringer W, Binder M, Laggner AN. The association between blood lactate concentration on admission, duration of cardiac arrest, and functional neurological recovery in patients resuscitated from ventricular fibrillation. *Intensive Care Med* 1997; 23(11): 1138-43.
18. Bellomo R, Martensson J, Eastwood GM. Metabolic and electrolyte disturbance after cardiac arrest: How to deal with it. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2015; 29(4): 471-84.
19. Orban JC, Novain M, Cattet F, et al. Association of serum lactate with outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with therapeutic hypothermia. *PLoS One* 2017; 12(3): e0173239.
20. Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, Rennert G. Neutrophil to lymphocyte ratio and risk of a first episode of stroke in patients with atrial fibrillation: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2015; 13(11): 1971-9.
21. Sawant AC, Adhikari P, Narra SR, Srivatsa SS, Mills PK, Srivatsa SS. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts short- and long-term mortality following revascularization therapy for ST elevation myocardial infarction. *Cardiol J* 2014; 21(5): 500-8.
22. Avci A, Elnur A, Goksel A, et al. The relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and calcific aortic stenosis. *Echocardiography* 2014; 31(9): 1031-5.
23. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369(23): 2197-206.
24. Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, Kremer PH, van der Worp HB. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42(2): 231-42.
25. Demirgan S, Erkalp K, Sevdı MS, Türkay M, Totoz T, Özalp A, Alagöl A, Togay A. Retrospective evaluation of the effect of therapeutic hypothermia application on infectious complications. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital* 2015; 49(2): 122-30.
26. Çetin N, Çetin E, Küçük O. Isı Stresine (35oC) Maruz Bırakılan Bildircinlarda Rasyona İlave Edilen Magnezyumun Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi. *Erciyes Üniv Vet Fak Derg* 2006; 3(1): 15-20.
27. Choi JJ, McCarthy MW. Novel applications for serum procalcitonin testing in clinical

- practice. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18(1): 27-34.
28. Taylor R, Jones A, Kelly S, Simpson M, Mabey J. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection. *Cureus* 2017; 9(4): e1148.
29. AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, et al. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review. *Crit Care* 2019; 23(1): 390.
30. Isenschmid C, Kalt J, Gamp M, et al. Routine blood markers from different biological pathways improve early risk stratification in cardiac arrest patients: Results from the prospective, observational COMMUNICATE study. *Resuscitation* 2018; 130: 138-45.
31. Shin H, Kim JG, Kim W, et al. Procalcitonin as a prognostic marker for outcomes in post-cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2019; 138: 160-7.
32. Krzych LJ, Golab K, Pstras J, Knapik P. Predicting outcome after cardiac arrest with serum S-100B protein and procalcitonin: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34(12): 846-8.