

HEDEFE YÖNELİK SICAKLIK YÖNETİMİYLE İYİLEŞTİRİLMİŞ SONUÇLAR (HSY): POST-KARDİYAK ARREST HASTALARDA KLİNİK ÖNEMİ

Cem ERDOĞAN, Deniz KIZILASLAN, Burcu TUNAY, Pelin KARAASLAN, Yunus Oktay ATALAY, Hüseyin ÖZ

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

Yazarların ORCID Kimlikleri: C.E. [0000-0002-5715-8138](https://orcid.org/0000-0002-5715-8138); D.K. [0000-0001-6587-8103](https://orcid.org/0000-0001-6587-8103); B.T. [0000-0002-0383-7792](https://orcid.org/0000-0002-0383-7792); P.K. [0000-0002-5273-1871](https://orcid.org/0000-0002-5273-1871); Y.O.A. [0000-0001-9928-9956](https://orcid.org/0000-0001-9928-9956); H.Ö. [0000-0003-2342-1214](https://orcid.org/0000-0003-2342-1214)

ÖZET

Amaç

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ve kardiyak arrest sonrası bakımdaki gelişmelere rağmen, hastane içi ve hastane dışı kardiyak arrest hastalarının sağ kalımı sırasıyla %15 ve %22 oranlarıyla hala düşüktür. Hedefe yönelik sıcaklık yönetiminin (TTM), hastane içinde veya dışında kardiyak arrest yaşayan hastaların nörolojik sonuçlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu retrospektif çalışmada, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) tarafından 2019 yılında en iyi TTM protokolü seçilen TTM protokolümüzün etkinliğini analiz etmeyi ve konvansiyonel ile mekanik TTM tekniklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya, başarılı bir resüsitasyondan sonraki ilk 6 saat içinde yoğun bakım ünitesine (YBÜ) kabul edilen erişkin hastalar dahil edilmiştir. Ocak 2013'ten Aralık 2017'ye kadar olan veriler hasta kayıtlarından toplandı. 18 yaşından küçük ve hipotermi süresi sonuna kadar hayatta kalamayan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Sıcaklık yönetiminin etkinliği için geleneksel TTM grubu (KH) ve TMS makine grubu karşılaştırıldı.

Bulgular

Dört yıllık bir süre boyunca, 1343 KPR sonrası hasta yoğun bakımda takip edildi. Bu 1343 hastanın %20,5'ine TTM tedavisi uygulandı. TTM hastalarının %62,04'ü (170) taburcu olup; %37,9'u (104) hayatını kaybederken; TTM tedavisi almayan hastaların sadece %27,44'ü (293) taburcu olabilmıştır. TTM hastalarının toplam sağ kalım oranları (KH ve TMS makine grubu) TTM uygulanmayan hastalara göre sırasıyla %62,04 ve %27,44 daha yüksekti ($p<0,05$). TMS makine grubu, KH grubundan (%66,4) daha iyi sağ kalım oranlarına sahipti. Ayrıca vücut sıcaklık değerlerinde dalgalanmalar TMS grubunda KH grubuna göre daha az gözlemlendi.

Sonuç

Kullanılan yöntemden bağımsız olarak başarılı bir KPR sonrası uygulanan TTM, sonuç üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Önemli olan minimum dalgalanmalarla hedef sıcaklığı

korumaktır. Standart bir protokol olmamasına rağmen, protokole dayalı bir TTM, kardiyak arrest sonrası hastalar için yararlı olabilir. Gelecekteki çalışmalar, TTM için en uygun protokolün geliştirilmesine yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Kardiyak arrest, sıcaklık, yoğun bakım

ABSTRACT

Objective

Despite advances in cardiopulmonary resuscitation (CPR) and post-cardiac arrest care, the survival of patients with in-hospital and out-of-hospital cardiac arrests are still low with the rates of 15% and 22%, respectively. Targeted temperature management (TTM) has been shown to improve neurologic outcome of patients who had either in or out-of-hospital cardiac arrests. In this retrospective study we aimed to analyze the effectiveness of our TTM protocol – chosen as the best TTM protocol by European Society of Intensive Medicine (ESICM) in 2019 and to compare conventional and mechanical TTM techniques.

Method

This retrospective study included adult post-CPR patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) in the first 6 hours after a successful resuscitation. Data from January 2013 to December 2017 were collected from patients' records. Patients younger than 18 years old and who could not survive till the end of hypothermia period were excluded. Conventional TTM group and TMS machine group were compared for the effectivity of temperature management.

Results

Over a 4-year period, 1343 post-CPR patients were followed up in ICU. Among these 1343 patients 20.5% were applied TTM treatment. While 62.04% (170) of TTM patients were discharged and 37.9% (104) have died; only 27.44% (293) of the patients who did not receive TTM treatment were discharged. Total survival rates of TTM patients (CH and TMS machine groups) were higher than the patients who were not applied TTM with the rate of 62.04% and 27.44% respectively ($p<0.05$). TMS machine group

had better survival rates than CH group (66.4%). Also fluctuations of body temperature values were observed less in TMS group than CH Group.

Conclusion

TTM with no importance about the method being used, has a positive impact on outcome after a successful CPR. The important thing is maintaining the target temperature with minimal fluctuations. Although there is not a standard protocol, a protocol driven TTM may be useful for post cardiac arrest patients. Future studies may help improving an optimal protocol for TTM.

Keywords: Cardiac Arrest, temperature, intensive care unit

GİRİŞ

Kardiyak arrest ve ani kardiyak ölüm, ABD ve Avrupa'da 500.000'in üzerinde insidans ile dünya çapında bir epidemidir. Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) ve kardiyak arrest sonrası bakım sürecindeki gelişmelere rağmen, hastane içi ve hastane dışı kardiyak arrestli hastalarda sağkalım oranları sırasıyla %15-22 olup hala düşüktür.⁽¹⁻⁴⁾ Spontan dolaşımın başarılı şekilde geri döndürülmesinden sonra görülen çoğu ölüm nörolojik hasara bağlı olmasına rağmen, yaşayan çoğu hastada da çeşitli nörolojik defisitler gelişebilmektedir.⁽⁵⁾ Bu sebeple nörolojik sistemin korunması önem arz etmekte olup gelişebilecek sonuçları da olumlu etkilemektedir.⁽⁶⁾ Tiyopental, kalsiyum kanal blokerlerin kullanımı ile beyin fonksiyonlarının korunması gibi bazı girişimler denenmekle birlikte bunların herhangi bir nörolojik iyileşme göstermediği görülmüştür. Terapötik hipotermi olarak da bilinen hedefe yönelik sıcaklık yönetimi (HYSY)'nin, hastane içi ve hastane dışı kardiyak arrest vakalarında nörolojik iyileşmeyi arttırdığı gösterilmiştir.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi mortaliteyi ve nörolojik defisitleri azaltmak için; 2005, 2010 ve 2015 yıllarında ileri yaşam desteği kılavuzlarında da önerilmiştir.⁽¹¹⁻¹³⁾ 2021 klavuzunda HYSY için, spontan dolaşımın sağlandığı koma hastalarından en az 72 saat boyunca 32°C ile 37°C arasında bir vücut sıcaklığının hedeflenmesi ve ateş yüksekliğinden (>37°C) kaçınılması önerilmektedir.⁽¹⁴⁾ Şu anki klinik uygulamalarda çeşitli sıcaklık değerleri hedeflenmektedir. Bazı klinik araştırmalarda 12-24 saat süre ile 32-34°C arasında vücut sıcaklığı protokolü hedeflenirken, bazı araştırmalarda ise 24 saatliğine 36°C vücut sıcaklığı hedeflenmektedir.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Bu protokollerin arasında 32°C ile 36°C arasındaki vücut sıcaklığı değerlerinden birinin herhangi birine üstünlüğü bulunmamıştır. Klinik pratikte sadece farklı hedef sıcaklıklar değil, HYSY'nin soğutma yöntemleri de kurumdan kuruma farklılık gösterebilmektedir; ve kurumların çoğunun kendi resmi protokolleri vardır. Bu retrospektif çalışmada 2019 yılında ESICM tarafından en iyi HYSY protokolü seçilen HYSY protokolümüzün (<https://www.esicm-old.org/ttm/public/uploads/documents/11/11-Turkey-Medipol.pdf>) etkinliğini analiz etmeyi ve HYSY kullanılmayan hastalar ile karşılaştırmayı amaçladık.

ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE HASTA POPÜLASYONU

Bu çalışma için etik onay (11.01.2019/45 no.lu etik kurul) İstanbul

Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından sağlanmıştır. Bu retrospektif çalışmaya başarılı resüsitasyon ardından ilk 6 saatte yoğun bakım ünitemize kabul edilen erişkin post-KPR hastalar dahil edildi. Ocak 2013'ten Aralık 2017'ye kadar olan veriler hasta kayıtlarından toplandı. 18 yaşından küçük ve hipotermi protokolü tamamlanmadan eksitus olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hipotermi Protokolü

Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi protokolünü konvansiyonel veya Arctic Sun cihazı ile uyguladık (HYSY cihazı). Protokol, vücut sıcaklığı 33°C üzerinde olan tüm hastalara uygulanmaya başlandı. Hedef vücut sıcaklığı 33°C olarak belirlenerek 6 saat içerisinde bu dereceye ulaşıldı. İlk olarak hastalara iki saat süreyle intravenöz (iv) +4°C serum fizyolojik 20-30 ml/kg hız ile verildi. Bu süre zarfında konvansiyonel hasta grubundaki hastaların nemli giysileri buz küpleri ile kaplanarak vücut üzerine yerleştirildi. İkinci grup hastalarda ise salin infüzyonu ile soğutma yapılırken, HYSY yüzey soğutma yöntemi HYSY cihazı ile başlandı. (HYSY mekanik grup). Bu soğutma her iki bacağı ve toraksa üç adet ped konularak yapıldı. Her iki teknikte de hedef vücut sıcaklığı 33°C olarak belirlenip ilk 6 saat içerisinde ulaşıldı. Bütün hastalar propofol (1 mg kg-1 bolus, 5 - 20 µg kg min-1 infüzyon) ve remifentanil (0.05 - 0.1 µg kg min-1 infüzyon) ile hedef Richmond Sedasyon- Ajitasyon skalası 4-5 düzeyinde olacak şekilde sedatize edildi. Titreme olması durumunda petidin (20-30 mg iv) uygulandı. Petidine cevap alınmaması durumunda MgSO₄ infüzyonu (hedef düzey: 2.4-4.8 mg dL-1) başlandı. Bradikardi gelişmesi durumunda vücut sıcaklığı 0.5°C artırıldı. Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi tüm hastalarda 24 saat süresince uygulandı. 24 saat sonunda hastalar saatlik 0.25°C ısıtıldı. Isıtılma periyodunda hedef sıcaklık 36.5°C olarak belirlendi. Hastaların bilinçsiz olması durumunda vücut sıcaklığı 72 saat korundu. 37°C üzerinde vücut sıcaklığı olan hastalara parasetamol uygulandı (1g iv/ 4 saate bir, max 4 g/ 24 saat). Karaciğer enzimlerinin yüksek olması durumunda NSAID iv uygulanması göz önünde bulunduruldu. (EK 1)

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows programı için SPSS 18.0 (IBM, Armonk, New York, USA) kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (minimum ve maksimum) ve frekans (%) olarak sunuldu. İki bağımsız grubun karşılaştırılması için bağımsız T-test kullanıldı. Bu iki grubun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek için varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek için ki-kare testi ve Fisher test kullanıldı.

BULGULAR

4 yıllık bir süre içinde, KPR sonrası 1343 hasta (%39.4 [529] kadın ve %60.6 [814] erkek) yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edildi. Bu süre zarfında %75.6 (927) hasta hayatını kaybederken, %24.4 (416) hasta taburcu edildi. Yoğun bakım ünitesine başvuran hastaların dağılımı (Tablo 1) de görülmektedir.

Tablo 1. Servis başvurularına göre post-KPR hastaların dağılımı

	Servis	Sıklık	Yüzde
Valid	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	989	73.6
	Kardiyoloji	178	13.3
	İç Hastalıkları	18	1.3
	Kardiyovasküler- Göğüs Cerrahisi	6	0.4
	Göğüs Hastalıkları	5	0.4
	Genel Cerrahi	11	0.8
	Onkoloji	61	4.6
	Kulak Burun Boğaz	13	1.0
	Nöroşirurji	5	0.4
	Gastroenteroloji	8	0.6
	Hematoloji	14	1.0
	Nöroloji 1&2	4	0.3
	Enfeksiyon Hastalıkları	1	0.1
	Ortopedi ve Travmatoloji	2	0.1
	Transplantasyon	5	0.4
	Diğer	23	1.7
Total	1343	100.0	

1343 hasta içerisinde %79.5 (1069) hastaya HYSY uygulanmazken %20.5 (274) hastaya HYSY uygulandı.

Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi uygulanan hastaların %62.04'ü (170) taburcu olup %37.9'u (104) hayatını kaybederken; HYSY ile tedavi edilmeyen hastaların sadece %27.44'ü (293) taburcu edildi ve bunların %72.56'sı (776) öldü (Tablo 2).

Tablo 2. Taburculuk: Eksitus oranları

	Total	Eksitus	Taburcu	Taburcu-Eksitus (p)
HYSY uygulananlar	274	104 (37.96 %)	170 (62.04 %)	
Mekanik Grup	172	56 (33.6 %)	116 (66.4 %)	*<0.001
Konvansiyonel Grup	102	48 (47.05 %)	54 (52.95 %)	*<0.001
HYSY uygulanmayanlar	1069	776 (72.56 %)	293 (27.44 %)	

*p<0.001

HYSY: Hedefe Yönelik Sıcaklık Yönetimi

Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi hastalarının (Konvansiyonel ve HYSY mekanik grupları) toplam sağ kalım oranları HYSY uygulanmayan hastalara göre sırasıyla %62.04 ve %27.44 oranında daha yüksekti (p<0.05). Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi mekanik grubu, konvansiyonel gruba göre daha iyi hayatta kalma oranlarına sahipti (%66.4). Ayrıca vücut ısısı değerlerindeki dalgalanmalar HYSY mekanik grubunda konvansiyonel gruba göre daha az gözlemlendi.

Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi mekanik grubunda ve konvansiyonel grubunda hedef sıcaklığa ulaşma süresi sırasıyla 4-6 saat ve 4-8 saat olmuştur. Bu süre zarfında HYSY mekanik grubunda 32-34°C arasında ufak dalgalanmalar görüldü. Konvansiyonel gruptaki sıcaklık dalgalanmaları ise 31-35°C arasında görüldü. Mekanik grup ve konvansiyonel grubun her ikisinde de vücut sıcaklığı en az 24 saat süre ile sabit kaldı. Tekrar ısıtma evresinde her iki grupta da hastaların vücut sıcaklıkları 13-16 saatte 36.5°C ulaştı.

TARTIŞMA

Mevcut retrospektif çalışmamızda, başarılı KPR sonrasında HYSY protokolümüzün sağ kalım üzerindeki etkinliğini değerlendirdik. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, konvansiyonel veya mekanik HYSY ile HYSY uygulama protokolümüzün, HYSY protokolü uygulanmayan hastalara kıyasla daha yüksek sağ kalım oranlarına sahip olduğu gözlenmektedir.

Hedefe yönelik sıcaklık yönetimi protokolleri kurumdan kuruma farklılık gösterdiği gibi, soğutma yöntemleri de farklı olabilmektedir. Bazı kurumlar buz paketleri, soğutma başlığı, soğuk intravenöz sıvı infüzyonu veya eksternal soğutma cihazlarını tercih ederken, kimileri bu yöntemlerin kombinasyonlarının kullanımını tercih etmektedir.⁽¹⁷⁻²¹⁾ Bununla birlikte soğuk serum fizyolojik infüzyonu hastane öncesi ortamda halen en çok tercih edilen yöntemlerdendir.⁽²²⁾ Soğuk salin infüzyonunun kardiyak arrest sonrası hastaların merkezi sıcaklığını düşürmedeki etkinliğini bildiren bazı çalışmalar vardır. Kim ve arkadaşları 4°C salin infüzyonunun güvenli ve efektif olduğunu belirtirken, Bernard ve arkadaşları buz gibi soğuk intravenöz sıvının hızlı infüzyonu ile merkezi sıcaklıkta etkili bir düşüş gösterdiğini belirtmektedir.^(23,24) Çalışmamızda HYSY protokolüne her iki grupta da soğutulmuş intravenöz sıvı infüzyonu ile başlandı; ancak mekanik HYSY grubunda yüzey soğutma cihazı ile HYSY'ye devam edildi. Mekanik grupta konvansiyonel gruba göre daha düşük mortalite oranları ve daha az sıcaklık dalgalanmaları olduğunu bulduk. Bu fark, konvansiyonel grupta soğutma infüzyon cihazı kullanmamış olmamızdan kaynaklanıyor olabilir. Çünkü termostatik kontrollü cihazlar, hastalarda ciddi komplikasyonlara sebep olabilecek sıcaklık dalgalanmalarını en aza indirerek daha iyi sıcaklık regülasyonu sağlayabilir. Bununla birlikte, daha iyi indüksiyon ve idame tedaviye rağmen Deye ve arkadaşları, fanlar, ev yapımı bir çadır ve buz paketleri kullanmak gibi temel harici soğutma yöntemleri ile karşılaştırıldığında endovasküler soğutmanın sonuç açısından üstün olmadığını göstermişlerdir.⁽²⁵⁾

Literatürde aynı zamanda yüzey ile endovasküler cihazları karşılaştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Intravasküler ve yüzey soğutmayı karşılaştıran bir çalışmada, Tomte ve ark. her iki grupta da hedeflenen sıcaklığa ulaşma açısından ne zaman ne de nörolojik sonuçların farklı olmadığını gösterdi.⁽²⁶⁾ Jun ve ark. ayrıca HYSY’de intravasküler soğutma cihazları ile yüzey soğutma cihazları arasındaki prognostik farkı karşılaştırdı ve bu gruplar arasında taburculuğa kadar hayatta kalma ve iyi nörolojik sonuçlar açısından anlamlı bir fark olmadığı sonucuna vardı.⁽²⁷⁾

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar ise Haugk ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdi. Çalışmalarında, Artric Sun’ın 33°C hedef sıcaklığa hızla ulaşmada, hedef sıcaklığı 24 saat korumada ve hastaları yeniden ısıtmada etkili olduğunu göstermişlerdir.⁽²⁹⁾ Kanıtlar, nörolojik sonucu iyileştirmek için kardiyak arrest sonrası HYSY’yi kullanmayı desteklediğinden, farklı teknoloji, maliyet ve invaziv indüksiyon, bakım ve yeniden ısıtma sıcaklığı için değişik yöntemler kullanılabilir. Bu farklı yöntemler nörolojik sonuçlar açısından anlamlı farklılık göstermediği için HYSY’de geleneksel soğutma yöntemleri yerine yüksek maliyetli ve invaziv teknolojiye ihtiyaç duyulmayabilir.⁽²⁸⁾ Konvansiyonel grup ile karşılaştırıldığında HYSY mekanik grubunda daha iyi mortalite oranları bulmamıza rağmen, konvansiyonel grupla da HYSY tedavisi almayan hasta grubu karşılaştırıldığında daha iyi sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Her şeyden önce, doğası gereği retrospektif bir analizdir, bu nedenle önceden var olan veriler hatalı analizlere yol açabilir. Bazı veriler gözden kaçmış veya kaydedilmemiş olabilir. Nedenselliği belirleyemiyoruz, sadece ilişkilendiriyoruz.

Özetle, kullanılan yöntemin hiçbir önemi olmadan HYSY, başarılı bir KPR sonrası sonucu olumlu yönde etkiler. Önemli olan, hedef sıcaklığı minimum dalgalanmalarla korumaktır. Standart bir protokol olmamasına rağmen, kardiyak arrest sonrası hastalar için protokol odaklı bir HYSY faydalı olabilir. Gelecekteki çalışmalar, HYSY için optimal bir protokolün geliştirilmesine yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:e38., Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May;26(4):337-44. doi:10.1016/j.tcm.2015.10.002.
2. Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May;26(4):337-44. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.002
3. Chan PS, McNally B, Tang F, et al. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation.* 2014; 130:1876–82,
4. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2012; 367:1912–20.
5. 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. *J Am Med Assoc* 2004;291:870–9.
6. Mitrani RD, Myerburg RJ. Editorial Commentary: The cold facts: Role of therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May;26(4):345-7.
7. Norman S. Abramson, M.D., Peter Safar, M.D., Katherine M. Detre, M.D., Dr. P.H., Sheryl F. Kelsey, Ph.D., at all. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *Brain resuscitation clinical trial I study group.* *N Engl J Med* 1986;314(7):397–403.
8. Norman S. Abramson, M.D., Kim Sutton Tyrrell, Dr.P.H., Peter Safar, M.D., Katherine M. Detre, M.D., Dr.P.H., Sheryl F. Kelsey, at all. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *Brain resuscitation clinical trial II study group.* *N Engl J Med* 1991;324(18):1225–31.
9. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264(24):31717.
10. Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA; American Heart Association’s Get With the Guidelines–Resuscitation Investigators. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA.* 2016 Oct 4;316(13):1375-1382.
11. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Medicine Part, 7.5: Postresuscitation Support. *Circulation* 2005; 112: IV-84–IV-88.
12. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: postcardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768–786.
13. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015 Oct;95:202-22. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.
14. Nolan JP, Sandrio C, Böttiger B, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care, *Resuscitation* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.012>
15. Post-resuscitation care Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2): S465-82. doi: 10.1161/CIR.0000000000000262.
16. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for

- neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD004128.
17. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369:2197-2206.
 18. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*. 2002; 346(8):557-563. [PubMed: 11856794].
 19. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation*. 2005; 64(2):187-192. [PubMed: 15680528].
 20. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53(7):900-907. [PubMed: 19496762]
 21. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2002; 346(8):549-556. [PubMed:11856793]
 22. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012; 40(3):747-753. [PubMed: 22020244]
 23. Eleonora Tommasi, Chiara Lazzeri, Pasquale Bernardo, Andrea Sori, Marco Chiostrì, Gian F. Gensini and Serafina Valente. Cooling techniques in mild hypothermia after cardiac arrest. *J Cardiovasc Med* 2017, 18:459-466.
 24. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007; 115:3064-3070.
 25. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012; 40:747-753.
 26. N Deye, A Cariou, P Girardie, N Pichon, B Megarbane, P Midez et al. Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest A Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2015;132:182-193. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805
 27. Tømte Ø, Drægni T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011; 39: 443-449.
 28. Jun GS, Kim JG, Choi HY, et al. A comparison of intravascular and surface cooling devices for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30): e16549. doi:10.1097/MD.00000000000016549.
 29. Ki Hong Kim, Sang Do Shin, Kyoung Jun Song, Young Sun Ro, Yu Jin Kim, Ki Jeong Hong, Joo Jeong, Jeong Ho Park, Tae Han Kima, So Yeon Kong. Cooling methods of targeted temperature management and neurological recovery after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide multicenter multi-level analysis. *Resuscitation* 125 (2018) 56-65.
 30. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, et al. Feasibility and efficacy of a new noninvasive surface cooling device in postresuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007; 75:76-81.

EK 1

YOĞUN BAKIM HEDEFE YÖNELİK SICAKLIK YÖNETİMİ PROTOKOLÜ

Kabul Kriterleri

Arrest Ritmi:

- VF
- VT
- NEA
- Asistoli
- CPR süresi < 6 saat
- Yaş > 18
- SKB > 80 mmHg (Kardiyak destek ile)
- GKS < 8

Nörolojik Değerlendirme

- Pupil Refleksi
- Kornea Refleksi
- Spontan solunum çabası
- GKS E: M: V:

Kardiyak Arrest Tedavisi

- PCA
- GpIIb/IIIa
- ASA
- IABP

HİPOTERMİ SÜRECİ

Hastanın ilk ölçülen vücut ısısı*:

Hipotermi başlangıç zamanı:

Hipotermi süresi:

Normotermi başlangıç zamanı:

Normotermiye erişim zamanı:

Normotermi süresi:

Dışlama Kriterleri

- Vücut ısısı < 30 °C
- Aktif kanama
- Konjenital koagülopati
- Hipoglisemi
- Gebelik
- Demans
- Stroke

Kardiyak Arrest İle İlgili Bilgiler

CPR başlangıç zamanı:

SDGD zamanı:

- Sağlık personeli dışı CPR
- CPR uygulanmamış

İlk Tanı

- STEMI
- NSTEMI

* Hastanın ölçülen vücut ısısı > 34 °C ise

+4°C'lik NaCl infüze ediniz:

< 50 kg.....1000 ml

51-80 kg.....1500 ml

> 80 kg.....2000 ml

I. HİPOTERMİ ÖNCESİ HAZIRLIK

- i) Mekanik ventilasyon ayarlarını yapınız.....
(Hedef PCO_2 aralığı 34 – 38 mmHg olacak şekilde)
- ii) Üriner kateter yerleştiriniz.....
- iii) Özofageal ısı probu yerleştiriniz.....
- iv) Arteriyel kateter yerleştiriniz.....
- v) Santral venöz kateter yerleştiriniz.....
(6 saatte bir CVP monitörizasyonu yapınız)
- vi) Soğutma pedlerini yerleştiriniz.....

II. SEDASYON ve KAS GEVŞEMESİ

- Propofol 1 mg/kg bolusu takiben 5 – 20 µg/kg/dk infüzyon başlayınız.
- Remifentanil 0,05 – 0,1 µg/kg/dk infüzyon başlayınız.
(Richmond Sedasyon Ajitasyon Skalası'na göre hedefi 4-5 düzeyinde tutunuz)
- Eğer hastada titreme gelişirse:
 - Petidin 20 – 30 mg iv uygulayınız
 - MgSO₄ 4 infüzyonu uygulayınız (Hedef: 2,4 – 4,8 mg/dl)
(16g MgSO₄'ı 250 ml izotonik NaCl içinde hazırlayınız ve 10 ml/saat'ten infüzyon başlayınız. İnfüzyonun başlangıcından 2 saat sonra Mg ++ ve Ca++ düzeylerini kontrol ediniz. Diürezi yeterli olan hastada 12 saatte bir düzey kontrolü yapınız. Hasta oligürik ise 4 saatte bir düzey kontrolü yapınız. Hasta anürik ise MgSO₄ infüzyonu başlamayınız.)

III. HİPOTERMİNİN BAŞLATILMASI

- Başlangıç vücut ısısını ve zamanını not ediniz.....
- Hedef vücut ısısı 34°C olacaktır.
 - Hedef vücut ısısına 4 saatte ulaşılmalıdır. Eğer hedef ısıya ulaşılamıyorsa yüzeysel soğutma uygulayınız (Buz paletleriyle)
 - Eğer hastanın vücut ısısı < 34°C ise, 34°C'ye kadar pasif ısıtma uygulayınız.
- Hedef vücut ısısına ulaşılan zamanı not ediniz.....
- Hedef vücut ısısına ulaşıldıktan sonra ciddi bradikardi gelişirse (KAH < 45/dk) hedef vücut ısısını 0,5°C yükseltiniz.
- Hastayı 24 saat süresince hedef vücut ısısında tutunuz.....

IV. MONİTÖRİZASYON

- Hastanın hedeflenen vücut ısısında olduğunu kontrol ediniz.....
- Laboratuvar testlerini yollayınız.....
- KAH, EKG, SPO₂ vücut ısısını monitörize ediniz.....
- İntraarteriyel kan basıncını monitörize ediniz.....
1. ve 3. günlerde EEG monitörizasyonunu sağlayınız.....

V. FARMAKOTERAPİ

- Hedef SBP > 100 mmHg sağlamak için:

- Dopamin 5 - 20 µg/kg/dk
- Noradrenalin 0,05 – 0,3 µg/kg/dk
- Dobutamin 5 - 20 µg/kg/dk

- Hedef CVP 8 - 12 mmHg ve ScVO₂ > %70 olarak belirleyiniz. Bu değere ulaşmak için sıvı resüsitasyonu sağlayınız.

Aspirasyon şüphesi varsa:

- i) Hastanede yatış öyküsü yoksaAmpicid 4 x 2 g iv
- ii) Hastanede yatış öyküsü varsaTazocin 3 x 4,5 g iv
(GFR < 50 ise: Tazocin 4 x 2,25 g iv)

VI. NORMOTERMİNİN BAŞLATILMASI:

- Hedef vücut ısısı 36,5°C olacaktır.

Isıtmaya başlanan zamanı ve vücut ısısını not ediniz.....

Isıtma hızını maksimum 0,25°C/saat olarak ayarlayınız.....

- Hasta YBÜ'de ve hala bilinçsiz ise 72 saat süre ile hedef vücut ısısında tutulacaktır.
- Hastanın vücut ısısı > 37°C olursa; Parasetamol 1 g iv/ 4 saatte bir, maksimum 4 g/ 24 saat olacak şekilde uygulayınız. KCFT yüksek olan hastalarda NSAID iv düşününüz.

VII. KONSÜLTASYON

Hastanın hemodinamik olarak stabilizasyonu sağlandıktan sonra 'Kardiyoloji' ve 'Nöroloji' konsültasyonları isteyiniz.

VII. BESLENME

Hasta ısınmaya başlayana kadar kan şekeri takibi uygulayınız.

Diyabetik hasta ise ve KŞ < 80 mg/dl ise %5 Dekstroz tamponize mayi iv olarak uygulayınız.

Hasta normotermik olduğu zaman enteral beslenme için GI tolerans bakınız. Toleransı uygunsa protokole göre enteral nutrisyon başlayınız. Toleransı yoksa Metoklopramid 10 mg iv 3x1 ekleyiniz ve uygun TPN başlayınız.

JFK KOMA İYİLEŞME SKALASI-GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ

Bu form yalnızca skalanın standart uygulama talimatlarını veren “CRS-R UYGULAMA PUANLAMA KILAVUZLARI” ile birlikte kullanılmalıdır.

Hasta:		Tanı:					Etiyoloji:										
Başlangıç Tarihi:		Yatış Tarihi:															
	Tarih																
	Hafta	ADM	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
İşitsel Fonksiyon Skalası																	
4-Komuta Uyumlu Hareket*																	
3-Komuta Tekrarlanabilir Hareket*																	
2-Sese Lokalizasyon																	
1-İşitsel İrkilme																	
0-Hiçbiri																	
Görsel Fonksiyon Skalası																	
5-Nesne Tanıma*																	
4-Nesne Lokalizasyonu: Ulaşma*																	
3-Görsel akıp*																	
2-Fiksasyon*																	
1-Görsel İrkilme																	
0-Hiçbiri																	
Motor Fonksiyon Skalası																	
6-Fonksiyonel Nesne Kullanımı +																	
5-Otomatik Motor Cevap*																	
4-Nesne Manipülasyonu*																	
3-Zararlı Uyarıya Lokalizasyonu*																	
2-Fleksiyon Geri Çekilmesi																	
1-Anormal Duruş																	
0-Hiçbiri/Gevşek																	
Oromotor/Sözel Fonksiyon Skalası																	
3-Anlaşılır Şekilde İfade Etme*																	
2-Seslendirme/Ağız Hareketi																	
1-Refleksi Ağız Hareketi																	
0-Hiçbiri																	
İletişim Skalası																	
2-Fonksiyonel: Doğru +																	
1-Fonksiyonel Olmayan: İstemli*																	
0-Hiçbiri																	
Uyarılma Skalası																	
3-Dikkat																	
2-Uyarı Olmadan Göz Açma																	
1-Uyarıyla Göz Açma																	
0-Uyarılamayan																	
Toplam Puan																	

MBD'den çıkışı belirtir +

MBD'yi belirtir *

BEYİN SAPI REFLEKS ÇİZELGESİ KAYIT FORMU

Hasta:	Tarih:/...../.....						
Pupiller Işık	Tepkili Eşit Konstrükte Dilate Pinpoint Akomodasyon						
Korneal Refleks	Yok Unilateral Bilatera						
Spontan Göz Hareketleri	Yok Eğri deviasyon Konjuge bakış deviasyonu Düzensiz Diskonjuge						
Okülosefalik Refleks	Yok Anormal Tam Normal						
Postürel Cevaplar (Eksteremiteye İşaret Eder)	Anormal Ekstansiyon Anormal Fleksiyon						
Notlar:							

IMPROVED OUTCOMES WITH TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT (TTM): CLINICAL SIGNIFICANCE FOR POST-CARDIAC ARREST PATIENTS

Cem ERDOĞAN, Deniz KIZILASLAN, Burcu TUNAY, Pelin KARAASLAN, Yunus Oktay ATALAY, Hüseyin ÖZ

Department of Anesthesiology and Reanimation, School of Medicine, Medipol University, Istanbul, Turkey

ORCID IDs of the authors: C.E. [0000-0002-5715-8138](https://orcid.org/0000-0002-5715-8138); D.K. [0000-0001-6587-8103](https://orcid.org/0000-0001-6587-8103); B.T. [0000-0002-0383-7792](https://orcid.org/0000-0002-0383-7792); P.K. [0000-0002-5273-1871](https://orcid.org/0000-0002-5273-1871); Y.O.A. [0000-0001-9928-9956](https://orcid.org/0000-0001-9928-9956); H.Ö. [0000-0003-2342-1214](https://orcid.org/0000-0003-2342-1214)

ABSTRACT

Objective

Despite advances in cardiopulmonary resuscitation (CPR) and post-cardiac arrest care, the survival of patients with in-hospital and out-of-hospital cardiac arrests are still low with the rates of 15% and 22%, respectively. Targeted temperature management (TTM) has been shown to improve neurologic outcome of patients who had either in or out-of-hospital cardiac arrests. In this retrospective study we aimed to analyze the effectiveness of our TTM protocol – chosen as the best TTM protocol by European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) in 2019 and to compare conventional and mechanical TTM techniques.

Method

This retrospective study included adult post-CPR patients who were admitted to the intensive care unit (ICU) in the first 6 hours after a successful resuscitation. Data from January 2013 to December 2017 were collected from patients' records. Patients younger than 18 years old and who could not survive till the end of hypothermia period were excluded. Conventional TTM group and TMS machine group were compared for the effectivity of temperature management.

Results

Over a 4-year period, 1343 post-CPR patients were followed up in ICU. Among these 1343 patients 20.5% were applied TTM treatment. While 62.04% (170) of TTM patients were discharged and 37.9% (104) have died; only 27.44% (293) of the patients who did not receive TTM treatment were discharged. Total survival rates of TTM patients (CH and TMS machine groups) were higher than the patients who were not applied TTM with the rate of 62.04% and 27.44% respectively ($p < 0.05$). TMS machine group had better survival rates than CH group (66.4%). Also fluctuations of body temperature values were observed less in TMS group than CH Group.

Conclusion

TTM with no importance about the method being used, has a positive impact on outcome after a successful CPR. The important

thing is maintaining the target temperature with minimal fluctuations. Although there is not a standard protocol, a protocol driven TTM may be useful for post cardiac arrest patients. Future studies may help improving an optimal protocol for TTM.

Keywords: Cardiac Arrest, temperature, intensive care unit

INTRODUCTION

Cardiac arrest and sudden cardiac death is a worldwide epidemic with the incidence of over 500.000 in US and Europe. Although advances in cardiopulmonary resuscitation and post-cardiac arrest care, the survival in patients with in-hospital and out-of-hospital cardiac arrests are still low with the rate of 15-22% respectively.⁽¹⁻⁴⁾ While most of deaths after successful return of spontaneous circulation are due to neurological injury, many of survived patients may also have a sort of neurologic impairments.⁽⁵⁾ Therefore, neuroprotection is very important and may improve the outcomes.⁽⁶⁾ Some interventions such as brain resuscitation with thiopental, calcium entry blockers have been attempted and failed to show neurologic improvement. Targeted temperature management (TTM) – also known as therapeutic hypothermia (TH) – has been shown to improve neurologic survival both in in-hospital and out-of-hospital cardiac arrests.⁽⁷⁻¹⁰⁾ To reduce mortality and increase neurologic outcome, TTM has also been recommended in guidelines for advanced life support in 2005, 2010, and 2015.⁽¹¹⁻¹³⁾ The recommendation for TTM in 2021 guideline is to select and maintain a constant temperature between 32°C and 36°C and avoid fever ($>37.7^{\circ}\text{C}$) for at least 72 hours after the return of spontaneous circulation (ROSC) in patients who remain in coma.⁽¹⁴⁾ A variety of temperature targets are now being used in clinical practice. While there are some clinical trials using the regimen of TTM with the goal of 32-34°C for 12 or 24 hours, there are also some regimens targeting 36°C for 24 hours. Among these regimens there is no evidence that any targeted temperature within 32-36°C is superior to another.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ There are not only different target temperatures in clinical practice, but also cooling methods of TTM may differ from one institution to another; and most of the institutions have their own formal protocols. In this retrospective study we aimed to analyze the effectiveness of our TTM

protocol -chosen the best TTM protocol by ESICM in 2019- (<https://www.esicm-old.org/ttm/public/uploads/documents/11/11-Turkey-Medipol.pdf>) and compare it with the patients in which TTM was not used.

METHOD

Study Design and Population

Ethical approval for this study (ethical Committee No. 11.01.2019/45) was provided by the Clinical Research Ethical Committee of Istanbul Medipol University, Istanbul, Turkey. This retrospective study included adult post-CPR patients who were admitted to our ICU in the first 6 hours after a successful resuscitation. Data from January 2013 to December 2017 were collected from patients' record. Patients younger than 18 years old and who could not survive till the end of hypothermia period were excluded.

Hypothermia Protocol

We applied TTM with either conventional or Arctic Sun™ machine (TMS machine). TTM protocol was started in all patients whose temperature were higher than 33°C. Our target temperature was 33°C and it was aimed to reach in 6 hours. Firstly, TTM was induced via the infusion of +4°C serum physiologic at a rate of 20-30 ml kg⁻¹ intravenously in two hours. During this period wet clothes covered by the ice cubes were laid over the body of the patients in conventional hypothermia group (CH group). In the second group while cooling with cooled saline infusion, TTM with surface cooling method was also started by TMS machine (TMS machine group). It was provided via three pads covered over two legs and thorax. Target body temperature of 33°C was achieved in 6 hours with both techniques. All patients were sedated with propofol (1 mg kg⁻¹ bolus, 5-20 µg kg min⁻¹ infusion) and remifentanyl (0.05 – 0.1 µg kg min⁻¹ infusion) with the target of to Richmond Sedation-Agitation Scale level 4-5. In the presence of tremor, pethidine (20-30 mg iv) was applied. If there was no reply to pethidine, MgSO₄ infusion (target level:2.4-4.8 mg dL⁻¹) was started. The body temperature was increased 0.5°C if bradycardia existed. TTM was applied for 24 hours in all patients. After 24 hours, patients were warmed 0.25°C per hour. The target temperature for warming was 36.5°C. If the patient was still unconscious in ICU, target body temperature was kept for 72 hours. If the body temperature became higher than 37°C; Paracetamol was administered (1g iv/ every 4 hours, max 4 g/ 24 hours). In the presence of high liver enzymes, IV NSAID was considered (Appendix 1).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS 18.0 (IBM, Armonk, New York, USA) for Windows. Data are presented as the mean ± standard deviation, median (minimum– maximum), and frequency (%). To compare two independent groups, we used independent t-test. The analysis of variance (ANOVA) was used to determine whether there were any statistically significant differences between the means of these two groups. The chi-square

test and Fisher's exact test were used to determine associations between qualitative variables.

RESULTS

Over a 4-year period, 1343 post-CPR patients (39.4% [529] female and 60.6% [814] male) were followed up in the intensive care unit (ICU). Nine hundred twenty seven, 75.6% (927) of these patients died, and 24.4% (416) were discharged. The distribution of admitted patients to ICU is as seen in (Table 1).

Table 1. Distribution of the post-CPR patients depending on the coming services

	Service	Frequency	Percent
Valid	Anesthesiology and Reanimation	989	73.6
	Cardiology	178	13.3
	Internal diseases	18	1.3
	Cardiovascular and thoracic surgery	6	0.4
	Chest diseases	5	0.4
	General surgery	11	0.8
	Oncology	61	4.6
	ENT* diseases	13	1.0
	Brain and nerve surgery	5	0.4
	Gastroenterology	8	0.6
	Hematology	14	1.0
	Neurology 1&2	4	0.3
	Infectious diseases	1	0.1
	Orthopedics and traumatology	2	0.1
	Organ transplant	5	0.4
	Other	23	1.7
	Total	1343	100.0

Among these 1343 patients, 79.5% (1069) of them did not receive TTM treatment, 20.5% (274) patients were applied TTM. While 62.04% (170) of TTM patients were discharged, 37.9% (104) of them died; only 27.44% (293) of the patients not treated with TTM were discharged and 72.56% (776) of them died (Table 2).

Table 2. Discharge: Exitus ratios

	Total	Exitus	Discharge	Discharge-Exitus (p)
TH Applied	274	104 (37.96 %)	170 (62.04 %)	
Group TMS Device	172	56 (33.6 %)	116 (66.4 %)	*<0.001
Group CH	102	48 (47.05 %)	54 (52.95 %)	*<0.001
No TH	1069	776 (72.56 %)	293 (27.44 %)	

* $p < 0.001$

TTM: Targeted Temperature Management

Total survival rates of TTM patients (CH and TMS machine groups) were higher than the patients who were not applied TTM with the rate of 62.04% and 27.44% respectively ($p < 0.05$). TMS machine group had better survival rates than CH group (66.4%). Also fluctuations of body temperature values were observed less in TMS group than CH Group.

The reaching time to target temperature in TMS machine group and CH group was 4-6 hours and 4-8 hours respectively. Meanwhile little fluctuations between 32-34 degrees were observed in TMS machine group. The fluctuations in CH group were between 31-35 degrees. The temperature stayed constant for at least 24 hours in both TMS machine and CH groups. During rewarming phase the patients' temperature in each group reached to 36.5 degrees in about 12-16 hours.

DISCUSSION

The current retrospective study evaluated the effectiveness of our TTM protocol on survival after a successful CPR. Results of the present study demonstrate that our TTM application protocol either with a conventional technique or TMS machine has a higher survival rate compared with the non-TTM patients.

As TTM protocols can change from one center to another, the cooling methods can also differ. While one may prefer to apply TTM with ice packs, cooling helmet, cooled intravenous fluid infusion or external cooling devices, the other may use the combinations of these methods.⁽¹⁷⁻²¹⁾ However, infusion of cold physiological saline is still one of the most cooling method in prehospital setting.⁽²²⁾ There are some studies reporting the effectiveness of cold saline infusion on decreasing core temperature of the post cardiac arrest patients. While Kim et al reported the infusion of 4°C saline infusion safe and effective, Bernard et al showed effective decrease in core temperature with rapid infusion of ice-cold intravenous fluid.^(23,24) In our study TTM

was induced via cooled intravenous fluid infusion in both groups, however TTM was continued in the TMS machine group with the surface cooling device. We found lower mortality rates and little temperature fluctuations in TMS machine group compared with the CH group. The difference may be because we did not use an intravascular cooling infusion device in the CH group. Because, thermostatically controlled devices may provide better temperature regulation with minimalizing temperature fluctuations which may put the patients at risk of serious complications. However, despite better induction and maintenance, Deye et al demonstrated that endovascular cooling was not superior in terms of outcome when compared with basic external cooling such as using fans, a homemade tent, and ice packs.⁽²⁵⁾

In the literature there are also some other studies comparing surface and endovascular devices. In a study comparing intravascular and surface cooling, Tomte et al. showed that neither the time nor the neurological results were different in terms of reaching the targeted temperature in both groups.⁽²⁶⁾ Jun et al. also compared prognostic difference between intravascular cooling devices and surface cooling devices in TTM, and concluded to no significant differences in the survival to discharge and good neurological outcomes between these groups.⁽²⁷⁾

The findings from our study are similar with the study of Haugk et al. In their study they demonstrated that Artric Sun was effective in reaching a target temperature of 33°C quickly, maintaining the target temperature for 24 h, and rewarming the patients.⁽²⁹⁾ As the evidence support to use TTM after cardiac arrest to improve neurologic outcome, one may use different methods for induction, maintenance, and rewarming temperature with different technology, cost, and invasiveness. Because these different methods did not show significant difference in terms of neurological outcomes, TTM may not need high cost and invasive technology instead of conventional cooling methods.⁽²⁸⁾ Although we found better mortality rates in TMS machine group when compared with CH group, CH group also had better outcome when compared with the patient who did not receive TTM management. There are some limitations of this study. First of all, it is a retrospective analysis in its nature, hence, we analyzed pre-existing data so they are subject to numerous biases. Some data may have been missed or not recorded. We cannot determine causation but only association.

In summary, TTM with no importance about the method being used, has a positive impact on outcome after a successful CPR. The important thing is maintaining the target temperature with minimal fluctuations. Although there is not a standard protocol, a protocol driven TTM may be useful for post cardiac arrest patients. Future studies may help improving an optimal protocol for TTM.

REFERENCES

1. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133:e38., Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May;26(4):337-44. doi:10.1016/j.tcm.2015.10.002.
2. Silverman MG, Scirica BM. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May;26(4):337-44. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.002
3. Chan PS, McNally B, Tang F, et al. Recent trends in survival from out-of-hospital cardiac arrest in the United States. *Circulation.* 2014; 130:1876–82,
4. Girotra S, Nallamothu BK, Spertus JA, et al. Trends in survival after in-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2012; 367:1912–20.
5. 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. *J Am Med Assoc* 2004;291:870–9.
6. Mitrani RD, Myerburg RJ. Editorial Commentary: The cold facts: Role of therapeutic hypothermia in cardiac arrest survivors. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 May;26(4):345-7.
7. Norman S. Abramson, M.D., Peter Safar, M.D., Katherine M. Detre, M.D., Dr. P.H., Sheryl F. Kelsey, Ph.D., at all. Randomized clinical study of thiopental loading in comatose survivors of cardiac arrest. *Brain resuscitation clinical trial I study group.* *N Engl J Med* 1986;314(7):397–403.
8. Norman S. Abramson, M.D., Kim Sutton Tyrrell, Dr.P.H., Peter Safar, M.D., Katherine M. Detre, M.D., Dr.P.H., Sheryl F. Kelsey, at all. A randomized clinical study of a calcium-entry blocker (lidoflazine) in the treatment of comatose survivors of cardiac arrest. *Brain resuscitation clinical trial II study group.* *N Engl J Med* 1991;324(18):1225–31.
9. Roine RO, Kaste M, Kinnunen A, Nikki P, Sarna S, Kajaste S. Nimodipine after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *JAMA* 1990;264(24):31717.
10. Chan PS, Berg RA, Tang Y, Curtis LH, Spertus JA; American Heart Association’s Get With the Guidelines–Resuscitation Investigators. Association Between Therapeutic Hypothermia and Survival After In-Hospital Cardiac Arrest. *JAMA.* 2016 Oct 4;316(13):1375-1382.
11. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Medicine Part, 7.5: Postresuscitation Support. *Circulation* 2005; 112: IV-84–IV-88.
12. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: postcardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: S768–786.
13. Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015 Oct;95:202-22. doi: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.018.
14. Nolan JP, Sandrio C, Böttiger B, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care, *Resuscitation* 2021, <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.012>
15. Post-resuscitation care Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2): S465-82. doi: 10.1161/CIR.0000000000000262.
16. Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD004128.
17. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2013; 369:2197-2206.
18. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med.* 2002; 346(8):557–563. [PubMed: 11856794].
19. Hachimi-Idrissi S, Zizi M, Nguyen DN, et al. The evolution of serum astroglial S-100 beta protein in patients with cardiac arrest treated with mild hypothermia. *Resuscitation.* 2005; 64(2):187–192. [PubMed: 15680528].
20. Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, Yli-Hankala A, Silfvast T. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(7):900–907. [PubMed: 19496762]
21. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 2002; 346(8):549–556. [PubMed:11856793]
22. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2012; 40(3):747–753. [PubMed: 22020244]
23. Eleonora Tommasi, Chiara Lazzeri, Pasquale Bernardo, Andrea Sori, Marco Chiostrì, Gian F. Gensini and Serafina Valente. Cooling techniques in mild hypothermia after cardiac arrest. *J Cardiovasc Med* 2017, 18:459–466.
24. Kim F, Olsufka M, Longstreth WT, et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline. *Circulation* 2007; 115:3064–3070.
25. Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med* 2012; 40:747–753.
26. N Deye, A Cariou, P Girardie, N Pichon, B Megarbane,

- P Midez et al. Endovascular Versus External Targeted Temperature Management for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest A Randomized, Controlled Study. *Circulation*. 2015;132:182-193. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805
27. Tømte Ø, Drægning T, Mangschau A, Jacobsen D, Auestad B, Sunde K. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors. *Crit Care Med* 2011; 39: 443-449.
28. Jun GS, Kim JG, Choi HY, et al. A comparison of intravascular and surface cooling devices for targeted temperature management after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30): e16549. doi:10.1097/MD.00000000000016549.
29. Ki Hong Kim, Sang Do Shin, Kyoung Jun Song, Young Sun Ro, Yu Jin Kim, Ki Jeong Hong, Joo Jeong, Jeong Ho Park, Tae Han Kima, So Yeon Kong. Cooling methods of targeted temperature management and neurological recovery after out-of-hospital cardiac arrest: A nationwide multicenter multi-level analysis. *Resuscitation* 125 (2018) 56–65.
30. Haugk M, Sterz F, Grassberger M, et al. Feasibility and efficacy of a new noninvasive surface cooling device in postresuscitation intensive care medicine. *Resuscitation* 2007; 75:76–81.

APPENDIX 1

MEDIPOL MEGA HOSPITALS COMPLEX ICU- TTM PROTOCOL

Inclusion Criteria

Arrest Rhythm:

- VF
- VT
- NEA
- Asystole
- CPR time < 6 hours
- Age > 18
- SBP > 80 mmHg (with cardiac support)
- GCS < 8

Neurological Assessment

- Pupil Reflex
- Cornea Reflex
- Spontaneous respiration effort
- GCS E: M: V:

Cardiac Arrest Treatment

- PCA
- GpIIb/IIIa
- ASA
- TABP

HYPOTHERMIA DURATION

First measured body temperature of the patient *:

Hypothermia onset time:

Hypothermia duration:

Normothermia onset time:

Access time to normothermia:

Normothermia duration:

Exclusion Criteria

- Body temperature < 30 °C
- Active hemorrhage
- Congenital coagulopathy
- Hypoglycemia
- Pregnancy
- Dementia
- Stroke

Information on Cardiac Arrest

CPR onset time:

ROSC (return of spontaneous circulation) time:

- CPR except medical personnel
- Unapplied CPR

First Diagnosis

- STEMI
- NSTEMI

* If measured body temperature of the patient > 33°C,
infuse +4°C NaCl:

< 50 kg.....1000 ml

51-80 kg.....1500 ml

> 80 kg.....2000 ml

I. PREPARATION BEFORE HYPOTHERMIA

- i) Make adjustments for mechanical ventilation.....
(So as target PCO_2 range to be 34 - 38 mmHg)
- ii) Insert urinary catheter.....
- iii) Place esophageal temperature probe
- iv) Insert arterial catheter.....
- v) Insert central venous catheter
- (every 6 hours make a CVP monitoring)
- vi) Place cooling pads

II. SEDATION and MUSCLE RELAXATION

- Following Propofol 1 mg/kg bolus, start 5 - 20 μ g/kg/min infusion
- Start Remifentanyl 0,05 - 0,1 μ g/kg/min infusion.
(Keep the target at 4-5 level according to Richmond Sedation-Agitation Scale)
- If tremor develops:
 - Administer Petidin 20 - 30 mg iv
 - Apply $MgSO_4$ infusion (Target: 2,4 - 4,8 mg/dl)
(Prepare 16 g $MgSO_4$ in 250 ml isotonic NaCl and run infusion at 10 ml/hour. 2 hours after the infusion start, check Mg and Ca levels. Check the levels every 12 hours for patient with sufficient diuresis. If patient is oliguric, check the levels every 4 hours. If patient is anuric, don't start $MgSO_4$ infusion.)

III. STARTING HYPOTHERMIA

- Note starting body temperature and time.....
- Targeted body temperature will be 33°C.
 - Targeted body temperature should be reached in 4 hours. If the targeted body temperature cannot be reached, apply superficial cooling (with ice pallets)
 - If patient's body temperature is < 33°C, apply passive heating reaching up to 33 °C.
- Note the time of reaching the targeted body temperature
- If serious bradyarrhythmia develops (PHR < 45/min) after reaching targeted body temperature, elevate body temperature 0,5 °C.
- Keep patient at targeted body temperature for 24 hours.....

IV. MONITORING

- Check if patient has targeted body temperature.....
- Sent laboratory tests.....
- Monitor PHR, ECG, SPO_2 , body temperature.....
- Monitor intra-arterial blood pressure.....
- Provide EEG monitoring on the 1st and 3rd days.....

V. PHARMACOTHERAPY

- To obtain target SBP > 100 mmHg:

- Dopamine 5 - 20 µg/kg/min
- Noradrenalin 0,05 – 0,3 µg/kg/min
- Dobutamine 5 - 20 µg/kg/min

- Set target CVP 8 - 12 mmHg and $SCVO_2 > \%70$. In order to reach this value, provide fluid resuscitation.

If aspiration suspicion is present:

- i) If no history of hospitalization..... Ampicid 4 x 2 g iv
- ii) If history of hospitalization is present.....Tazocin 3 x 4,5 g iv
(If *GFR* < 50: Tazocin 4 x 2,25 g iv)

VI. STARTING NORMOTHERMIA:

- Target body temperature will be 36,5°C.

Note time of heating onset and body temperature

Adjust maximum heating rate as 0,25°C/hour

- If patient is in Intensive Care Unit and still unconscious, he/she will be kept at target body temperature for 72 hours.
 - If patient's body temperature becomes > 37°C; administer Parasetamol 1 g iv/ every 4 hours, so as to be maximum 4 g/ 24 hours.
- Consider NSAID iv for patients with LFT (Liver Function Tests).

VII. CONSULTATION

After achieving stabilization of patient hemodynamically, request 'Cardiology' and 'Neurology' consultations.

VII. NUTRITION

Until starting patient's heating, follow up blood glucose level.

If patient is diabetic and blood glucose is < 80 mg/dl, apply %5 Dextrose tamponized fluid intravenously.

For enteral nutrition, when patient is normothermic, examine gastrointestinal tolerance. If the tolerance is appropriate, start enteral nutrition in accordance with the protocol. If no tolerance is present, add Metoklopramid 10 mg iv 3x1 and start appropriate TPN.

JFK COMA RECOVERY SCALE - REVISED

This form should only be used in association with the “CRS-R ADMINISTRATION AND SCORING GUIDELINES” which provide instructions for standardized administration of the scale.

Patient:		Diagnosis:					Etiology:										
Date of Onset:		Date of Admission:															
	Date																
	Week	ADM	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Auditory Function Scale																	
4-Consistent Movement to Command*																	
3-Reproducible Movement to Command*																	
2-Localization to Sound																	
1-Auditory Startle																	
0-None																	
Visual Function Scale																	
5-Object Recognition*																	
4-Object Localization: Reaching*																	
3-Visual Pursuit*																	
2-Fixation*																	
1-Visual Startle																	
0-None																	
Motor Function Scale																	
6-Functional Object Use ⁺																	
5-Automatic Motor Response*																	
4-Object Manipulation*																	
3-Localization to Noxious Stimulation*																	
2-Flexion Withdrawal																	
1-Abnormal Posturing																	
0-None/Flaccid																	
Oromotor/Verbal Function Scale																	
3-Intelligible Verbalization*																	
2-Vocalization/Oral Movement																	
1-Oral Reflexive Movement																	
0-None																	
Communication Scale																	
2-Functional: Accurate ⁺																	
1-Non-Functional: Intentional*																	
0-None																	
Arousal Scale																	
3-Attention																	
2-Eye Opening w/o Stimulation																	
1-Eye Opening with Stimulation																	
0-Unarousable																	
Total Score																	

Denotes emergence from MCS +
Denotes MCS *

BRAIN STEM REFLEX GRID RECORD FORM

Patient:		Date:/...../.....							
Pupillary Light	Reactive								
	Equal								
	Constricted								
	Dilated								
	Pinpoint								
	Accommodation								
Corneal Reflex	Absent								
	Present Unilateral								
	Present Bilateral								
Spontaneous Eye Movements	None								
	Skew Deviation								
	Conjugate Gaze Deviation								
	Roving								
	Dysconjugate								
Oculocephalic Reflex	None								
	Abnormal								
	Full								
	Normal								
Postural Responses (Indicate Limb)	Abnormal Extension								
	Abnormal Flexion								
Notes:									