

Changes in Blood Gases in Hypothermia and Respiratory Treatment Goals: Alpha-STAT and pH-STAT Approaches

Hipotermide Kan Gazlarında Gözlenen Değişiklikler Ve Solunumsal Tedavi Hedefleri: Alfa-STAT Ve pH-STAT Yaklaşımları

Tuğba Cimilli Öztürk¹, Fatma Sarı Doğan¹, Ebru Ünal Akoğlu¹

ABSTRACT

In Emergency Medicine practice, hypothermia cases are generally seen with environmental accidents related to cold injuries. The body temperatures of the cases differ and the ultimate goal in treatment is to reach normal body temperature. Therapeutic Hypothermia, or "Targeted Temperature Management", is a neuroprotective treatment method that is thought to increase neurological functions and survival rate after cardiac arrest. Although the target values and duration of therapy after cardiac arrest have not been clarified, it is known that better neurological outcome is observed compared to those who received standard therapy in the first hours. Therefore, it will be inevitable to apply "Targeted Temperature Management" more widely in emergency services in the coming days. Interpretation of changes in blood gases observed in patients with hypothermia and respiratory therapy strategies that should be applied to carry out cellular physiological processes in a normal course are important problems that have been discussed for many years and there is still no consensus. In this review, physiological processes occurring in the human body in hypothermia and their reflections on blood gases are evaluated and at the same time, 'Alpha-Stat' and pH-Stat' respiratory treatment strategies, which have completely opposite goals are discussed.

Keywords: Hypothermia, blood gases, alpha stat, pH stat, targeted temprature management

ÖZ

Acil Tıp pratiğinde hipotermi vakaları genellikle soğuk ile ilişkili çevresel kazalar ile birlikte görülür. Vakaların vücut ısıları farklılık gösterir ve tedavide nihai hedef normal vücut sıcaklığına ulaşmaktır. Terapötik hipotermi veya daha çok kabul gören ismi ile 'Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi' ise kardiyak arrest sonrası nörolojik fonksiyonlarda ve hayatta kalma oranında artış sağlayabildiği düşünülen nöroprotektif bir tedavi yöntemidir. Kardiyak arrest sonrası her ne kadar hedef değerler ve uygulama süresi netlik kazanmamış olsa da ilk saatlerde uygulanmaya başlayan hastalarda standart tedavi uygulananlara göre daha iyi nörolojik sonlanımın gözlendiği bilinmektedir. Dolayısıyla önümüzdeki günlerde acil servislerde 'Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi'nin daha yaygın uygulanması kaçınılmaz olacaktır. Hipotermi uygulanan hastalarda kan gazlarında gözlenen değişikliklerin yorumlanması ve hücresel fizyolojik süreçleri normal seyrinde yürütmek için uygulanması gereken solunumsal tedavi stratejileri ise uzun yıllardır tartışılmaya devam eden ve üzerinde bir konsensüse varılamamış önemli sorunlardır. Bu derlemede, hipotermide insan vücudunda ortaya çıkan fizyolojik süreçler ve bunun kan gazlarına olan yansımaları değerlendirilmiş ve aynı zamanda bu hasta grubunda uygulanan ve birbirine tamamen zıt hedefleri olan 'Alfa-Stat' ve pH-Stat' solunumsal tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hipotermi, alfa-stat, pH-stat, kan gazı, hedeflenmiş sıcaklık yönetimi

Gönderim: 19 Aralık 2020

Kabul: 26 Aralık 2020

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul/ Türkiye.

Sorumlu Yazar: Tuğba Cimilli Öztürk MD **Adres:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul/ Türkiye

Phone: +90532 5140485 **e-mail:** tcimilliozturk@gmail.com

Atıf için/Cited as: Öztürk TC, Doğan FS, Akoğlu EÜ. *Hipotermide Kan Gazlarında Gözlenen Değişiklikler Ve Solunumsal Tedavi Hedefleri: Alfa-STAT Ve pH-STAT Yaklaşımları*. Anatolian J Emerg Med 2020;3(4); 135-139.

Hipotermi Tanımı

Hipotermi, vücut iç sıcaklığının 35°C'nin altında olması olarak tanımlanmaktadır. Vücut iç sıcaklığının ölçülebildiği koşullarda sıcaklığa göre evreleme birçok kaynaktaki; hafif hipotermi: 32-35°C, orta derecede hipotermi: 28-32°C ve ağır hipotermi: <28°C olarak tanımlanmaktadır. 20-24°C'nin altındaki değerler ise bariz hipotermi olarak kabul edilmektedir. Hafif hipotermide kişi uyanıktır ancak bilinç değişikliği gözlenebilir. Titreme vardır ancak kişi öz bakımını sağlayamaz. Orta derecede hipotermide; bilinç etkilenmiştir, titreme olabilir de olmayabilir de. Ağır hipotermide; bilinç kaybolmuştur, titreme gözlenmez. 20-24 °C'lerin altında ise koma tablosu görülür (1,2,3).

Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi

'Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi' kardiyak arrest sonrası nörolojik fonksiyonlarda ve hayatta kalma oranında artış sağlayabildiği düşünülen nöroprotektif bir tedavi yöntemidir. Optimal fonksiyonel ve nörolojik sonucu sağlamak için spontan dolaşımın dönüşünden sonra komutlara uymayan tüm hastalar için hedeflenen sıcaklık yönetiminin hızlı bir şekilde başlatılması gerekliliği yüksek kanıt değerine sahip öneriyle güncel resusitasyon kılavuzlarında yerini almıştır (4,5). Hem hastane içi ve hem de hastane dışı kardiyak arrestlerde mevcut verilere göre en az 24 saat 32-36°C'lik hipotermi uygulaması önerilmektedir. Kardiyak arrest sonrası bakımın dışında hem erişkinlerde hem de çocuklarda kardiyak by-pass cerrahisi sırasında ve sonrasında ve diğer konjenital kalp hastalıklarının cerrahilerinde ve yenidoğanlarda farklı klinik durumlarda hali hazırda uygulanan bir tedavidir (6,7). Travmatik ve travmatik olmayan serebrovasküler iskemik olaylarda da nöroprotektif etkileri için çalışmalar yapılmaktadır (8).

Hipotermide insan vücudunda gözlenen fizyolojik

yanıtlar

İnsan vücudunda hücrelerin normal işlevlerini sürdürebilmesi için iç sıcaklığın 37±0.5°C'de stabil tutulması gereklidir. İnsan vücudu, çevresel koşullara tepki olarak ısı kaybını ve kazancını düzenlemek için otonom mekanizmalar kullanarak bu sıcaklığı mümkün olduğunca korur. Ancak insan vücudunun soğuk çevre koşullarına yanıt verme konusunda sınırlı fizyolojik kapasitesi vardır. Bu nedenle, giyim ve barınma gibi davranışsal adaptasyonlar, hipotermiye karşı savunmada kritik öneme sahiptir. Isı dengesinin ana kontrol merkezi hipotalamustur. Hipotalamus, merkezi ve çevresel termal reseptörlerden soğuk stresi yönünde uyarı alınca tiroid, katekolamin ve adrenal aktivite uyarılır, titreme başlar ve ısı üretimi artar. Sempatik uyarı ile vazokonstriksiyon soğumanın en yüksek olduğu periferik dokulara kan akışını azaltılır ve ısı kaybı en aza indirilir. Vücut ısısının düşmeye başlamasıyla doku metabolizması azalır ve nöronal aktivite inhibe olmaya başlar

(1,3,9). Başlangıçta, cildin soğumasına tepki olarak vücut titreme ile ısı üretir ve metabolizmayı, ventilasyonu ve kalp debisini artırmaya çalışır. Nörolojik fonksiyon, 35°C'lik iç sıcaklığın üzerinde iken bile azalmaya başlar. İç sıcaklık 32°C'ye ulaştığında, metabolizma, ventilasyon ve kalp debisi azalmaya başlar. Titreme, iç sıcaklık düşmeye devam ettikçe etkisini kaybeder ve nihayetinde durur. Hipotermide başlangıçta solunum uyarılır. Ardından ilerleyen dakikalarda solunum hacminde azalma gözlenir. Sıcaklık 8°C düştüğünde CO₂ üretimi yaklaşık olarak %50 azalır. Ciddi ağır hipotermide solunum kontrolü kaybolur. Respiratuvar asidoz ile birlikte CO₂ retansiyonu görülür (1,9).

Kan Gazı Analizi

Kan gazı (KG), arteriyel veya venöz kandaki parsiyel oksijen basıncını (PaO₂), parsiyel karbondioksit basıncını (PaCO₂), asit-baz dengesini (pH), oksihemoglobin doygunluğunu (SaO₂) ve bikarbonat (HCO₃) konsantrasyonunu ölçen bir laboratuvar testidir. Kan gazı analizinin standardizasyonu için teknik detaylar önemlidir. Alınan numunenin laboratuvara taşınması sırasında buz aküsü kullanılması ve olabildiğince hızlı nakledilmesi istenmekteydi. Bu uygulamanın platelet ve lökositlerin O₂'yi kullanmalarını en aza indireceği düşünülmektedir. Aksi halde PaO₂ olduğundan daha düşük gözükülebilir. Bu durum özellikle lökositoz ve trombositoz hastalarında göz önünde bulundurulmalıdır. Farklı bir görüş de pvc enjektörlerin soğuğa maruz kalmaları sonucunda geçirgenliklerinin artacağı ve olası gaz kaçaklarından dolayı da olduğundan fazla PaCO₂ ve olduğundan daha az PaO₂ ile düşük pH tespit edilebileceği yönündedir. Bu nedenle soğuk transfer yerine 15 içerisinde transfer artık daha çok önerilmektedir. Enjektör içerisinde kalan hava kabarcıkları ve enjektörün fazlaca sallanması da değerler üzerine etki edebilecek diğer bir nedenlerdir. Solunan havada CO₂ neredeyse sıfır olduğu için PaCO₂ transfer sırasındaki oluşabilecek difüzyon ile ilgili sorunlardan PaO₂'ye göre daha az etkilenecektir (10,11,12).

Laboratuvar sonucu olarak kan gazı analizlerinde O₂ ve CO₂ 'parsiyel basınç' olarak bildirilir. İngiliz kimyager William Henry tarafından 19. yüzyılın başlarında formüle edilen, su ile emilen gazların miktarı ile ilgili gaz yasasına göre yani bilindik ismi ile 'Henry Yasası'na göre; sabit bir sıcaklıkta, belirli bir sıvı hacmi ve türünde çözünen belirli bir gazın miktarı, o sıvı ile denge halindeki gazın kısmi basıncı ile doğru orantılıdır. Esasen kan gazı analizi cihazlarının temel çalışma prensipleri bu gaz yasası üzerine kurulmuştur. Ancak sıcaklık düştükçe bu gazların kanda ve diğer sıvılarda çözünürlüklerinin artması ve dolayısıyla da vücuttaki total miktarları ile olan ilişkilerinde değişikliklerin olacağı kaçınılmazdır. Genelde ölçüm yöntemlerinin ve çıkan sonuçların komplike hale gelmesi de bundan dolayıdır (13,14).

Otomatize cihazlar analiz öncesinde örneği yeniden 37°C'ye ısıtır. Teorik olarak numunenin ısı düşüşünde pH artarken PaCO₂ ve PaO₂ düşer. Hipotermi durumları için de tersi geçerli olacaktır. Bununla ilgili bazı oranlar da bildirilmiştir ve modern cihazlar istendiği takdirde 37°C'deki değerler ile hastanın kendi vücut sıcaklığındaki değerleri de hesaplayıp verebilecek kapasiteye ulaşmıştır. Vücut ısısında her 1°C'lik düşüşte PaO₂ 5mmHg, PaCO₂ 2mmHg düşer, pH ise 0.012 artar. Düzeltilememiş değerlerle hastalar hipokarbik, hipoksik ve alkelemik görülür. Hipotermide ise tam tersine, arteriyel PaCO₂ her 1°C artış için PaCO₂ %4.6 artar (13). Hastalar düzeltilmemiş değerlerle hiperkarbik hiperoksik ve asidemik bulunacaktır.

Isıyla beraber önemli denecek farklı parsiyel basınç ölçümlerinin gözlenmiş olması gerçekte sıcaklık düzeltmeli sonuçlarla mı hastayı değerlendirmeli yoksa hastanın vücut sıcaklığına göre düzeltilmiş değerlerle mi hasta yönetilmeli tartışmasını ortaya çıkarmıştır. Teknik olarak biyokimya camiasının genel olarak 37°C'de standardize edilen sonuçların klinisyenlere sunulması yönünde fikir birliğinde oldukları söylenebilir. Bunun nedenleri ise şöyle sıralanmaktadır: Birincisi kan gazı analizi yorumlama kılavuzlarının ve algoritmaların mevcut 37°C'deki standart sonuçlara göre hazırlanmış olmasıdır. İkinci önemli neden ise klinisyenlerin hastanın gerçek vücut sıcaklığını her defasında laboratuvara doğru bir şekilde bildirebilmesinin güçlüğü ve transfer sırasında da olası sorunlardan kaynaklanabilecek ısı farklılıklarının görülebileceğidir. Bunların yanında yine düzeltilmiş değerlerin bildirildiği raporlarda kaç derece için geçerli olduğu bilgisinin gözden kaçabilme ihtimali ve hastanın vücut ısısının doğru ölçülmemesi ihtimalleri de düzeltilmeden sonuç verilmesinin yani 37°C de ölçülen sonuçların raporlandırılmasının daha doğru olacağını desteklemektedir. Sonuç olarak biyokimya otoriteleri, çok özel durumlarda tüm sorumluluk klinisyende olmak koşuluyla ve özel olarak laboratuvara bildirim yapıldığı takdirde sonuçların ısıya göre düzenlenmesini önermektedirler (11,14-17).

Hipotermide Solunumsal Tedavi Yönetimi

Kan Gazı ölçümlerinin sadece numunenin ısısındaki farklılıklardan kaynaklanacağını söylemek insan vücudundaki kompleks metabolik süreçler ve kompanseman mekanizmaları göz önünde bulundurulduğunda ne derece doğrudur? Hipotermi karşısında vücutta gözlenen fizyolojik yanıtların kan gazlarına yansması komplike bir durumdur. Üzerinde halen bir konsensusa varılamayan önemli noktalardan biri budur. Yani hipotermide vücudun metabolik hızındaki düşmeye bağlı CO₂ üretme hızındaki artışı 37°C'deki normal kabul edilen değerlere çekmeye çalışmalı mıyız yoksa ısıya göre düzeltilmemiş kan gazı değerlerine göre mi hastayı izlemeliyiz? Bu durumda vücudun normal fizyolojik kompanseman mekanizmalarına müdahale etmiş olur

muyuz? Benzer sorunlar en uygun O₂ ve pH değerlerini belirlemek için de geçerlidir. Hatta O₂'de durum biraz daha karışıktır. Metabolik hızdaki azalmaya bağlı O₂ kullanımının azalmasının yanında hemoglobinin O₂'ye bağlanma afinitesi de vücut ısısından etkilenir. Oksihemoglobin eğrisinde sola doğru kayma gözlenir. Teorik olarak hipotermide dokulara daha az oksijen dağılımı söz konusudur. Hipotermide ise O₂ tüketimi artar (2,3).

Bu önemli sorular kazara olan hipotermilerden ziyade terapötik hipotermi uygulanan ve belli bir süre belli bir sıcaklık altında tutulmak istenen hastalarda asit-baz dengesini sağlamaya çalışan klinisyenler tarafından tartışılmaktadır. Literatürde halen 'hipotez' statüsünde olan neredeyse birbirine zıt iki görüşün 'Alfa-Stat ve pH-Stat' savunulduğu kaynaklar mevcuttur (18). Ancak halen bir konsensusa varılamadığını da belirtmekte fayda vardır.

Alfa-Stat Hipotezi

Alfa-Stat yaklaşımında homeostazın, hastanın vücut ısısına göre düzeltilmemiş sonuçları 37°C'deki değerler hedeflenerek gerekirse mekanik cihazlar ile sağlanması gerektiğini savunulmaktadır. Buradaki "Alfa", protein molekülleri arasında protonlanmış histidin kalıntılarının toplam imidazolüne oranıdır. Histidin, proteinlerin biyosentezinde kullanılan bir α-amino asittir. Bir α-amino grubu, bir karboksilik asit grubu ve bir imidazol yan zinciri içerir. Alfa-Stat yaklaşımına göre 37 °C'de ve 6.8'lik hücre içi pH'da, alfa yaklaşık olarak 0.55'tir ve bu değer intrasellüler enzimatik süreçler için optimal düzeydir. Bu değerlerin hedeflenmesinin daha fizyolojik olacağı düşünülmektedir (20,21).

Bu görüşe göre, hastanın ventilasyonu PaCO₂ 40mmHg, pH, 7.40, PaO₂ 60mmHg'yı yakalayacak şekilde ayarlanmalıdır. Aslında, alfa-stat yönetimi kullanıldığında, PaCO₂ azalır (ve çözünürlük artar); dolayısıyla 7.40 pH ve 40mmHg arteriyel PaCO₂ (37°C'de ölçülmüştür) olan hipotermik bir hasta gerçekte daha düşük bir PaCO₂'ye sahip olacaktır (yaklaşık 32mmHg) ve bu azalmış serebral kan akışı ile birlikte göreceli bir solunum alkalozu olarak ortaya çıkacaktır görüşü savunulmaktadır. Yani eğer değerler düzeltilmiş olsaydı düşük bulunacak olan PaCO₂ göz önünde bulundurulduğunda bu yaklaşıma göre dolaylı olarak daha yüksek PaCO₂ değerlerine ulaşmak hedeflenmektedir. Alfa-stat yönetiminin savunucuları hipotermi sırasında alkaliye eğilimin olduğu, bunun serebral oto-regülasyonun devam etmesine izin verdiğini ve hücresel transmembran pH gradyanlarının ve protein fonksiyonlarının böylelikle korunacağını düşünmektedirler. Ancak aksi görüşte olanlar, yüksek PaCO₂ hedefinin serebral vazodilatasyona yol açabileceği ve bu yöntemin sadece serebral perfüzyon düşmesine eğilimi olan hastalarda tedaviyi yönlendirmede seçilmesinin daha uygun olabileceğini savunmaktadır (21,22).

pH-Stat Hipotezi

pH-Stat hipotezine göre yani vücut ısısına göre düzeltilmiş kan gazı değerleri ile hasta değerlendirilecek olursa hipotermi hastasında pH'nın düşük olduğunu ve PaCO₂ ve O₂'nin yükseldiğini göreceğiz. Dolayısıyla pH-Stat yaklaşımını benimseyen görüşe göre düşük PaCO₂ değerleri hedeflenmelidir. pH-Stat yönetiminin yani hastanın gerçek sıcaklığında 40 mm Hg'lik bir PaCO₂ basıncını ve 7.40'lık pH'ı hedefleyen yaklaşımın savunucuları ortaya çıkan daha yüksek CO₂'nin serebral vazodilatasyona ve daha hızlı ve daha homojen soğutmayı sağlayabileceğini iddia etmektedirler. Ayrıca, bu yöntemle göre uygulanacak olan asidotik protokolünün, oksijen disosiyasyon eğrisinde hipotermik hastalarda olan sola kaymayı dengeleyerek oksijenin hemoglobinden ayrılmasını kolaylaştırabileceğini öne sürerler (Bohr Etkisi: Hemoglobinin oksijen bağlama afinitesi, asidite ve karbondioksit konsantrasyonu ile ters orantılıdır). Aksi görüşte olanlar ise düşük PaCO₂ ile arteriyel vazokonstriksiyona sebep olunarak beyine giden kan akımının düşme ve dolayısıyla intraserebral basınçta azalma olabileceğini iddia etmektedirler. Bundan dolayı yöntemin sadece intrakraniyal basınç artışı eğilimi olan hastalar için daha uygun olabileceğini savunmaktadırlar (21,22,23).

Alfa-Stat mı pH-Stat mı?

Literatürde bu iki yöntemin karşılaştırıldığı düşünüldüğünden daha az sayıda çalışma mevcuttur ve farklı sonuçlar gözlenmiştir. Priestley ve ark. ve Li ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları iki ayrı hayvan çalışmasında derin hipotermi uygulananlarda pH-Stat yaklaşımının nörolojik sonlanım açısından daha iyi olduğunu göstermiştir. Ancak hafif hipotermide Li ve ark. alfa-Stat'ın daha iyi olduğunu belirtmektedir (24,25). İnsan çalışmaları genellikle kardiyovasküler cerrahi sırasında ve sonrasında çocuk ve erişkinlerde hipotermi yapılan hastalarda yapılmıştır. Literatürde pH-Stat yaklaşımının daha iyi olduğu yönünde sonuçların yoğunlaştığını görsek de Alfa-Stat yönteminin daha iyi olduğunu bildiren çalışmaların az olduğunu söylemek mümkün değildir (26,27,28). Bildiğimiz kadarıyla yöntemleri karşılaştıran bir meta analiz bulunmamakla birlikte Abdul Aziz ve ark. konu ile ilgili on altı çalışmayı incelediklerini ve bu çalışmalara çocuklarda pH-Stat yönteminin daha uygun olabileceği erişkinlerde ise Alfa-Stat yaklaşımı ile daha iyi sonuçlar alınabileceği yorumunu yapmışlardır (19).

Kardiyak arrest sonrası hangi stratejinin daha iyi olacağını araştıran çalışmalar daha da kısıtlıdır. Voicu ve ark. yirmi bir vakalık hastane dışı kardiyak arrest vakasında iki yöntemi karşılaştırdıklarında Alfa-Stat'ın daha iyi olduğunu göstermişler (29). Konu ile ilgili belki de en kapsamlı ve yakın zamanlı çalışmalardan biri 2018 yılında Jakkular ve ark.'ın kardiyak arrest sonrası 36 saat hipotermi uygulanan 123 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmadır. İki yöntemi, yani

düşük CO₂ ve yüksek CO₂ yaklaşımını karşılaştırdıkları randomize kontrollü çalışmada nöron spesifik enolaz değerleri ve nörolojik iyi sonlanım karşılaştırmışlar. İki grup arasında belirgin bir fark gözlemediklerini bildirmişlerdir (30).

Sonuç

'Hedeflenmiş Sıcaklık Yönetimi' Türkiye'deki sağlık sisteminde acil servislerin misyonu göz önünde bulundurulduğunda önümüzdeki yıllarda Acil Tıp Hekimleri'nin daha hakim olmalarını gerektirecek bir tedavi yöntemi olacaktır. Bu tedaviyi uygularken seçilecek solunumsal tedavi yönetimi için literatürde halen bir fikir birliği olmadığı görülmektedir. Araştırma sonuçlarının oldukça değişken olduğu bu konu için hangi tedavi yöntemini kullanmanın daha doğru olacağı önerisini yapmak mevcut verilerle mümkün değildir. Daha güçlü kanıtlar sunulana kadar hemen her koşulda olduğu gibi hasta özelinde karar vermek en doğru strateji olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek Beyanı: Yazarlar finansal destek bildirmemiştir.

Yazarların Katkısı: TCO, literatür araştırma, makalenin yazılması ve hazırlanması; FSD, literature tarama, edisyon; EUA, literature tarama, yazım dili kontrolü

Etik Beyan: Yazarlar araştırma ve yayın etiğine uyduklarını beyan ederler.

Kaynaklar:

1. Dow J, Giesbrecht GG, Danzl DF, et al. Wilderness Medical Society Clinical Practice guidelines for the out-of-hospital evaluation and treatment of accidental hypothermia: 2019 update. Wilderness & environmental medicine. 2019;30(4):47-69.
2. Paddock MT. Cold Injuries. In:Tintinalli JEEd. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8th ed. New York, NY:McGraw-Hill;2016:1353-1357.
3. Zafren K, Danzl DF. Frostbite and non-freezing cold injuries. In: Walls RM ed. Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practise. 9th ed. Philadelphia, PA:Elsevier, Inc;2018:1735-1742.
4. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2020;142:366-468.
5. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm. New England Journal of Medicine. 2019;12;381(24):2327-37.
6. Algarni KD, Yanagawa B, Rao V, et al. Profound hypothermia compared with moderate hypothermia in repair of acute type A aortic dissection. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2014;148(6):2888-94.

7. Moler FW, Silverstein FS, Holubkov R, et al. Therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest in children. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):318-29.
8. Kurisu K, Kim JY, You J, et al. Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection in Acute Neurological Disease. *Curr Med Chem*. 2019;26(29):5430-5455. doi:10.2174/0929867326666190506124836
9. Brown D. Hypothermia. In: Tintinalli JE ed. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 8th ed. New York, NY:McGraw-Hill;2016:1357-1365.
10. Severinghaus JW. The invention and development of blood gas analysis apparatus. *Anesthesiology*. 2002;97(1):253-6.
11. Shapiro BA. Temperature correction of blood gas values. *Respiratory Care Clinics of North America*. 1995;1(1):69-76.
12. Mohammadhoseini E, Safavi E, Seifi S, et al. Effect of sample storage temperature and time delay on blood gases, bicarbonate and pH in human arterial blood samples. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2015;17(3).
13. Theodore AC, Manaker S, Hollingsworth H. Arterial blood gases. In: UpToDate 2018. UpToDate, Waltham (MA). <https://www.uptodate.com/contents/arterial-blood-gases#H6> adresinden 17.01.2021 tarihinde erişilmiştir.
14. Bacher A. Effects of body temperature on blood gases. *Intensive care medicine*. 2005;31(1):24-7.
15. Andritsch RF, Muravchick S, Gold MI. Temperature Correction of Arterial Blood-Gas Parameters. A Comparative Review of Methodology. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 1981;55(3):311-6.
16. Severinghaus JW, Astrup P, Murray JF. Blood gas analysis and critical care medicine. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(4):114-22.
17. Ashwood ER, Kost G, Kenny M. Temperature correction of blood-gas and pH measurements. *Clinical chemistry*. 1983; 29(11):1877-85.
18. Higgins, Chris. "Temperature correction of blood gas and pH measurement-an unresolved controversy." <https://acute-care-testing.org/en/articles/temperature-correction-of-blood-gas-and-ph-measurement--an-unresolved-controversy> adresinden 17.01.2021 tarihinde erişilmiştir.
19. Abdul Aziz KA, Meduoye A. Is pH-stat or alpha-stat the best technique to follow in patients undergoing deep hypothermic circulatory arrest? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2010;10(2):271-82.
20. Reeves RB. An imidazole alphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: Tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Respiration Physiology*. 1972;14(1-2):219-236.
21. Duebener LF, Hagino I, Sakamoto T, et al. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral microcirculation: alpha-stat versus pH-stat. *Circulation*. 2002;106(12-suppl-1):I-103.
22. Jacobsen CF, Leonis J, Linderstrøm-Lang K, et al. The pH-stat and its use in biochemistry. *Methods of Biochemical Analysis*. 1957;4:171-210.
23. Alston TA. Blood gases and pH during hypothermia: the "-stats". *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42,4: 73-80.
24. Priestley MA, Golden JA, O'Hara IB, et al. Comparison of neurologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest with alpha-stat and pH-stat cardiopulmonary bypass in newborn pigs. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001;121(2):336-43.
25. Li ZJ, Yin XM, Ye J. Effects of pH management during deep hypothermic bypass on cerebral oxygenation: alpha-stat versus pH-stat. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE A*. 2004;5(10):1290-7.
26. Kollmar R, Georgiadis D, Schwab S. Alpha-stat versus pH-stat guided ventilation in patients with large ischemic stroke treated by hypothermia. *Neurocritical care*. 2009;10(2):173-80.
27. Eastwood GM, Suzuki S, Lluich C, et al. A pilot assessment of alpha-stat vs pH-stat arterial blood gas analysis after cardiac arrest. *Journal of critical care*. 2015;30(1):138-144. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2014.09.022>.
28. Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ, et al. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;121(2):374-83.
29. Voicu S, Deye N, Malissin I, et al. Influence of α -stat and pH-stat blood gas management strategies on cerebral blood flow and oxygenation in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest: a crossover study. *Critical care medicine*. 2014;42(8):1849-61.
30. Jakkula P, Reinikainen M, Hästbacka J, et al. Targeting two different levels of both arterial carbon dioxide and arterial oxygen after cardiac arrest and resuscitation: a randomised pilot trial. *Intensive care medicine*. 2018;44(12):2112-21-44.