



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**POST KARDİYAK ARREST SENDROMUNDA HEDEFE
YÖNELİK ISI TEDAVİSİNİN ERİTROSİT DAĞILIM HACMİ,
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİ DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞÇE ŞAHİN

AĞUSTOS 2020



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**POST KARDİYAK ARREST SENDROMUNDA HEDEFE
YÖNELİK ISI TEDAVİSİNİN ERİTROSİT DAĞILIM HACMİ,
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİ DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞÇE ŞAHİN

DANIŞMAN
PROF. DR. YAKUP TOMAK

ONAY

Evrak Tarih ve Sayısı: 06/11/2019-E.13954



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı :71522473/050.01.04/
Konu :Girişimsel Olmayan Etik Kurul
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Yakup TOMAK
Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı

İlgi : 10.10.2019 tarihli 347 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Post Kardiyak Arrest Sendromunda Hedefe Yönelik Isı Tedavisinin Eritrosit Dağılım Hacmi, Nötrofil Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri Üzerine Etkisi**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Evrakı Doğrulamak İçin : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BE6EBLCS5>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk, Adapazarı/Sakarya
Tel:264 295 6630 Faks:264 295 6629
E-Posta :tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ :www.tip.sakarya.edu.tr



BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 10.10.2019 tarihinde 347 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

.../.../...

Dr. Tuğçe Şahin

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve beni teşvik edip yönlendiren, tecrübesini bizimle paylaşan, tez yazarken tüm bilgi ve birikimleriyle bize yol gösteren tez danışmanım saygıdeğer hocam, Prof. Dr. Yakup TOMAK'a;

Kendisinden çok şey öğrendiğim, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sakarya Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü Klinik ve Eğitim Sorumlusu saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali Fuat ERDEM'e; kendime örnek aldığım ve anlayışıyla her zaman yanımda olan ve tüm bilgi birikimini bize aktaran sevgili hocam Prof. Dr. Serbülen Gökhan BEYAZ'a, eğitimim süresince destek ve teşviklerini hiçbir zaman esirgemeyen, motive eden, yol gösteren saygıdeğer hocam Doç. Dr. Ayça TAŞ TUNA'ya, her konuda her zaman bizi destekleyen her zaman yanımda olan saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Onur PALABIYIK'a, birlikte çalıştığımız sürede desteklerini bizden esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Onur BALABAN'a asistanlık sürecimde öğrencisi olabilme fırsatı bulduğum, bilgi ve fikirleriyle desteklerini hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ümit KARADENİZ'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Zorlu asistanlık hayatında tanışma fırsatını yakaladığım, can dostlarım, acı tatlı pek çok anıyı paylaştığım Dr. Nevcihan ŞAHUTOĞLU BAL ve Dr. Müberra ACAR'a,

Yanımda olduklarını bildiğim, bana her daim destek olan dostlarıma,

Her koşulda yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen hayat arkadaşım Ömer ŞAHİN'e,

Varlıkları ile her daim kendimi şanslı hissettiren kardeşlerime, hayatımın her aşamasında sevgilerini hissettiğim, emek ve fedakarlıkla beni büyüten canım annem ve babama,

Sonsuz Teşekkürler

Dr. Tuğçe ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
TABLolar LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kardiyak Arrest.....	4
2.2. Kardiyak Arrest Patofizyolojisi	5
2.2.1. Doku Hipoksisi	5
2.2.2. Asidoz.....	5
2.2.3. Hipotermi.....	6
2.2.4. Hipo-Hipermetabolik Bozukluklar	6
2.3. Post-kardiyak Arrest Sendromu (PKAS)	7
2.3.1. Serebral Hipoperfüzyon.....	7
2.3.1.1. Erken Hiperemi (Vazoparaliz) (Spontan dolaşımdan 0-20 dakika sonra)	8
2.3.1.2. Hipoperfüzyon Aşaması (Spontan dolaşımdan 20 dakika - 12 saat sonra).....	8
2.3.1.3. Normal Kan Akışı (Spontan dolaşımdan 12–72 saat sonra). 8	
2.3.2. İskemi Reperfüzyon (İR) Hasarı.....	9
2.4. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi	10
2.4.1. Hedefe Yönelik Isı Tedavisinin Sistemik Etkileri.....	11
2.4.2. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Endikasyonları.....	13
2.4.3. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Kontrendikasyonları	13
2.4.4. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Uygulama Yöntemi	14

2.4.5. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Komplikasyonları	16
2.5. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW).....	18
2.6. Lökositler	19
2.6.1. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)	21
2.7. Trombositler.....	22
2.7.1. Trombositlerin Yapısı ve Fonksiyonları.....	22
2.7.2. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV).....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	27
5. BULGULAR	28
6. TARTIŞMA	35
7. KISITLAMALAR.....	40
SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	55

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** İskemi reperfüzyon hasarı (Şener ve ark. 2007)..... 10
- Şekil 2.** RBC (Red Blood Cell) histogramı (Horne BD et al.2015)..... 19
- Şekil 3.** Grup H (Hipotermi:1) ve K (Hipotermi:0)'de günlere göre MPV grafiği ...32
- Şekil 4.** Grup H (Hipotermi:1) ve K (Hipotermi:0)'de günlere göre Nötrofil /Lenfosit oranı grafiği.....33
- Şekil 5.** N/L ve WBC değerlerinin günlere göre değişimi.....33





TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların demografik verileri	28
Tablo 2. Hastaların ek hastalıkları, APACHE skorları, uygulanan KPR süreleri, yatış süreleri, sonlanımları.....	28
Tablo 3. Hastalara uygulanan tedaviler	29
Tablo 4. Gruplar arası RDW değerlerinin karşılaştırması.....	30
Tablo 5. Gruplar arası MPV ve platelet değerlerinin karşılaştırması	30
Tablo 6. Gruplar arası WBC değerlerinin karşılaştırması	30
Tablo 7. Gruplar arası N/L değerlerinin karşılaştırması.....	31
Tablo 8. Gruplar arası nötrofil ve lenfosit değerlerinin karşılaştırması	31
Tablo 9. Kontrol grubundaki RDW, MPV ve N/L değerlerinin günlere göre değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 10. Hipotermi grubundaki RDW, MPV ve N/L değerlerinin günlere göre değerlerinin karşılaştırılması.....	32

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Soğutma pedleri.....	15
Resim 2. Yüzeyel soğutma cihazı.....	16



KISALTMALAR

AHA	: Amerikan Kalp Derneği
APACHE 2	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
aPTT	: Parsiyel Tromboplastin Zamanı
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca ²⁺	: Kalsiyum
CBC	: Tam Kan Sayımı
CK	: Kreatinin Kinaz
DİK	: Dissemine intravaskuler koagulasyon
DVT	: Derin Ven Trombozu
EKG	: Elektrokardiyografi
ERC	: Avrupa Resüsitasyon Konseyi
FL	: Femtolitre
GKS	: Glasgow Koma Skalasının
GM-CSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
IL	: İnterlökin
ILCOR	: Uluslararası Resüsitasyon İrtibat Komitesi
INR	: International Normalized Ratio
İR	: İskemi Reperfüzyon
K ⁺	: Potasyum
KA	: Kardiyak Arrest
kcal	: Kilokalori
KD	: Kanıt Düzeyi
kPa	: Kilopaskal

LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MCA	: Orta Serebral Arter
mg/dl	: Miligram/Desilitre
Mg+	: Magnezyum
MgSO4	: Magnezyum Sülfat
ml/dak	: Mililitre /dakika
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
Na+	: Sodyum
NLR	: Nötrofil/lenfosit oranı
PaO ₂	: Parsiyel Arteriel Oksijen Basıncı
PTZ	: Protrombin zamanı
RDW	: Eritosit Dağılım Genişliği
RDW-CV	: Red Cell Distribution Width-Coefficient Variation
RDW-SD	: Red Cell Distribution Width-Standard Deviation
SBA	: Sistolik Arter Basıncının
SKA	: Serebral Kan Akımı
SOFA	: Sepsis Related Organ Failure Assessment
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SVR	: Sistemik Vasküler Rezistans
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
TTM	: Hedefe Yönelik Isı Tedavisi
VF	: Ventriküler Fibrilasyon

VT : Ventriküler Taşikardi
VWF : Von Willebrant Faktör
YBÜ : Yoğun Bakım Ünitesi



ÖZET

Post Kardiyak Arrest Sendromunda Hedefe Yönelik Isı Tedavisinin Eritrosit Dağılım Hacmi, Nötrofil Lenfosit Oranı Ve Ortalama Trombosit Hacmi Değerleri Üzerine Etkisi

Amaç: Biz bu çalışmada hedefe yönelik ısı tedavisinin, eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve ortalama trombosit hacmine (MPV) etkisini araştırmayı amaçladık.

Metod: Retrospektif, gözlemsel olarak planlanan çalışmamıza, 1 Mayıs 2016 - 1 Ağustos 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan post kardiyak arrest sendromu (PKAS) tanısı konulmuş ve hedefe yönelik ısı tedavisinin uygulandığı 38 hasta ve uygulanmayan 41 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından olguların demografik verileri ve yatış itibari ile ilk beş gün içindeki RDW, NLR, MPV, WBC ve alınan kan kültürü sonuçları elde edildi. Hedefe yönelik ısı tedavisi (**Targeted temperature management-TTM**) uygulanan (Grup H) ve uygulanmayan (Grup K) gruplar olarak olgular ikiye ayrıldı. RDW, NLR, MPV, WBC ve enfeksiyon değerleri karşılaştırıldı. Veriler IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak istatistiksel olarak incelendi.

Bulgular: Grup H'da 38 ve Grup K'da 41 hasta olmak üzere çalışmamızda toplam 79 hasta yer aldı. Grup H için hastaların yaş ortalaması, $52,0 \pm 16,6$ yıl ve hastaların 10'u (%26.3) erkek, 28'i (%73.7) kadındı. Grup K için 41 hastanın yaş ortalaması $64,8 \pm 10,8$ yıl ve 34'ü (%82.9) erkek, 7'si (%17.1) kadındı. Gruplar arası RDW, MPV ve lenfosit değerleri günler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Gruplar arası N/L, WBC ve nötrofil değerleri 1, 2, 3 ve 5. günler arasında karşılaştırıldığında yalnızca ilk gün hipotermi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında yoğun bakım takiplerinin ilk 5 gününde gerçekleşen kan kültür pozitifliği (ilk üremenin olduğu gün), açısından anlamlı fark yoktu. Gruplar kendi aralarında incelendiğinde kontrol grubundaki 5. gündeki MPV değerleri diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha

yüksekti ($p=0.016$). Kontrol grubundaki 2. gün N/L değerleri diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0.016$). RDW değerlerinde herhangi bir fark saptanmadı. Hipotermi grubunda ise NLR, MPV ve RDW değerleri arasında günler içerisinde herhangi fark tespit edilmedi

Sonuç: PKAS olgularında nörolojik açıdan olumlu etkisi ispatlanmış TTM uygulaması yaygın olarak kullanılmaktadır. TTM'in önemli komplikasyonlarından biri de enfeksiyona eğilimdir. Çalışmamızda TTM uygulanan (Grup H) ve uygulanmayan (Grup K) gruplar arasında RDW, NLR, MPV, WBC ve enfeksiyon değerleri açısından herhangi fark saptamadık. Bu sonucun prospektif olarak yapılacak daha geniş kapsamlı ve homojen hastalar içeren çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Hedefe yönelik ısı tedavisi (TTM), eritrosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil lenfosit oranı (NLR), ortalama trombosit hacmi (MPV)

ABSTRACT

THE EFFECT OF TARGETED TEMPERATURE MANAGEMENT ON RED CELL VOLUME DISTRIBUTION WIDTH, NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO AND MEAN PLATELET VOLUME VALUES IN POST CARDIAC ARREST SYNDROME

Aim: In this study, we aimed to investigate the effect of targeted heat treatment on red cell volume distribution width (RDW), neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) and mean platelet volume (MPV).

Method: This study was carried out retrospectively in the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit of Sakarya University Training and Research Hospital between May 1, 2016 and August 1, 2019. The cases were divided into two groups as TTM applied (Group H) and not applied (Group K). The group H was formed from 38 patients. The group K was formed from 41 patients. RDW, NLR, MPV, WBC and blood culture results were obtained from the patient files within the first five days as of demographic data and hospitalization. RDW, NLR, MPV, WBC and infection values were compared. The data were analyzed statistically using IBM SPSS Statistics 22 program.

Results: The average age of patients for Group H was 52.0 ± 16.6 years and 10 (26.3%) of the patients were male and 28 (73.7%) were female. For Group K, the average age of 14 patients was 64.8 ± 10.8 years and 34 (82.9%) were male and 7 (17.1%) were female. When RDW, MPV and lymphocyte values of groups were compared on 1. 2. 3. and 5th days, there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). When the N / L, WBC and neutrophil values of the groups were compared on 1.

2. 3. and 5th days, only the first day was found to be significantly higher in the hypothermia group compared to the control group. There was no significant difference between groups in terms of blood culture positivity in intensive care follow-ups. When the groups were examined among themselves, the MPV values on the 5th day in the control group were statistically significantly higher than the other days ($p = 0.016$). N / L values on the 2nd day in the control group were statistically significantly higher than the other days ($p = 0.016$). There was no difference in RDW values. In the hypothermia group, no difference was detected between NLR, MPV and RDW values within days.

Conclusion: In our study, we did not find any difference in RDW, NLR, MPV, WBC and infection values between TTM applied (Group H) and not applied (Group K) groups. We believe that TTM application, which has been proved to have a positive neurological effect, should be applied in patients followed up in the intensive care unit after CPR. This result should be supported by studies that include prospective and homogeneous patients.

Keywords: targeted heat therapy (TTM), red cell volume distribution width (RDW), neutrophil lymphocyte ratio (NLR), mean platelet volume (MPV)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane dışı ve içi kardiyak arrestlerde en sık ölüm nedeni nörolojik hasardır. Hipertermi, arrest sonrası beklenen bir durumdur ve nörolojik sonuçları kötüleştirmektedir (Polderman 2008). Terapötik hipotermi standart postkardiyak arrest bakımı ile kombine edildiğinde nörolojik sonuçları düzeltmektedir. Kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) uygulandıktan sonra spontan dolaşım sağlanan ve uygun endikasyonu olan hastalara nörolojik geri dönüşün başarılı olmasını sağlamak için ilk 8-10 saat içinde vücut ısısının 32-36°C ye indirildiği ve hedef ısıya ulaşıldıktan sonra 12-24 saat (ort. 18 saat) bu düzeyde sabit tutulması işlemine terapötik hipotermi denir. Terapötik hipotermi terimi yerine Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Uluslararası Resusitasyon İrtibat Komitesi (ILCOR) 2015 yılı rehberinde **hedefe yönelik ısı tedavisi (Targeted temperature management-TTM)** terimini kullanmaktadır.

Hedefe yönelik ısı tedavisi 1940'lerden bu yana uygulanmaktadır. İlk deneyler düşük sıcaklıklarda <30°C yapılmıştır. Düşük sıcaklıklarda çok sayıda yan etkinin ortaya çıkmasıyla beraber ciddi yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Merkez ısı 32°C'nin altına düştüğünde kalbin ileti hücrelerinin depolarizasyondaki azalmaya bağlı ölümcül aritmiler ve bradikardiler gelişebilmektedir (Polderman 2008). 1990'larda beyin korumanın farmakolojik ajanlarla yeterince sağlanamaması kardiyak arrest sonrası hipotermiyi yeniden gündeme getirmiştir (Wright 2006). 1980 ve 1990 yılları arasında yapılan hayvan deneyleri ve küçük klinik çalışmalar sonucunda 32-35°C'de daha az yan etki görüldüğü saptanmıştır (Bailitz et al. 2009). 2005 yılından itibaren AHA rehberinde, hastane dışı arrest olgularında, hasta olay yerinden alındığında kalp ritmi ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi ise ve yapılan resusitasyon sonrası post kardiyak arrest sendromu (PKAS) varsa, hastayı 32-34°C vücut ısısına soğutarak, 12-24 saat boyunca bu vücut ısısında tutmayı önermektedir. Avrupa Resusitasyon Konseyi (ERC) 2015 kılavuzunda arrest sonrası dönemde 34-36 °C arasında sabit bir sıcaklık değeri hedeflenmiştir.

Düşük vücut ısısı, beyinde eksitator amino asitlerin ve serbest radikallerin salınmasını engeller. Nöronal hasar oluşturan eksitator toksinlerin (yüksek kalsiyum ve glutamat) ve inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılar. İskemi-reperfüzyon hasarını ve apopitozun şiddetini azaltır. Serebral ödem, nöbet aktivitesi ve serebral metabolik

talebi azaltmada, kardiyak arrest sonrası reperfüzyon hasarı ile birlikte ortaya çıkan kimyasal reaksiyonları önlemede TTM faydalı bir yöntemdir (Smith et al. 2002).

Hedefe yönelik ısı tedavisinin sistemik etkileri; ısıda 1°C azalma serebral oksijen tüketimini %6-7 oranında azaltmaktadır. Serbest oksijen radikal üretimi ve apoptozun şiddeti azalmaktadır. Azalmış oksijen sunumuna ve azalmış karbondioksit üretimine neden olur. Artmış kortizol, adrenalin, noradrenalin ve azalmış insülin duyarlılığı ve sentezine bağlı hiperglisemi gelişebilir ve SVR artar. PR ve QT süresinde uzama QRS' de genişlemeye, 32°C'nin altında ise aritmilere neden olabilmektedir. Lökositlerin sayısı ve fonksiyonu azalır, bu nedenle sepsis özellikle de pnömoni ve yara yeri enfeksiyonları artar. Trombositlerin sayı ve fonksiyonunun azalması ise, hemoraji riskinin artmasına ve pıhtılaşma zamanının uzamasına neden olur.

Nötrofil lenfosit oranı (NLR) konağın immün yanıtının dolaylı göstergesidir ve inflamatuvar bir belirteçtir. İskemi ve reperfüzyon sonrası gelişen inflamatuvar kaskat sonrası, nötrofillerin artan hücreden salınımı ve kemik iliği stimülasyonu ile, mikrosirkülasyondaki lökositlerin marjinalizasyonu sonucu hasarlı dokuya lökosit göçü başlar. Lenfositler ise apoptozis sonucu azalır. Yapılan son çalışmalarda artmış NLR değeri birçok kardiyovasküler hastalık, bazı kanser ve sepsis tipleri için olumsuz prognozun işaretidir (Vishal et al. 2019).

Eritrosit dağılım hacmi (RDW) eritrositlerin hacim değişikliğinin (anizositoz) bir ölçütüdür. Normal aralığı %11-14.5'dir. Demir eksikliği, B12 ve Folat eksikliği, hemolizde, kan transfüzyonunda artar. Son zamanlarda RDW ile koroner arter hastalığı (KAH), kronik obstrüktif akciğer hastalığı, maligniteler ve sepsis gibi birçok hastalıkla ilişkisine dair çalışmalar mevcuttur. Enflamasyon ve oksidatif stresler eritrosit hemostazını değiştirerek RDW yüksekliğine neden olur. Özellikle kardiyovasküler olaylarda prognostik belirteç olarak gösterilmektedir (Fontana et al.2017).

Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit büyüklüğünü ve kemik iliği yanıtını gösterir. MPV değeri 7-11 fl aralığındadır. Yüksek MPV düzeyi kemik iliğinden yeni trombosit üretildiğinin ve artmış trombosit aktivite göstergesidir. Daha küçük

trombositler yaşı olma eğilimindedir. Artan trombosit hacmi trombotik ve inflamatuvar bir ortamın varlığını yansıtır (Cotoia et al.2018).

Biz bu çalışmada hedefe yönelik ısı tedavisinin, eritosit dağılım genişliği (RDW), nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve ortalama trombosit hacmine (MPV) etkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyak Arrest

Kardiyak arrest veya dolaşım arresti kalbin sistol sırasında efektif olarak kasılmaması nedeniyle kan dolaşımının ani olarak durmasıdır. Hastalarda, beyne oksijen sunumunun yetersizliğine bağlı olarak 1- 3 dk. içinde bilinç kaybı ortaya çıkar. Hipotermi dışında 5 dk. içinde kan sunumunun yetersizliğine bağlı olarak hücre ölümü ve beyin hasarı gerçekleşir. Diğer taraftan, başka nedenlerden dolayı ortaya çıkan bilinç kaybı da solunum ve kalbin durmasına yol açabilir (Kasper et al. 2004).

Kardiyak arrest, aktif müdahale edilmezse kaçınılmaz olarak ölüme yol açar ve spontan geri dönüşler çok nadirdir. Hayatta kalımı ve nörolojik derlenmeyi artırmak için anında müdahale çok önemlidir. Başarılı bir resüsitasyonun gerçekleşmesi, kardiyak arrestin olduğu ortama, hastanın kliniğine ve fizyopatolojik mekanizmalarının iyi bilinmesine bağlıdır.

Ventriküler fibrilasyon, primer kardiyak arrestte en sık görülen elektriksel mekanizmadır ve olayların %65-80'inden sorumludur. Ventriküler taşikardinin (VT) ventriküler fibrilasyona (VF) dönüşümü sonucunda ventriküllerin organize olmayan kontraksiyonları kanın efektif olarak pompalanmasına engel olur. Bunun sonucunda asistol veya nabızsız elektriksel aktivite ortaya çıkar. Kardiyak arrestte neden olan diğer %20-30 sebep ise ciddi bradikardiler, nabızsız elektriksel aktivite ve asistoldür. Diğer durumlar, ventrikül rüptürü, kardiyak tamponat, mekanik akım obstrüksiyonu ve major bir damarda bozukluk ortaya çıkması veya şok yüzünden meydana gelen yetersiz dolaşım ile ilgilidir.

Yetişkinlerde iskemik kalp hastalığı en baskın sebeptir. Otopside vakaların %30'unda yakın zamanda geçirilmiş myokard enfarktüsüne rastlanmıştır. Diğer sebepler arasında yapısal anormallikler, aritmiler ve kardiomyopatiler vardır. Koroner kalp hastalığı, ABD ve gelişmiş ülkelerde ani kardiyak ölümlerle en çok ilişkili hastalıktır. Ani kardiyak ölümden kaybedilen bireylerde koroner kalp hastalığı insidansı %64-90 arasındadır (Zipes et al. 2005, Holzer et al. 2005).

2.2. Kardiyak Arrest Patofizyolojisi

Normal doku metabolizmasının devam etmesi yeterli bir dolaşım içerisinde, yeterli oksijen desteğinin sağlanmasına bağlıdır. Bu desteğin yetersiz olduğu durumlarda hızla aşağıdaki değişiklikler ortaya çıkar (Carli et al. 1994).

2.2.1. Doku Hipoksisi

Kısa bir kardiyak arrest periyodunun ardından, oksijenin sürekli tüketilmesi nedeniyle parsiyel arteriel oksijen basıncı (PaO_2) dramatik bir şekilde düşer. Buna ek olarak, progresif karbondioksit birikimi, oksijen-hemoglobin dissosiyasyon eğrisinin hızla sağa doğru kaymasına sebep olur. Bu başlangıçta dokulara oksijen transferini iyileştirir. Fakat daha uzun süre oksijen gelmezse doku hipoksisi meydana gelir. Beyinde PaO_2 15 sn. içerisinde 13 kPa'dan 2.5 kPa'ya düşer ve bilinç kaybolur. Bir dk. içinde PaO_2 sıfıra düşer. Hücrelerde normal kimyasal reaksiyonların oluşabilmesi için gerekli olan en önemli madde dolaşım sistemi tarafından hücrelere verilen oksijendir. Dokuya oksijen sunumu akciğerler ve kardiyovasküler sistemin fonksiyonları ile sağlanır. Dokuya oksijen sunumu ve aerobik metabolizmanın sürdürülmesi ise, ancak ventilasyon, arteriyel oksijenasyon, oksijen sunumu, dokunun kandan oksijen alımı ve aldığı oksijeni kullanma yeteneğini tam olması ile mümkündür.

Doku hipoksisinin en önemli patofizyolojik nedenleri; alveoler hipoventilasyon, ventilasyon perfüzyon dengesi bozukluğu, diffüzyon bozukluğu, intrapulmoner ve kardiyak sağdan sola şantlar olarak sıralanabilir.

2.2.2. Asidoz

Beyin ve kalp göreceli olarak yüksek oksijen tüketimi oranına sahiptir. Kardiyak arrest sırasında bu organlara ulaşan oksijen miktarı kritik seviyenin altına düşer. Ventriküler fibrilasyon sırasında, miyokard metabolizması normale yakın hızda devam eder ve oksijen ve yüksek enerjili fosfat kaynaklarını tüketir. Asidoz ve dokularda karbondioksit birikimi, artmış anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar. Dokuların metabolik işlemlerinin sürdürülmesi için gerekli enerji kaynağı ATP'dir. Azotlu organik bir baz olan adeninin beş karbonlu bir şeker olan ribozla bağlanmasıyla oluşan yapıya "adenozin"; bu yapıya sırasıyla birinci, ikinci ve üçüncü

fosfat gruplarının eklenmesiyle oluşan bileşiklere de sırasıyla adenozin monofosfat (AMP), adenozin difosfat (ADP) ve adenozin trifosfat (ATP) adı verilir. 1 mol glukozdan aerobik metabolizma ile krebs siklusunda tamamen okside edilerek 36 mol ATP (673 kcal) üretilir. Doku oksijen sunumunun metabolizmayı karşılamakta yetersiz kaldığı durumlarda ise ATP anaerobik glikoliz yolu ile sentezlenir. Bir mol glukozdan 2 mol ATP (47 kcal) üretilir ve son ürün laktattır. Sistemik oksijen yetersizliği derecesine bağlı olarak kan laktat düzeyi artar. Normal koşullarda kan laktat düzeyi 2 mmol/L iken kardiyak arrest veya diğer doku hipoperfüzyonlarında 4 mmol/L'nin üzerindedir. Resüsitasyona rağmen kan laktat düzeyindeki artış hipoperfüzyonun düzeltilmediğinin göstergesidir (Mizock et al.1992).

Baz açığı: Laktik asidoz veya arter kan gazında baz açığının saptanması doku hipoperfüzyonunun önemli bulgularından biridir.

Temel yaşam desteği olsa bile, beyinde asidoz gelişimi 5-6 dk. içinde doku canlılığını tehdit etmeye başlar. Buna ek olarak kalpte perfüzyona izin veren bir ritm sağlansa bile, asidoz kontraktiliteyi deprese eder ve ek aritmi oluşma riskini artırır (Mizock et al.1992).

2.2.3. Hipotermi

Vücut sıcaklığının 35°C'nin altında olması olarak tanımlanır. Hasta, vücut boşluklarının sıcak sıvılarla irrigasyonu ve ısıtılmış intravenöz sıvıların kullanımı ile ısıtılır. KPR'a, hastanın vücut sıcaklığı 30°C'nin üzerine geldiğinde başlanır. Çünkü daha düşük sıcaklıklarda defibrilasyon etkisizdir. Hastalar hipotermi ve kardiyak arrest durumunda saatlerce kalmalarına rağmen başarıyla resüsite edilebilirler (Zipes et al. 2005).

2.2.4. Hipo-Hipermetabolik Bozukluklar

Kardiyovasküler kollaps, büyük boyutta bir stres cevabının ortaya çıkmasına sebep olur. Katekolaminler, adrenal kortikosteroidler, anti-diüretik hormon ve diğer hormonlar yüksek oranda salınır. Bu değişimlerin olası zarar verici etkileri arasında, hipo-hiperglisemi, hipokalemi, artmış laktat seviyeleri ve aritmilere yatkınlıkta artma sayılabilir (Birt et al. 1999).

Intrasellüler kalsiyum (Ca), ikinci haberci yolaklarını ve iyon kanalı gen transkripsiyonunu regüle eder. Miyokard iskemisi sırasında transmembran iyon dengesi bozukluğuna yol açan Na içe ve dışa akışı arasındaki dengesizlik yüzünden meydana gelen net intrasellüler Na artışı, net sellüler K kaybına, ekstrasellüler K birikimine ve ters modda işleyen Na/Ca değiştiricisi aktivasyonuna bağlı intrasellüler Ca birikimine yol açacaktır. İntrasellüler Ca birikimi de tetiklenmiş aritmilere yol açacaktır (Xu et al. 2005). Reperfüzyon aritmilerinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir. Fakat iskemi sırasında [Na⁺] artışı ve/veya erken reperfüzyonun önemli bir rolü olduğu düşünölmektedir (Imahashi et al. 1999).

2.3. Post-kardiyak Arrest Sendromu (PKAS)

Reperfüzyonun indüklediği, metabolik olayların başlaması ve persistan iskeminin indüklediği metabolik düzensizliklere bağlı gelişen karmaşık bir şok durumu söz konusudur. Her iki durumda da hücrel hasar söz konusudur. Ciddi iskemi sonrası oluşan multiorgan hasarı ve yetmezliği, *Post-kardiyak Arrest Sendromu* olarak betimlendirilir.

- Post-kardiyak arrest sendromunun mekanizmasına bakılırsa;

2.3.1. Serebral Hipoperfüzyon

Kardiyak arrest hastalarının prognozu esas olarak kardiyak arrestin neden olduğu nörolojik hasarın derecesi ile belirlenir. Beyin, vücut ağırlığının %2' sini oluşturmasına rağmen kardiyak debinin %15' ini ve vücut oksijeninin %20' sini kullanır. Oksijen tüketimi her 100 gr beyin dokusu için 3.5 ml/ dk'dır. Oksijen sunumu 2 ml/100 gr/ dk'nın altına indiğinde bilinç kaybı olur ve nöron hasarı başlar. Kardiyak arrest sonrasında kısa sürede aneorobik koşullar hakim olur ve beynin yüksek metabolik ihtiyacı karşılanamaz. Böylelikle total sirkülatuvar arrestte beyin fonksiyonları hızla bozulur ve çok kısa sürede (15 saniye) bilinç kaybolur. Kardiyak arrestten sonra geri dönüşümsüz beyin hasarı ise 4-6 dakika sonra oluşmaya başlar. Arrest sırasında başlayan nöronal hasar 72 saat devam eder. Erken nekroz ve geç apoptotik nöron ölümleri ile sonuçlanır.

Spontan dolaşımın sağlandığı hastalarda serebral kan akımı (SKA) hemen normal akıma dönmez. Hayvanlarda SKA nihayetinde normale döner (Safar 1993). İnsan

çalışmaları, kardiyak arrest sonrası erken evrede, hastaların, arrest sonrası ilk 72 saat içinde yavaş yavaş normal değerlere dönen düşük bir SKA'ya sahip olduğunu göstermiştir (Lemiale et al. 2008, Bisschops et al. 2010). Kardiyak arrest sonrası beyin hasarı ile ilişkili fizyolojik ve moleküler olaylar karmaşıktır ve ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Takagi et al. 1977). Klinik ortamda hipoksik-iskemik beyin hasarı tek bir mekanizmaya atfedilemez.

Resüsitasyon sonrası serebral perfüzyon, erken hiperemi ve ardından hipoperfüzyon ve son olarak normal kan akışı ile karakterizedir.

2.3.1.1. Erken Hiperemi (Vazoparaliz) (Spontan dolaşımdan 0-20 dakika sonra)

Doku asidozuna bağlı vasküler tonusun azalması, kan basıncındaki veya CO₂ deki değişikliklere cevap vermeyen vazoparalize yol açar. Hipoksiye bağlı vazoparaliz, kalp durmasının çok erken evresinde sıçanlarda gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO) ve adozin dahil serebral dolaşımdaki vazodilatör ve vazokonstriktif araçlar arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı ileri sürülmektedir (Sciotti et al. 1993). Bu fenomen için in vivo doğrudan bir kanıt yoktur. Hiperemi, beyin ödemi ile kombinasyon halinde, genellikle hipoperfüzyon fazı başlamadan önce normalleşen artan intrakraniyal basınca neden olabilir (Hossmann 1997).

2.3.1.2. Hipoperfüzyon Aşaması (Spontan dolaşımdan 20 dakika - 12 saat sonra)

Hipoperfüzyon fazı metabolik / hemodinamik birleşme mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanır ve şiddeti iskemi süresinden bağımsızdır. Hipoperfüzyon fazı sırasında SKA yaklaşık % 50 azalır (Kagstrom 1983). Endotel hasarı lokal vazodilatörlerde (NO) ve endotelin gibi vazokonstriktörlerde dengesizlik gibi çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bu aşamada, otheregülasyonun bozulması düşük kan basıncı ayarında SKA'ı daha da azaltabilir.

2.3.1.3. Normal Kan Akışı (Spontan dolaşımdan 12-72 saat sonra)

Normale döner, düşük kalır veya artar (Bisschops et al. 2010). Daha yakın tarihli literatürde, sadece normale dönme veya SKA'da bir artış tanımlanmıştır (Brule et al. 2017).

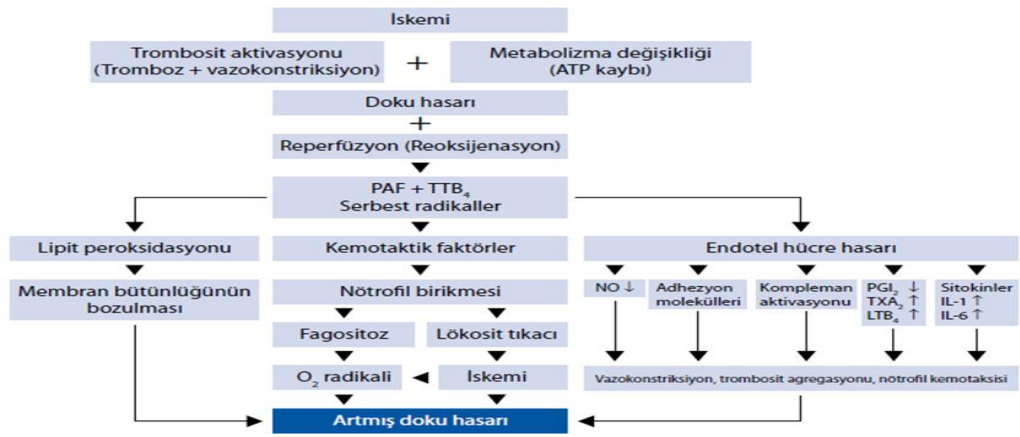
Başvuru sırasında MCA' da düşük bir ortalama akış hızı tarif edilmiş, bu durum ilk gün boyunca nispeten sabit kalmış ve 48 saatte normal seviyelere yükselmiştir (Bisschops et al. 2010).

2.3.2. İskemi Reperfüzyon (İR) Hasarı

İskemi reperfüzyon hasarı; yetersiz O₂ sunumu ile başlayan, nötrofil ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) rol oynadığı steril inflamatuvar yanıtla devam eden patolojik bir durumdur (Dammers et al. 2001, Alizan et al. 2006, Tokito and Silva 2005, Duru ve ark. 2005). Dokuya giden kan akımı kesildiğinde hücresel fonksiyon bozukluğuna sebep olan birbirini takip eden kimyasal olaylar başlar. Normal hücre fonksiyonları için normal koşullarda O₂ bağımlı yol kullanılır. O₂ yokluğunda ise anaerobik metabolizma yolu aktiflenir ve laktik asit birikimi artar. Asidoz sonucunda normal enzim aktiviteleri değişir, yüksek enerji bağları parçalanır ve hücre canlılığını sürdürebilmek için gerekli enerjisini yitirir (Alizan et al. 2006, Arasa ve Dilsizian 2007, Collard and Gelman 2001, Schoenberg and Beger 1993). Organizmanın iskemiye verdiği cevap, hücre türüne ve iskemi süresine göre değişir. İskemik alanın genişliği ve süresi iskemik hasarın derecesini belirleyen en önemli faktörlerdir. İskemik dokuya tekrar kan akımı sağlanmasıyla enerji sağlanır, hasar gören hücre tamir edilir ve toksik maddeler ortamdaki uzaklaştırılır. Reperfüzyon, iskemik hasarın geri dönebilmesi için gereklidir fakat aynı zamanda tehlikeli sonuçlara da yol açabilir. İleri derecede bölgesel doku hasarına neden olurken toksik metabolitler de sistemik dolaşıma geçerek sistemik hasara neden olabilirler. İR'nin neden olduğu doku hasarının büyük ölçüde reperfüzyon döneminde oluştuğu ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Alizan et al. 2006, Blaisdell 2002, Schlag et al. 2001). Hasarlanmaya neden olan doku perfüzyonundaki bozulma, damar geçirgenliğinde artış ve buna bağlı olarak gelişen doku ödemiyle ilişkilidir. Damar endotelini koruyan ve endotel fonksiyonlarını bozacak patolojik süreçleri hafifleten ajanlar ve yaklaşımlar hasarlanmaya karşı koruyucu etkinlik göstermişlerdir (Arasa ve Dilsizian 2007, Collard and Gelman 2001, Schoenberg and Beger 1993).

Klinik çalışmalarda vasküler kan akımının yeniden sağlanmasıyla birlikte, iskemik organa kan akımının tam olarak sağlanamadığı gösterilmiştir. Bu perfüzyon probleminin altında yatan mekanizmalar tam olarak gösterilememiştir. Bu duruma,

damar lümeninde trombosit-lökosit birikimi, interstisyel sıvı birikimi (ödem), endotelial vazorelaksanların [nitrik oksit (NO), prostasiklinler] azalması ve sonuç olarak mekanik olarak kan akımı azalmasının neden olduğu ileri sürülmektedir. İskemi sonrası dokuda tekrar kan akımı oluşmayan kapillerlerin sayısı ile buraya infiltre olan lökosit sayısı arasında güçlü bir ilişki vardır. Yapılan çalışmalarda nötrofillerin baskılanması ile miyokard, beyin ve iskelet kasında bu oluşumun azaltılabildiği gösterilmiştir. Bununla birlikte SOR oluşumu önlendiğinde, kapiller akımın onarıldığı ve lökosit/endotel hücre adezyonunun engellendiği de birçok çalışma ile gösterilmiştir (Gute et al. 1998, Collard and Gelman 2001, Korthuis et al. 1988).



Şekil 1. İskemi reperfüzyon hasarı (Şener ve ark. 2007)

2.4. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi

Dünyada ve ülkemizde tüm ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler ilk sıradaki yerini korumaktadır. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda spontan dolaşım sağlandıktan sonra karşılaşılan en önemli sorun nörolojik tablonun kötü seyretmesi ve buna bağlı prognozun bozulması, yaşam kalitesi ve hayat beklentisinin azalmasıdır. Amerika'da hastane dışında gelişen kardiyak arrestlerde mortalite oranı % 65- 95 civarındadır. Hastane dışı kardiyak arrest sonrası sağkalım ve hastaneden çıkma oranı %5 iken; eğer hasta yoğun bakım takibine alınmış ise bu oran %25-40' a çıkmaktadır. Sağ kalanlarda nörolojik sekelsiz iyileşme oranı ise %10-20 gibi düşük düzeydedir (Polderman 2008). Resüsitasyonda hipotermi'nin bugün bu kadar üzerinde durulan bir konu olmasının sebebi resüsitasyon sonrasında

hastaların nörolojik olarak sekelsiz iyileşmelerini sağlamak, yaşam beklentisini ve hayat kalitesini yükseltmeye çalışmaktır. Çünkü hipotermi; kardiyak arrest sonrasında reperfüzyon hasarı ile birlikte ortaya çıkan bir takım kimyasal reaksiyonları önlemede ve serebral metabolik aktivitenin baskılanmasında etkin bir yöntem olarak önerilmektedir (Smith 2002).

Hedefe yönelik ısı tedavisi, standart postkardiyak arrest bakım sonrasında önerilen tek nöroprotektif müdahaledir (Callaway et al 2015). Sadece soğutma veya idame periyodunun değil aynı zamanda indüksiyon, yeniden ısınma ve normotermi de dahil olmak üzere tedavinin diğer aşamalarının da altını çizmek için, TTM'in daha önceki 'terapötik hipotermi' teriminin yerine, Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Uluslararası Resüsitasyon İrtibat Komitesi (ILCOR) 2015 yılı rehberinde 'hedefe yönelik ısı tedavisi (TTM)' terimini getirdi. Kardiyopulmoner resusitasyon (KPR) uygulandıktan sonra spontan dolaşım sağlanan uygun endikasyonu olan hastalara nörolojik geri dönüşün başarılı olmasını sağlamak için ilk 8-10 saat içinde vücut ısısının 32-36°C ye indirildiği ve hedef ısıya ulaşıldıktan sonra 12-24 saat (ort 18 saat) bu düzeyde sabit tutulması işlemine hedefe yönelik ısı tedavisi denir.

Hedefe yönelik ısı tedavisi 1940'lardan bu yana uygulanmaktadır. İlk deneyler düşük sıcaklıklarda <30°C yapılmıştır. Düşük sıcaklıklarda çok sayıda yan etkinin ortaya çıkmasıyla beraber ciddi yoğun bakım takibi gerektirmektedir. Merkez ısı 32°C'nin altına düştüğünde kalbin ileti hücrelerinin depolarizasyondaki azalmaya bağlı ölümcül aritmiler ve bradikardiler gelişebilmektedir (Polderman 2008). 1990'larda beyin korumanın farmakolojik ajanlarla yeterince sağlanamaması kardiyak arrest sonrası hipotermiyi yeniden gündeme getirmiştir (Wright 2006). 1980 ve 1990 yılları arasında yapılan hayvan deneyleri ve küçük klinik çalışmalar sonucunda 32-35°C daha az yan etki görüldüğü saptanmıştır (Bailitz et al. 2009). ERC 2015 kılavuzunda artık arrest sonrası dönemde 34-36 °C arasında sabit bir sıcaklık değer hedeflenmiştir.

2.4.1. Hedefe Yönelik Isı Tedavisinin Sistemik Etkileri

Kardiyak arrestten sonraki 48 saat içinde hipertermi süreci başlar. Beyin oksijen tüketimi vücut ısısının her bir derece yükselmesi ile hücrel metabolik işlemler ve ATP tüketimi arttığından %8 oranında artar (Smith et al. 2002). Hipotermi ile her bir

derece ısı azalmasında ise serebral oksijen tüketimi %6-7 oranında azalmaktadır. Hipotermi iskemik bölgelere oksijen sunumunu sağlar ve intrakraniyal basıncı iskemi-reperfüzyona bağlı iyon dengesizliğini iyileştirerek ve membran stabilizan etkisi sayesinde hücre içi su ve iyon girişini engelleyerek azaltır.

Deneysel çalışmalarda yüksek enerjili fosfat depolarının korunması, serebral metabolizmanın azalması ve glutamatın ekstra hücrel konsantrasyonunun azalmasında da rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca iskemi ve reperfüzyon hasarı sırasında uyarıcı aminoasitlerin düzeyini ve laktat konsantrasyonlarını azaltır. Bu sayede serbest radikal üretimi düşmekte ve apoptozun şiddeti azalmaktadır. Ayrıca geç hasara neden olan inflamatuvar mekanizmalar baskılanmaktadır (Al Saneni et al. 2002).

Hipoterminin metabolizma üzerindeki etkilerine bakıldığında metabolizma hızını yavaşlattığı, azalmış oksijen sunumuna ve azalmış karbondioksit üretimine neden olduğu görülmektedir. Ancak yağ metabolizması üzerine pozitif yönde etki ettiği, artmış gliserol, serbest yağ asidi ve ketonik asit düzeylerine sebep olduğu bu sayede metabolik asidozu tetikleyebildiği bilinmektedir. Endokrin sistemdeki etkilerinde artmış kortizol, adrenalin, noradrenalin düzeylerine azalmış insülin duyarlılığı ve insülin sentezine neden olmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi gelişmekte ve gelişen hiperglisemi nöronal hasarı şiddetlendirebilmektedir. Kardiyovasküler sistem üzerinde kalp atım sayısını azaltıp, sistemik vasküler rezistansı arttırarak etki gösterir. Ek olarak tedavi edici hipotermi atım hacmi ve ortalama arter basıncının sürdürülmesini sağlar. Vücut ısısı 33°C'nin altına indiğinde elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerine; PR ve QT süresinde uzama QRS' de genişlemeye, 32°C' nin altında ise aritmilere neden olabilmektedir. Solunum sistemi üzerine etkileri arasında dakika ventilasyonunun azalması ve PaCO₂'nin normal sınırlar içerisinde kalması sayılabilir. Asit baz dengesi bozulabilir, bazı olgularda pH'nın düzeltilmesinde CO₂ ilave edilmesi, serebral infarkt hacmini ve ödemi azaltabilir. Diürez ve idrar miktarı başlangıçta artar, sonra hedef ısıya ulaşıncaya kadar stabil hale gelir. Ancak tübüler disfonksiyon gelişirse elektrolit kaybı ve sıvı-elektrolit dengesizliği gelişebilir. Hipotermi barsak fonksiyonlarını ve intestinal motiliteyi yavaşlatarak ileusa neden olabilir. Ayrıca artmış karaciğer enzim düzeyleri ve pankreatitte görülebilir.

Uzamış hedefe yönelik ısı tedavisi lökositlerin sayısı ve fonksiyonu azalır, bu nedenle sepsis özellikle de pnömoni ve yara yeri enfeksiyonları sık görülür. Sepsise yatkınlığı nötrofil ve makrofaj fonksiyon bozukluğu ve proinflamatuvar mediyatör salınımının baskılanması da arttırmaktadır. Trombositlerin sayısı ve fonksiyonunun azalması ise, hemoraji riskinin artmasına ve pıhtılaşma zamanının uzamasına neden olur (Alzaga et al. 2006).

2.4.2. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Endikasyonları

AHA 2015 kılavuzunda hedefe yönelik ısı tedavisi uygulanabilecek hastalar şunlardır;

- Hastane dışı kardiyak arrestlerde başlangıç ritmin VF olduğu ve spontan dolaşımın geri döndüğü komatöz hastalar

(Sınıf 1, KD B)

- Hastane içi arrest sonrası herhangi bir başlangıç ritmi olan; hastane dışı ise nabızsız elektriksel aktivite veya asistoli olan ve spontan dolaşımın geri döndüğü erişkin komatöz hastalar

(Sınıf 2b, KD B)

18-75 yaş arası bireylerden oluşması, kardiyopulmoner resüsitasyona (KPR) kollaps geliştikten sonra 5-15 dk içinde başlanması, KPR' nun 60 dakikadan kısa sürmesi, spontan dolaşım sağlandıktan sonra normal sinüs ritmine dönmesi, ortalama arter basıncının (OAB) > 60 mmHg ve/veya sistolik arter basıncının (SAB) > 90 mmHg olması, gözlerin spontan kapalı Glasgow koma skalasının (GKS) 8 ve altında olması gerekmektedir.

2.4.3. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Kontrendikasyonları

Hastanın 18 yaşının altında olması, gebe olması, OAB < 60 mmHg ve/veya SAB < 90 mmHg olması, koagülapatisinin (varfarin tedavisi görüyor olması) veya trombositopenisinin olması, kardiyak arrest sonrası hastanın hipotermik olması (vücut ısısının < 30°C), komayı açıklayacak kardiyak arrest dışında bir durum olması (ilaç aşırı dozu, kafa travması, inme, status epileptikus), terminal dönemde hastalık olması,

hastada kontrolsüz aritmiler görülmesi terapötik hipotermi uygulanması için kontrendikasyondur. 18 yaşın altındaki ölümlerin daha çok solunumsal nedenlere bağlı olması bu bireylerin uygulama dışında bırakılmasına neden olmuştur.

2.4.4. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Uygulama Yöntemi

Uygulama sırasıyla hazırlanma, indüksiyon, idame, yeniden ısıtma olmak üzere dört kısımdan oluşur. Hazırlanma kısmında:

Glaskow koma skalası, pupil ışık refleksi, kornea refleksi, yüz hareketleri, göz hareketleri, öksürük ve öğürme refleksi, ağırlı uyarana motor yanıt kaydedilir.

İşlem öncesi akciğer grafisi ve EKG çekilir. Hemogram, laktat, arteriyel kan gazı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protrombin zamanı (PTZ), kan üre azotu (BUN), kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin, sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), serbest T3, serbest T4, tiroid stimulan hormon (TSH), amilaz, lipaz, kreatinin kinaz (CK), CK-MB, troponin T ve kan kültürü alınır.

Arrest sonrası vücut ısısının aktif kontrolü mümkün olan en kısa sürede başlatılmalıdır. Ateş kontrolü en az 48 saat sürdürülmelidir. Vücudun çeşitli bölgelerine konulabilecek ısı probu ile sürekli vücut ısısı takibi yapılır. Bunun için altın standart pulmoner artere konulacak kateterdir ancak invaziv bir yöntemdir. Özefageal prob pulmoner kateterdeki vücut ısısına, timpanik prob ise serebral vücut ısısına en yakın değeri verir. Ayrıca nazofarinksten, mesaneden ve rektumdan da sürekli vücut ısısı takibi yapılabilir. Hastaya terapötik hipotermi uygulamasına karar verildikten sonra **intravasküler** veya **eksternal** soğutma başlanır. Bu yöntemler ayrı olacağı gibi birlikte de kullanılabilirler. İntravenöz olarak 4°C'ye soğutulmuş ringer laktat solüsyonu 30 ml/kg dozunda ortalama 30 dk. içerisinde uygulanır.

Aynı zamanda yüzeysel soğutma pedleri ile hipotermi idamesi sağlanır. Vücut ısısını 32-36 °C arasında 24 saat tutmak hedeflenir. Ancak günümüzde daha pratik ve kontrol edilebilir kullanım imkanı olan su sirkülasyonlu yüzeysel soğutma cihazları ve pedleri bulunmaktadır.



Resim 1. Soğutma pedleri

Gövdeye ve alt ekstremitelere yapıştırılan su sirkülasyonlu pedler sayesinde kontrollü bir (0.25-0.5 °C/saat) hızda ortalama 4-6 saatte hedeflenen hipotermi seviyesine ulaşır. 12-24 saat istenen hipotermi uygulandıktan sonra tekrar 0.25-0.5 °C/saat hızında ortalama 4-6 saatte yeniden ısıtma işlemi uygulanır. Bu yavaş soğutma ve ısıtma işlemi hemodinamide, metabolizmada ve elektrolit değerlerinde oluşabilecek dengesizlikleri minimalize etmektedir. Isıtma işlemi tamamlandıktan sonra cihaz hastadan ayrılmaz ve normotermide tutulur (36.5-37 °C). İlk uygulamaya başlandığından itibaren 72 saat tamamlandığında normotermide cihaz ve soğutma pedleri hastadan ayrılır. İmmobilizasyona bağlı derin ven trombozu (DVT) için profilaksi uygulanmalıdır. Hastalarda ortalama arteriyel basıncı 65-100 mmHg, santral venöz basınç 8-12 mmHg, kalp atımı 80-100 olacak şekilde gerekli sıvı ve vasopresör tedavi uygulanmalıdır. Ayrıca 6 saat ara ile arteriyel kan gazı, glukoz, Na, K, Ca, P, Mg ve trombosit değerleri; 8 saat ara ile aPTT, PT, INR ve 12. saatte bir hemogram değerlerine bakılmalıdır. TTM sonlandırıldıktan sonra hastaya difüzyon ağırlıklı

kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılıp, nörolojik değerlendirilmesi yapılır.



Resim 2. Yüzeysel soğutma cihazı

2.4.5. Hedefe Yönelik Isı Tedavisi Komplikasyonları

Hedefe yönelik ısı tedavisi dolaşım sisteminde, solunum sisteminde, koagülasyon sisteminde, ilaçların metabolizması üzerinde ve daha başka birçok sistem üzerinde çok sayıda fizyolojik değişikliklere neden olmaktadır. Başarılı bir hipotermi uygulaması için bu fizyolojik değişiklikleri bilmek ve patofizyolojik değişikliklerin farkında olmak gerekir. Örneğin hipotermi, azalmış kardiyak atım hacmine, ılımlı bir asidoza, artmış amilaz ve laktat düzeylerine neden olur. Bunlar fizyolojik değişikliklerdir ve tedavi gerektirmezler. Ancak titreme gibi fizyolojik bir değişiklik hastada oksijen tüketimini arttırdığından ve hastanın konforunu azalttığından sedatifler ve analjeziklerle tedavi gerektirir. Hastalarda görülen bu patofizyolojik durumlar kişinin yaşına, altta yatan ve / veya eşlik eden hastalığına ve kullandığı ilaçlara göre değişiklik göstermektedir (Polderman 2004).

Hipoterminin kardiyovasküler sistem üzerine yaptığı değişikliklere bakıldığında aritmi riskini arttırdığı görülmektedir. Hipotermi PR, QRS ve QT sürelerinde uzamaya ayrıca bradikardiye sebep olmaktadır. Periferik vazokonstriksiyona bağlı artmış kan basıncı ve santral venöz basınç ile azalmış kalp atımı ve kardiyak atım hacmi ile ilişkilidir. Ayrıca, ısınma sırasında vazodilatasyon gelişip sıvı gereksinimi artabilmekte inotrop

ya da vazokonstriktör kullanımı gerekebilmektedir (Bailitz et al. 2009). Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül aritmiler ve atriyal fibrilasyon 30 °C' nin altında görülmektedir. Hipotermi metabolizma ve böbrekler üzerinde de patofizyolojik değişikliklere neden olabilmektedir. İndüksiyon fazında fazla miktarda soğuk diürezisi olmakta ve hipovolemi görülmektedir. Uygun ısıya ulaşıldığında idrar çıkışı normale dönmektedir. Ancak soğuk diürezine bağlı bozulan tübüler fonksiyon ve hipovolemi akut böbrek yetmezliğine sebep olabilmektedir. Elektrolit bozukluklarından hipokalemi, hiperglisemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi görülebilmektedir. Bunlar nörolojik hasarlanmayı ve aritmi gelişme riskini arttırmaktadır. Yeniden ısıtma döneminde gelişen hipovolemi ve hiperkalemi yavaş ısıtma ile önlenbilir (Neumar et al. 2009) . Ayrıca verilen 2-3 gr MgSO4 aritmi riskini ve titremeyi azaltmakla beraber yeniden ısıtmada gelişen vazodilatasyonu önler ve nörolojik hasarlanmayı azaltır (Zhu et al. 2004). Hiperglisemi insülin sekresyonunda ve insülin duyarlılığında azalmaya bağlı gelişir ve nörolojik hasarı artırır. Kan glukoz düzeyi 80-110 mg/dl arasında tutulduğunda hipoglisemi ataklarının ve bu nedenle nörolojik hasarın da arttığı fark edilmiş. Mortalitenin azaldığı uygun kan glukoz düzeyi 145-180 mg/ dL olarak belirlenmiş ve kan glukoz düzeyi bu seviyelerde tutulmaya çalışılmıştır. Soğutma evresinde gelişen hipokaleminin düzeltilmesi, ısınma döneminde gelişecek hiperkalemiyi derinleştireceğinden elektrolit düzeyi yakından izlenmelidir (Bailitz et al. 2009) .

Hipotermi ılımlı bir kanama diatezine, trombosit fonksiyonunda ve sayısında azalmaya, kanama zamanında artmaya, pıhtılaşma enzimleri ile plazminojen aktivatör inhibitörlerinin kinetiğinde ve pıhtılaşma kaskatının basamaklarında bozulmalara neden olmaktadır. aPTT ve PTZ sürelerindeki uzama enzimatik reaksiyonlardaki yavaşlama ve pıhtılaşma kaskatında meydana gelen bozulmalara bağlı olmaktadır (Sessler 2001). Merkezi ısı 30°C' nin üstünde kaldığı sürece belirgin kanama komplikasyonu nadir görülmektedir. Tüm bu kanamaya yatkınlığa rağmen trombolitik tedavi ile perkütan koroner girişimin güvenli olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (Wolfrum et al. 2008). Bu kanamaya yatkınlık TTM'in travmatik beyin hasarlarında ve travma hastalarında uygulanması için bir engel gibi görünmektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda travmatik beyin hasarında, subaraknoid kanamalarda, inmede,

anoksik beyin hasarında hipotermi intrakraniyal kanamayı arttırdığına dair veri saptanmamıştır ve bu hayvan deneyleri ile desteklenmiştir (Kinoshita et al. 2002).

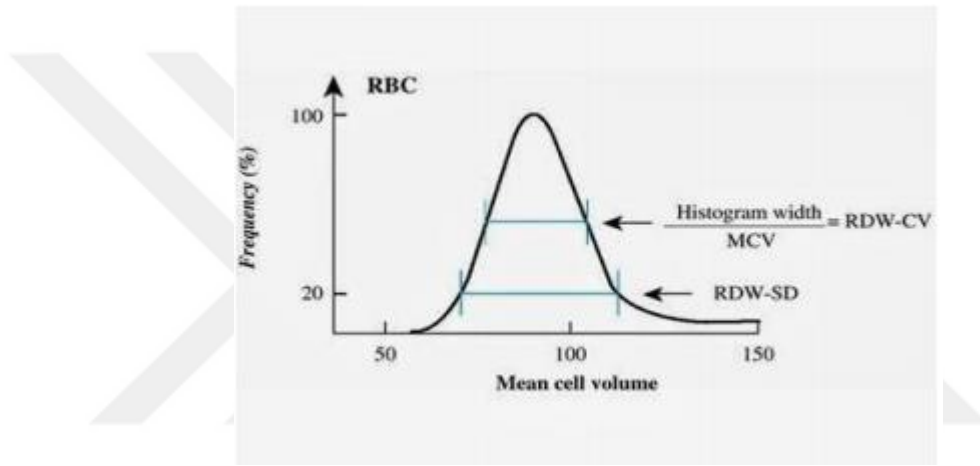
Hipotermi inflamatuvar yanıtta, immün fonksiyonlarda baskılamaya neden olduğundan enfeksiyona yatkınlığı arttırmaktadır (Sessler 2001). Ayrıca lökosit sayısını azaltıp, lökositlerin fagositozunu ve kemotaktik migrasyonunu önleyerek enfeksiyonların gelişimine katkıda bulunmaktadır. İnsülin rezistansına ve sekresyon azlığına bağlı gelişen hiperglisemide enfeksiyon sıklığını arttırmaktadır (Salman et al.2000). Tüm hipotermik post kardiyak arrest hastaların % 50' sinde pnömoni ve sepsis görülmektedir. Pnömoniler çoğunlukla aspirasyonla veya ventilatörlerle ilişkilendirilmiştir. Proflaktik antibiyotik uygulaması bu yüksek sıklık nedeniyle önerilmektedir. Hastaların immobilizasyonu ve derideki periferik vazokonstriksiyon yara yeri enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca eksternal soğutma uygulanan bölgelerde cilt bütünlüğü bozulup doku nekrozu görülebilmektedir. İnternal soğutma yönteminde ise kullanılan kateterlerle ilişkili enfeksiyonlar ve tromboemboliler görülebilmektedir. Hipotermi karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek özellikle sitokrom P450 enzimlerinin aktivitesini azaltır. Bu sayede ilaçların farmakokinetiğini etkiler. Böylece ilaçların distribüsyon volümü, metabolizması, klerensi değiştiğinden birikim ve toksisite artar (Sessler 2001).

Hipotermik hastalarda en sık görülen asit-baz bozukluğu metabolik asidozdur. Bu genellikle tedavi gerektirmeyen ılımlı bir asidozdur. Asidoz artan gliserol, ketonik asit, laktat ve serbest yağ asitlerine bağlı gelişir. Ancak kan gazı cihazları 37 °C' lik vücut ısısını baz alarak ölçüm yaptığından hipotermik hastalar için bunun hesaplanması gerekecektir. Vücut ısısındaki her 1 °C' lik düşme için PO₂ ye 5 mmHg, PCO₂' ye 2 mmHg eklenir, pH' dan 0.012 birim çıkarılır

2.5. Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW)

Histogramlarından elde edilen istatistiksel veridir. Eritrositlerin büyüklüğünün dağılımını incelemek için 'Red cell distribution width-coefficient variation' (RDW-CV) ve 'Red cell distribution width–standard deviation' (RDW-SD) olmak üzere iki istatistiksel yöntem kullanılır. RDW-CV standart deviasyondaki eritrositlerin histogram genişliğinin MCV'ye bölünüp, 100 ile çarpımına eşittir. RDW-SD ise

eritrosit histogramında eritrosit popülasyonunun % 20'sinin bulunduğu düzeydeki en büyük ile en küçük eritrosit arasındaki hacim farkıdır. RDW-CV'nin ortalama normal değeri % 14, RDW-SD'nin ise 45 fl'dir. Genel olarak aneminin ayırıcı tanısı için kullanılmaktadır. Retikülositlerin dolaşımında arttığı durumlarda yükselmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RDW'nin, birçok hastalıkta prognostik faktör olarak değerlendirildiği bildirilmiştir (Li et al.2017). Sadaka ve ark. septik şokun ilk gününde RDW'nin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Özdoğan ve ark. intraabdominal sepsis tanılı hastalarda, RDW'nin birinci gündeki değerinin mortalite ile direkt ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir.



Şekil 2. RBC (Red Blood Cell) histogramı (Horne BD et al.2015)

2.6. Lökositler

Vücudu dış etkenlere ve enfeksiyonlara karşı koruyan lökositlerin normal değeri 4.000-10.000/mm³'dür. Kemik iliğinde üretilen lökositler immun sistemde görevlidir. Kan dışında dalak, lenf sistemi ve diğer dokularda bulunabilir. Apandisit, tonsillit, menenjit, apseler, romatizma gibi bakteriyel enfeksiyonlar, lösemi, gebelik, aşırı sigara tüketimi vs. gibi durumlar da lökositoz görülürken riketsiya, aplastik anemi, tifo ve paratifo, brucelloz ve miliyer tüberküloz gibi hastalıklarda lökopeni görülür. Vücudumuzda bağışıklık sisteminde görev alan hücre grupları; granülositler ve lenfositlerdir. Granülosit terimi nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücreleri, dendritik hücreler, monosit-makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücreler ile "T" ve "B" lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden

oluşmaktadır. Granülositler vücuda girmiş olan bakteri ve virüs gibi patojenleri tanıyarak bunları hücre içine alarak veya temas yoluyla etkisiz hale getirir. Granülositler, organizma dünyaya geldiği anda aktif olarak görev aldıkları için doğumsal bağışıklık sistemi içerisinde sınıflandırılırken, lenfositler görevini yerine getirebilmesi için öncelikle hedef molekülü veya patojeni tanıması ve bu hedefe yönelik özelleşmiş bazı molekülleri sentezlemesi gerektiğinden dolayı kazanılmış bağışıklık sistemi içerisinde yer almaktadır (Litman et al 2005). Vücudun korunmasında baskın olan sistem kongenital bağışıklık sistemidir. Patojen bir mikroorganizma vücuda girdiğinde, öncelikle doğumsal savunma sistemi (granülositler) ile karşılaşır. Bu durumda hasar görmüş veya enfekte olmuş hücrelerden eikozanoidler ile bazı sitokinler salgılanır ve enflamasyon cevabı oluşur. Enflamasyonun dört temel belirtisi ateş, kızarıklık, ağrı ve şişliktir. Kan damarlarındaki genişleme sonucu hasarlı bölgede kızarıklık oluşur. Damarlardaki genişleme ve sitokinlerden salınan lökotrienlerin etkisi ile, nötrofiller yoğun olarak hasarlanmış olan bölgeye göç ederler. Kanda bulunan lökositlerin yaklaşık %50-60'ını nötrofiller oluşturmaktadır. Nötrofiller kemik iliğinde üretilip sonrasında kan dolaşımına geçmektedir. Dolaşımda fagositozda görev alan hücrelerin çoğunluğunu oluşturan nötrofillere polimorf nükleer lökositler de denilmektedir. Ömürleri yaklaşık bir gün kadar kısadır. Viral enfeksiyonlarda genelde nötrofil sayısı artmazken, sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısının artmasına neden olmaktadır (Langermans et al. 1994, May and Machesky 2001). Enfeksiyon giriş yeri ve enflamasyonda ilk görev alan hücrelerdir. Antimikrobiyal aktivite yanında farklı hücrelerden kemokin ve sitokin sentezinin artmasına neden olarak hedef hücrelere kemotaktik özellik sağlamaktadır (Kindt et al. 2007). Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller, myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (Tousoulis et al. 2006, Reichlin et al. 2010). Lenfositler edinsel immun yanıtın hücreleridir. Kemik iliğinde üretilir ve olgunlaştıktan sonra fonksiyon kazanırlar. B lenfositler sindirim sistemindeki lenfoid dokuda, T lenfositler ise timusda bu olgunlaşma sürecini tamamlamaktadır. Daha sonra kan dolaşımına geçen lenfositlerin bir kısmı lenf nodları ve dalak gibi sekonder lenfoid organlarda görev almaktadır. Dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını lenfositler oluşturmaktadır. Lenfositlerin ömrü nötrofillerle karşılaştırıldığında

oldukça uzundur (Harty et al. 2000, Pancer and Cooper 2006). Lenfositlerin sitokin salınımlarına ve yüzey reseptörlerine göre farklı alt tipleri bulunur. B hücre gelişimi ve matürasyonu antijenden bağımsız olarak primer lenfoid organ olan kemik iliğinde gerçekleşir. Matür B hücreleri antijeni tanıyabilir ancak antikor sekresyonu yapamazlar. Antikor sekresyonu için önce aktive olmaları gereklidir. Hücresel immunitenin asıl elemanı olan T lenfositleri ise kemik iliğinden köken alır ve timusta olgunlaşır (Durmaz 2013, Camcıoğlu 2013).

2.6.1. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR)

Organizmanın eksojen veya endojen uyarılara karşı yaşamın devamı için verdiği yanıtı enflamasyon denir. Bu yanıt ile hücresel hasarı onarmak, hücre ve eksojen cisim atıklarını ortadan kaldırmak, uyarıyı sınırlandırarak organizmayı korumak yatmaktadır. Enflamasyonun başlaması enfeksiyöz veya non enfeksiyöz etkenlerle olabilmektedir. Lökositlerin aktivasyonu ile salınan mediatörler inflamasyonun temel faktörleridir (Tapper 1996, Jaeschke and Smith 1997). Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artışa ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan bu iki alt grubun birbirine matematiksel oranı ile NLR hesaplanır ve bu oran bir inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir (Jilma 1999, Zahorec R. 2001). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Son yıllarda klinikte inflamasyon belirteci olarak kullanılan tetkiklere ek olarak NLR'nin birçok hastalığındaki ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Bu araştırmaların temelinde lökositlerin uyarana karşı oluşturdukları fizyolojik yanıt ile nötrofil sayısında artış ve nötrofiliye eşlik eden lenfosit sayısındaki rölatif düşüş yatmaktadır (Zahorec 2001, Lowsby et al. 2015, Kılıçaslan ve ark. 2015, Elbey ve ark. 2015). Kardiyovasküler sistem hastalıklarında NLR prognostik faktör olarak sıkça kullanılmaktadır. Kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda NLR düzeylerinin artması kötü prognozun bir göstergesi olduğu bulunmuştur. Benzer olarak NLR'de yükselme akut koroner sendromlarda mortalite oranının artması ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar

mevcuttur (Duffy et al. 2006, Tamhane et al. 2010). Nötrofili akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili bulunmuş, relatif lenfopeninin birlikteliği kalp yetmezliğinde değerli bir mortalite belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (Raunkaewmaneeet al. 2012). Nötrofil lenfosit oranı subklinik inflamasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Jilma et al. 1999, Zahorec 2001). Yapılan bazı çalışmalarda NLR'nin bazı kanser türlerinde prognoz tahmin edilmesinde kullanılabilirliği yönünde bulgular saptanmıştır (Tsujimura et al. 2002, Duffy et al. 2006). Takip edilen kolorektal tümörlerde düşük lenfosit sayısı kötü prognozla ilişkilidir çünkü bir tümörde T lenfositlerin varlığı lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Nötrofil lenfosit oranı'nın, kolorektal ve over kanserinde mortalite belirlemede iyi bir prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (Tsujimura et al. 2002, Blake et al. 2004). Enfeksiyöz hastalıklar yanında metabolik sendrom, kronik obstruktif akciğer hastalığı, son dönem böbrek hastalığı, subdural kanama, Behçet hastalığı, malignite, keratokonjonktivit gibi çeşitli hastalıkların NLR düzeyleri ilişkisi araştırılan 29 çalışmalar yapılmaktadır (Sönmez ve ark. 2013, Kılıçaslan ve ark. 2015, Elbey ve ark. 2015).

2.7. Trombositler

2.7.1. Trombositlerin Yapısı ve Fonksiyonları

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda görevli 2-4 µm çapında çekirdeksiz, diskoid şekilli kan hücreleridir. Megakaryositler, hemopoetik sistemin en büyük hücreleridir ve kemik iliğinde üretilir. Üretimleri trombopoetin, GM-CSF, 23 IL-6 ve IL-11 tarafından kontrol edilir. Normal değeri $150-450 \times 10^3 / \text{mm}^3$ arasındadır. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, çoğu dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi ile yıkılır (Guyton 1991). Trombositler temel olarak tromboz ve hemostazda rol alırlar. Aynı zamanda enfeksiyon ve inflamasyonda da etkilidir (Elzey et al 2003). Aktive trombositlerden salınan kemokinlerin immün cevapta akut faz reaktanı gibi ilk cevapta yer aldığı, nötrofil, granülosit, monosit benzeri çalıştığı ve direkt olarak antimikrobial etkisi olduğu bulunmuştur (Flad and Brandt 2010). Endotel hasarı sonucunda kan subendoteldeki kollajen ile karşılaşır ve trombositlerdeki glikoprotein-1a, VWF (von willebrant faktör) aracılığıyla hasarlı bölgeye adheze olur. Aktive trombositlerin şekli değişir ve hacmi artar. Trombosit aktivasyonu ile granüler içerik

(serotonin, TXA2, PAF, PDGF gibi) ve membran proteinleri hücre yüzeyinden salınır. Granüler içerikten salınan bu enzimler, trombositlerin aktivitesinin daha da artmasını sağlar ve fibrinojen yardımıyla yüzey glikoproteinlerinin (glikoprotein 2b/3a) birbirine bağlanmasına neden olur. Bu olaya agregasyon denir (Davi et al. 1997).

2.7.2. Ortalama Trombosit Hacmi (MPV)

Trombositlerin kimyasal ve fiziksel özellikleri trombosit hacmine bağlıdır. Büyük trombositlerin adezyon ve agregasyonlara yatkınlığı içerdikleri daha fazla alfa granüller diğer trombosit kaynaklı maddeler nedeniyle daha fazladır. Bu nedenle hemostazda daha etkilidirler. Trombopoez arttığında, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı MPV’de artar (Dow R. 1994, Park et al. 2002). Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, sepsis, malignite, myokard infarktüsü gibi hastalıklarda MPV’nin klinik yararı üzerine çalışmalar yapılmıştır (Kalkan ve ark. 2012, Erden ve ark. 2013). Ortalama trombosit hacmi ölçümü antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak yapılır (Bancroft et al. 2000). Trombositlerin şekli ve yapısı antikoagülan maddeye ve ortamın ısısına bağlı olarak değişir. Normal değeri 4,5-8,5 fl (ortalama 6,5 fl)’dir (Bancroft et al. 2000). MPV, periferik trombosit yıkımının arttığı durumda artar, trombosit üretimi bozulduğunda azalır (Dow RB 1994, Şenaran ve ark. 2001). Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler. Genç trombosit üretiminin arttığında artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı beraberinde makrotrombositozda vardır (Bath and Butterworth 1996, O’Malley 1996). Trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artma sonucunda MPV artışı görülür. Trombosit hacmindeki farklılıklar kemik iliğinde megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir. Trombosit hacmi, megakaryositten ayrılma safhasında iken belirlenir. İnterlökin-3, İnterlökin-6, İnterlökin-11 gibi sitokinler, GM-CSF, eritropoetin ve trombopoetin aracılığıyla megakaryositler etkilenir ve daha reaktif, geniş trombositlerin üretimine yol açarlar. Trombositler birçok immün ve inflamatuvar olayda rol almaktadır. Astım, atopik egzema gibi alerjik hastalıkların patogeneğinde aktive trombositlerin yeri olduğu gösterilmiştir (Yamamoto et al 1993, Pitchford et al 2006). Trombositler aktive olduklarında çeşitli inflamatuvar moleküller salgılayarak immün yanıt ve inflamasyona katkıda bulunurlar (Kasperska and Rogala 2007). Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot

talasemide görülür. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur (Dow RB 1994). Trombosit hacim ve yapısal değişiklikleri çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir (Dow R. 1994). Ortalama trombosit hacmi, trombositopeninin üretim azlığından mı yıkım fazlalığından mı olduğunu ayırt etmede yardımcı olabilir. Ortalama trombosit hacmi, periferik trombosit yıkımının arttığı immün trombositopenik purpura (İTP) (Ntaios et al 2008), sepsis, preeklampsi, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) gibi durumlarda, Bernard-Soulier sendromu ve MayHegglin anomalisi gibi konjenital bozukluklarda, diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, stroke, renal arter stenozu, pankreatit, romatoid artrit, pulmoner emboli, akut apandisit gibi hastalıklarda artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Kostrubiec et al. 2010, Lee and Kim 2011). Ortalama Trombosit Hacmi aplastik anemi ve lösemi gibi trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır (Dow R. 1994, Şenaran ve ark. 2001). Hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimi gibi durumlarda, aplastik anemide (Lee et al 2010), kistik fibroziste (Uysal ve ark. 2011), kronik böbrek yetmezliğinde ve üremik kanama diatezinde ise MPV azalır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız retrospektif, gözlemsel bir çalışma olup, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulunun 10.10.2019 tarihli 347 sayılı Etik Kurul Onayı alındıktan sonra, 1 Mayıs 2016-1 Ağustos 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan PKAS tanısı konulmuş ve hedefe yönelik ısı tedavisinin uygulandığı, 18-75 yaş arası hastane içi ve hastane dışında şahitli kardiyak kökenli arrestlerden sonra başarılı bir resüsitasyon ile spontan dolaşımı sağlanan, temel ritim VF/nVT ve şoklanamaz ritim olan kardiyak arrestler, spontan dolaşımının geri dönmesinden sonra GKS 8 ve altında olan koma durumundaki olgular, hemodinamik olarak stabil (ortalama arter basıncının > 60 mmHg ve/veya sistolik arter basıncının > 90 mmHg) olan olgular dahil edildi. Bu gruba, Grup H adı verildi. Kontrol grubu olarak TTM uygulamasının kontrendike olduğu veya uygulama süresi geçtiği (en az 12 saati aşan) için hipotermi uygulanılamayan olgular çalışmaya dahil edildi ve bu grup, Grup K olarak adlandırıldı.

Olguların YBÜ'ye kabullerinden itibaren ilk beş gün içindeki tıbbi bilgileri veri formlarından ulaşıldı. Ayrıca takiplerinde ilk beş gün içerisinde yaşamını yitiren olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların; yaşı, cinsiyeti, tanıları, ek hastalıkları, kardiyak arrest geçirdiği zamanları, KPR süreleri, yatış süreleri, sonuçları (sağ kalım veya ölüm), alınan kan kültürü sonuçları ve laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden (KarMed, Kardelen Yazılım, Türkiye) elde edildi.

Hedefe yönelik ısı tedavisi uygulanan olgular, kontrollü bir ($0.25^{\circ}\text{C}/\text{saat}$) hızda ortalama 4-6 saatte 35°C 'lik sabit bir hedef sıcaklığa ulaşıldığı verilerden tespit edildi. 24 saat istenen hipotermi uygulandıktan sonra tekrar $0.25^{\circ}\text{C}/\text{saat}$ hızında ortalama 4-6 saatte yeniden ısıtma işlemi uygulanılmıştı. İlk uygulamaya başlandıktan itibaren 72 saat tamamlandığında normotermide cihaz ve soğutma pedleri hastadan ayrılmıştı. Tüm olgularda sıcaklıklar transözofageal olarak ölçülmüştü. Sıcaklıklar saatlik olarak kaydedilip tüm hastalara sedasyon ve ağrı kontrolü sağlanmıştı (Propofol, midazolam ve fentanil). Nöromüsküler blokaj rokuronyum ile elde edilmişti.

Her iki gruptan da alınmış olan periferik tam kan sayımı (CBC) örnekleri hastanın yatış anında, 2, 3 ve 5. gününde olmak üzere 4 adet RDW, MPV ve NLR değerleri kaydedildi. Hedefe yönelik ısı tedavisi uygulanan hastalarda;

RDW1, NLR1 ve MPV1: Soğutma başlamadan önceki CBC'den,

RDW2, NLR2, MPV2: TTM uygulamasının 2. günündeki CBC'den,

RDW3, NLR3, MPV3: TTM uygulamasının 3. günündeki CBC'den,

RDW4, NLR4, MPV4: ise yatışının 5. gününde elde edilen CBC örneklerinden hesaplandı.

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofil ve lenfosit değerlerinin matematiksel olarak birbirlerine oranı ile elde edildi.



4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

IBM SPSS Statistics 22 programı kullanılarak istatistiksel incelemeler yapıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için veriler sayı, yüzde olarak belirtilirken sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya median (interquartil range) olarak belirtildi. Kategorik değişkenler için ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Dağılımı normal olan sürekli değişkenler için student t test, normal dağılımı olmayan veriler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.



5. BULGULAR

Grup H’da 38 ve Grup K’da 41 hasta olmak üzere çalışmamızda toplam 79 hasta yer aldı. Hastaların %78,5’i (n=62) erkek, %21,5’i (n=34) kadın idi. Grup H’deki hastaların %26,3’ü (n=10) kadın, %73,7’si (n=28) erkek, Grup K’daki hastaların %17,1’i (n=7) kadın, %82,9’u (n=34) erkek idi. Grup H’deki hastaların yaş ortalaması $52,0 \pm 16,6$ yıl ve Grup K için $64,8 \pm 10,8$ yıl’dır. Gruplar arasında ortalama yaş değerleri arasında anlamlı farklılık tespit ettik.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

	Grup H	Grup K	P
Yaş	52 ± 16.6	64.8 ± 10.8	0.02*
Cinsiyet, n(%)			
Kadın	10 (%26.3)	7 (%17.1)	0.633
Erkek	28 (%73.7)	34 (%82.9)	

*p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi

Hastaların 34’ünde (%43) altta yatan hastalık öyküsü yok iken, 45’inde (%57) vardı. Altta yatan hastalık öyküsü olan hastalarda koroner arter hastalığı Grup H ve K’da en sık görülen hastalıktır (n=29, %36,7). Grup H’ da bilinen hastaların 9’unda (%20,9) KAH, 7’sinde (%16,3) DM, 6’sında (%14) HT vardı. Grup K’da bilinen hastaların 20’sinde (%42,6) KAH, 18’inde (38,3) HT, 16’sında (%34) DM vardı. Bilinen KAH ve HT tanısı konmuş hasta sayısı, her iki grup arasında anlamlı olarak farklı tespit edildi, kontrol grubunda daha yüksekti (KAH p:0.014, HT p:0.009). Mevcut diğer ek hastalıklar ve demografik verilere göre dağılım Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların ek hastalıkları, APACHE skorları, uygulanan KPR süreleri, yatış süreleri, sonlanımları

	Grup H	Grup K	P
Komorbidite			
DM, n(%)	7 (%16.3)	16 (%34)	0.054
HT, n(%)	6 (%14)	18 (%38.3)	0.009*
KAH, n(%)	9 (%20.9)	20 (%42.6)	0.014*
Aritmi, n(%)	2 (%4.7)	0 (%0)	0.225

KBY, n(%)	3 (%7)	2 (%4.3)	0.667
KOAH, n(%)	1(%2.3)	0 (%0)	0.478
İnme, n(%)	0 (%0)	1(%2.1)	1.00
Malignite, n(%)	3 (%7)	0 (%0)	0.105
APACHE	27.14 ± 8.8	35.1 ± 4.1	0.00*
Uygulanan KPR süresi	15 (10-30)	20 (15-30)	0.458
Hastanede toplam yatış günü	17 (8-38)	32 (12-61)	0.100
Son durum			
Ex	18 (%47.4)	30 (%73.2)	0.019**
Taburcu	20 (%52.6)	11 (%26.8)	

*p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi

Grup H'da ortalama APACHE skoru 27.14 ± 8.8, yoğun bakım izlenimleri sırasında ölen hasta sayısı 18 (%47,4) iken, Grup K'da akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II (APACHE II) skoru 35.1 ± 4.1, ölen hasta sayısı 30 (%73,2) anlamlı olarak yüksek bulundu. Hipotermi grubuna göre kontrol grubunun APACHE II skoru ve mortalite oranı anlamlı yüksek bulundu (p < 0,05).

Hastalara uygulanan KPR süreleri Grup H'da 20 (2-60) dk, Grup K'da 24 (2-80) dk olarak benzer bulundu.

Hastaların yoğun bakımlarda ortalama toplam yatış günü Grup H'da 29 (5-140) gün, Grup K'da ise 43 (5-140) gün olarak belirlendi.

Tablo 3. Hastalara uygulanan antibiyotik tedavileri

	Grup H	Grup K	P
Antibiyoterapi			
Ampisilin-Sulbaktam	28(%73.7)	21 (% 51.2)	0.431
Meropenem	2 (%4.7)	1 (%2.1)	
Moksifloksasin	0 (%0)	1 (%2.1)	
Sefazol	2 (%4.7)	4 (%8.5)	
Seftazidim	0 (%0)	1 (%2.1)	
Seftriakson	1 (%2.3)	4 (%8.5)	
Siprofloksasin	1 (%2.3)	0 (%0)	
Tazobaktam	4 (%9.3)	8 (%17)	
Vankomisin	0 (%0)	1 (%2.1)	

Gruplar arasında yoğun bakım takiplerinin ilk yedi gününde gerçekleşen kan kültür pozitifliği (ilk üremenin olduğu gün), açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. Kültürde üreyen mikroorganizmalar açısından değerlendirildiğinde Grup H’de kan kültüründe üreme olan hasta sayısı 4 (%10,5) ,Grup K da ise 5 (%12,1) olarak bulundu. Staphylococcus hominis, enterobacter spp, streptococcus pneumoniae Grup H’da staphylococcus haemolyticus, staphylococcus hominis, staphylococcus aureus Grup K’da üreyen mikroorganizmalardır. Her iki gruba genellikle ilk beş gün içerisinde antibiyotik başlandığı tespit edildi. En sık kullanılan antibiyotik ise ampisilin-sulbaktamdı. Hastaların kültürlerinde üreyen mikroorganizmalara göre antibiyotik değişimi yapıldığı tespit edildi.

Tablo 4. Gruplar arası RDW değerlerinin karşılaştırması

	Grup H	Grup K	P
RDW 1.gün	16 (15 – 16.5)	15.5 (15 - 17)	0.944
RDW 2.gün	15 (15 – 16.5)	15 (15 - 17)	0.888
RDW 3.gün	16 (14.5 - 17)	16 (15 - 17)	0.877
RDW 5.gün	15 (15 - 16)	16 (14.2 - 17)	0.668

Tablo 5. Gruplar arası MPV ve platelet değerlerinin karşılaştırması

	Grup H	Grup K	P
Platelet 1.gün	229 (164 - 302)	209 (151 - 239)	0.780
Platelet 2.gün	229(168 - 274)	221 (174 - 270)	0.996
Platelet 3.gün	201 (157 - 238)	192 (162 - 228)	0.691
Platelet 5.gün	181(140 - 234)	178 (131 - 196)	0.261
	Grup H	Grup K	P
MPV 1. Gün	8 (7 – 9.5)	8 (6.2-8.7)	0.157
MPV 2. Gün	9 (7- 10)	8 (7-9)	0.698
MPV 3. Gün	8 (8- 10)	8 (8-9)	0.414
MPV 5. Gün	9 (7- 10)	9 (7.2-9)	0.719

Gruplar arası RDW, MPV ve platelet değerleri günler arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4, 5).

Tablo 6. Gruplar arası WBC değerlerinin karşılaştırması

	Grup H	Grup K	P
WBC 1. Gün	16.3 (13-20.5)	11 (8.2-16.5)	0.000*
WBC 2. Gün	19 (14 – 23.5)	18 (13.2-21.7)	0.387
WBC 3. Gün	16 (11.5- 19)	14 (12-16)	0.325
WBC 5. Gün	12 (8.5- 15)	12 (11-14.7)	0.327

* $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi

Tablo 7. Gruplar arası N/L değerlerinin karşılaştırması

	Grup H	Grup K	P
N/L 1. Gün	8.5 (2.6 – 13.2)	3.7 (1-9.2)	0.045*
N/L 2. Gün	13.3 (7.4 – 21.1)	13.8 (9.1-21.1)	0.659
N/L 3. Gün	11.5 (6.1 – 18.5)	8.7 (6.7-13)	0.474
N/L 5. Gün	9 (5.7 – 19.1)	9.0 (6.6-16.2)	0.806

*p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi

Tablo 8. Gruplar arası nötrofil ve lenfosit değerlerinin karşılaştırması

	Grup H	Grup K	P
Nötrofil 1. Gün	14 (7-19.1)	6 (4-13)	0.005*
Nötrofil 2. Gün	15 (11-22.5)	14 (10.5-17)	0.205
Nötrofil 3. Gün	15 (9.5-19)	11 (10-13)	0.094
Nötrofil 5. Gün	12 (7.5-15.7)	10 (6.5-12)	0.232
	Grup H	Grup K	P
Lenfosit 1.gün	1.6 (0.9-3)	2 (1-5)	0.264
Lenfosit 2.gün	1 (0.8-2)	1 (0.6-1.5)	0.232
Lenfosit 3.gün	1 (0.7-1.7)	1 (0.7-1.7)	0.507
Lenfosit 5.gün	1 (0.6-1.5)	1 (0.6-1.3)	0.376

*p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi

Gruplar arası N/L oranı, WBC, nötrofil ve lenfosit değerleri 1, 2, 3 ve 5. günler arasında karşılaştırıldığında yalnızca ilk gün hipotermi grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p < 0.05) (Tablo 6, 7, 8).

Tablo 9. Kontrol grubundaki RDW, MPV ve N/L değerlerinin günlere göre değerlerinin karşılaştırılması

Normotermi	Medyan	IQR	Min	Max	P
RDW1	15.5	2	14	25	0.602
RDW2	15	2	13	26	
RDW3	16	2	13	26	
RDW5	16	3	13	23	
Normotermi	Medyan	IQR	Min	Max	P
MPV1	8	3	5	14	0.016*
MPV2	8	2	4	16	
MPV3	8	1	5	11	
MPV5	9	2	5	12	
Normotermi	Medyan	IQR	Min	Max	P
N/L 1	3.7	8.2	3	35	0.00*
N/L 2	13.8	12	4	50	

N/L 3	8.7	6	3	53	
N/L 5	9	9.5	3	52	

*p <0,05 anlamlı olarak kabul edildi

Kontrol grubundaki 5. gündeki MPV değerleri diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.016). Yine kontrol grubundaki 2. gündeki N/L değerleri diğer günlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.016). RDW değerlerinde herhangi bir fark saptanmadı.

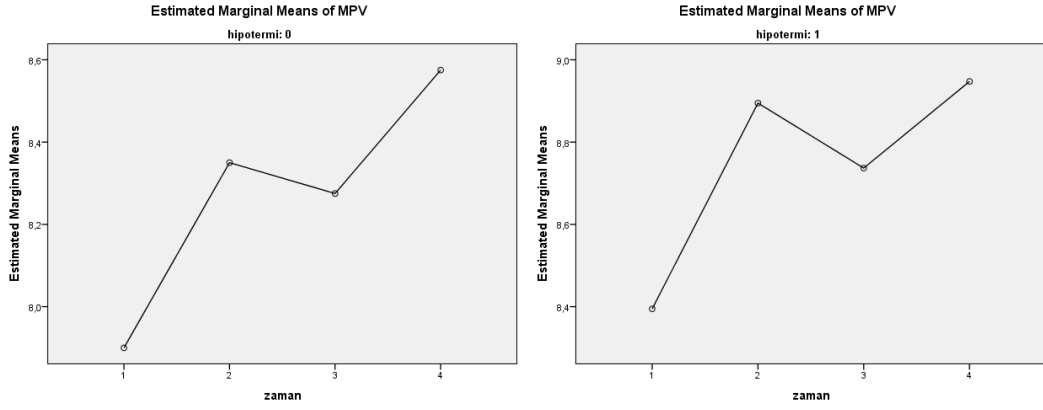
Tablo 10. Hipotermi grubundaki RDW, MPV ve N/L değerlerinin günlere göre değerlerinin karşılaştırılması

Hipotermi	Medyan	IQR	Min	Max	p
RDW1	16	2	14	22	0.692
RDW2	15	1	13	21	
RDW3	16	3	14	23	
RDW5	15	1	11	26	

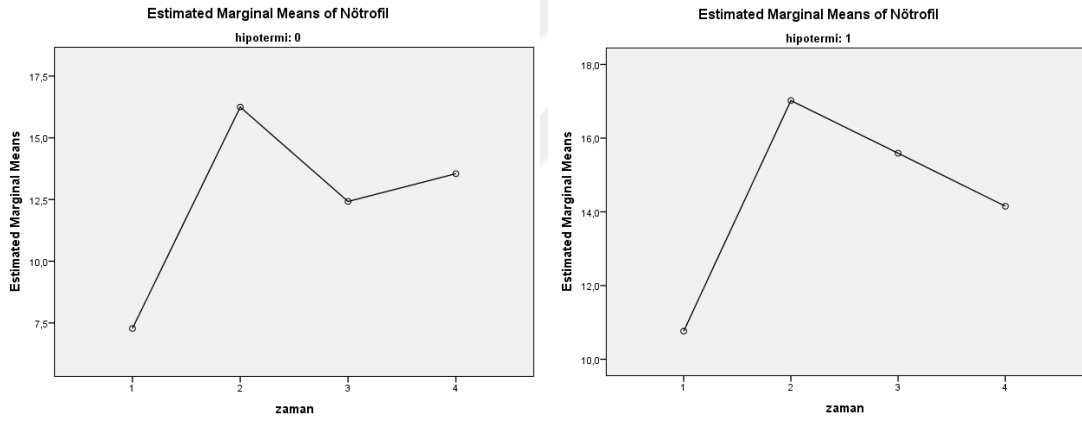
Hipotermi	Medyan	IQR	Min	Max	p
MPV1	8	3	5	14	0.289
MPV2	9	3	6	20	
MPV3	8	2	6	14	
MPV5	9	3	5	16	
Hipotermi	Medyan	IQR	Min	Max	p
N/L 1	8.5	10.6	0.3	56	0.186
N/L 2	13.3	14	1	113	
N/L 3	11.5	12	2	64	
N/L 5	9	13.4	3	80	

Hipotermi grubunda ise NLR, MPV ve RDW değerleri arasında günler içerisinde herhangi bir fark tespit edilmedi.

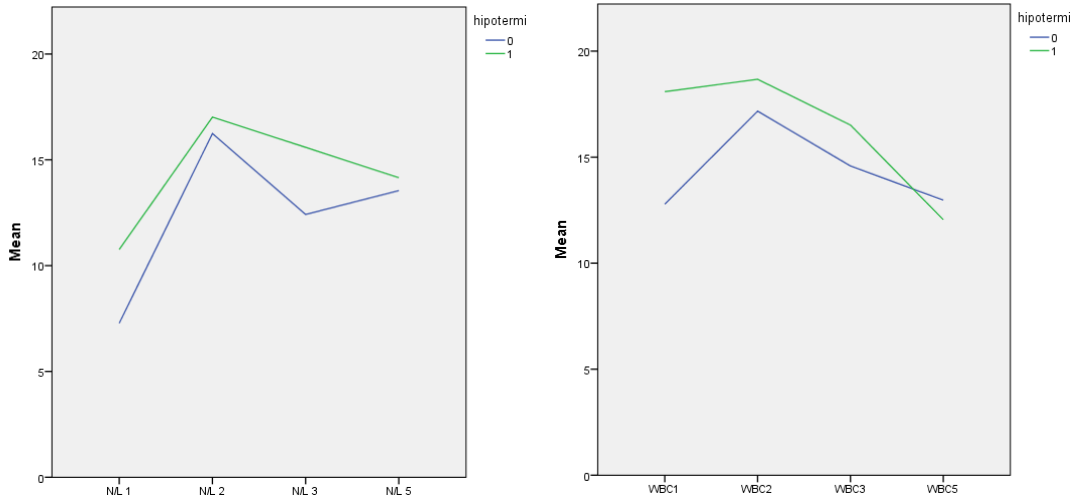
Şekil 3. Grup H (Hipotermi:1) ve K (Hipotermi:0)'de günlere göre MPV grafiği



Şekil 4. Grup H (Hipotermi:1) ve K (Hipotermi:0)'de günlere göre Nötrofil /Lenfosit oranı grafiği



Şekil 5. N/L ve WBC değerlerinin günlere göre değişimi





6. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde tüm ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler ilk sıradaki yerini korumaktadır. Kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanan hastalarda spontan dolaşım sağlandıktan sonra karşılaşılan en önemli sorun nörolojik tablonun kötü seyretmesi ve buna bağlı prognozun bozulması, yaşam kalitesi ve hayat beklentisinin azalmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastane dışında gelişen kardiyak arrestlerde mortalite oranı % 65- 95 civarındadır. Hastane dışı kardiyak arrest sonrası sağkalım ve hastaneden çıkma oranı %5 iken; eğer hasta yoğun bakım takibine alınmış ise bu oran %25-40' a çıkmaktadır. Sağ kalanlarda nörolojik sekelsiz iyileşme oranı ise %10-20 gibi düşük düzeylerde (Polderman 2008).

Hedefe yönelik ısı tedavisi (TTM), resüsitasyon sonrası oluşan beyin hasarı için uygulanan kanıta dayalı tedavi yöntemlerinden biridir. Şok edilebilir bir başlangıç ritmi ile hastane dışı kardiyak arrest sonrasında spontan dolaşımın geri dönmesi üzerine komatöz yetişkin hastalar için önerildiği gibi şok dışı başlangıç ritmi olan hastane dışı kardiyak arrest hastaları veya hastane içi kardiyak arrest bulunan hastalar için de önerilir. Amerikan Kalp Derneği Kılavuzlarında KPR sonrası spontan dolaşımın sağlandığı hastalarda TTM önerilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde, TTM'in PKAS'da sağkalımı % 30 (RR: 1.32,% 95 CI: 1.10-1.65) arttırdığı görülmüştür (Arrich et al.2016).

Doku ve organlara çeşitli nedenlerden dolayı kan gitmemesi hipoksiye ve substrat yokluğuna neden olmaktadır. Oluşan bu duruma iskemi denilmektedir. Bu durum hücre içinde kalsiyum iyonlarının artmasına, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalmasına ve hücre fonksiyonlarının bozulması sonucu hücrenin parçalanmasına kadar giden bir süreçtir (McCord 1985, Andreoli 1991, Baud and Ardaillou 1993, Oral ve ark. 2015). İskemik alana kan akımının tekrar verilmesine reperfüzyon denilmektedir. İskemi sürecinde meydana gelen hasarlar, reperfüzyonla birlikte daha da ağırlaşmaktadır (Oral ve ark. 2015).

Hedefe yönelik ısı tedavisinin, iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında aktif hale gelen yollar üzerinde birçok etkisi vardır. Özellikle, beyin metabolizmasını, programlanmış

hücre ölümünü ve nötrofillerin hasarlı dokuya göç etmesine neden olan akut inflamasyonu azaltarak vasküler ve kan-beyin bütünlüğünü korur. Örneğin vücut sıcaklığındaki her 1°C düşüş serebral metabolik hızı %6- 7 oranında azaltmaktadır (Storm et all. 2014). Bu durum serbest radikalleri azaltır, apoptozisi ve gecikmiş hücre ölümlerini baskılar. PKAS'ta görülen enflamatuar yanıtı da baskılar (Edipoğlu 2013). TTM uygulaması ile reperfüzyon hasarı sonucu ortaya çıkan bir takım kimyasal reaksiyonların baskılandığı düşünülmektedir (Çolakoğlu 2007). Maekawa ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hipoterminin, TTM uygulanan hastalarda inflamasyonu baskıladığı, örneğin travmatik beyin hasarından sonra plazma sitokin düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Schuetz ve arkadaşlarının kardiyak arrest sonrası terapötik hipotermi uygulanan hastalarda prokalsitonin (PCT), C - reaktif protein (CRP) ve beyaz küre (WBC) düzeylerini araştırdığı çalışmada (2010), 34 hasta değerlendirilmiştir. Başvuru ve takip sırasında demografik, klinik, mikrobiyolojik, radyografik ve laboratuvar verileri elde etmek için hasta kayıtlarını retrospektif olarak incelemişlerdir. Daha spesifik olarak, CRP, PCT ve WBC konsantrasyonları, hipotermiye başlanmasından sonra 1. gün ile 7. gün arasında günlük olarak kaydedilmiştir. Çalışmada, CRP, PCT ve lökosit değerleri açısından TTM sonrası enfeksiyon gelişmiş ve enfeksiyon gelişmemiş iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise TTM uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında aynı günlerde ölçülen lökosit sayıları arasında sadece ilk gün TTM uygulanan grupta lökosit değerinin yüksek olduğu tespit edildi. Diğer günler arasında anlamlı bir fark yoktu.

Kamps ve arkadaşlarının, şiddetli beyin hasarı geçiren, hipotermi veya normotermi ile tedavi edilen hastalarda enfeksiyon insidansını araştırdığı çalışmada, hipotermi ile tedavi edilen 35 hasta ve edilmeyen 169 hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta da aynı oranda, hastaların % 11.4'ünde pnömoni saptandığı görülmüştür. Staphylococcus aureus en sık gözlenen enfeksiyöz mikroorganizma olarak tanımlanmıştır. Menenjit, yara yeri enfeksiyonu, bakteriyemi ve idrar yolu enfeksiyonu, gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yoğun bakım takiplerinin ilk 7 gününde gerçekleşen kan kültür pozitifliği (ilk üremenin olduğu gün), açısından gruplar

arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Staphylococcus haemolyticus, streptococcus pneumoniae en sık üreyen patojenler olarak tespit edildi.

Başer ve arkadaşlarının, Lubbock Üniversitesi Tıp Merkezi'nde (ABD) 2012 ile 2015 tarihleri arasında retrospektif tek merkezli olarak yaptıkları çalışmalarında, TTM ile tedavi edilen 95 hastada, kardiyak arrest sonrası ilk 6 saat içinde hedef ısı değeri olan 33 ° C'ye ulaşılmış ve 24 saat boyunca bu değer sabit tutulmuştur. Periferik tam kan sayımı (CBC) örneklerinden total ve diferansiyel lökosit sayıları kaydedilip nötrofil-lenfosit oranı 1 (NLR1), soğutmaya başlamadan önce elde edilen CBC'den hesaplanmıştır. Nötrofil-lenfosit oranı 2 (NLR2), hipotermi başlamasından en az 12 saat sonra elde edilen CBC numunelerinden hesaplanmıştır. Nötrofil-lenfosit oranı 3 (NLR3), yeniden ısınma başladıktan en az 12 saat sonra elde edilen CBC numunelerinden hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda özellikle NLR-2 değeri, ölenlerde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p = 0.014). Bizim çalışmamızda TTM uyguladığımız grupta NLR-2 değerinde sayısal değer olarak artış saptanmışken istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.186). NLR1, NLR3 ve NLR4 değerlerinde de anlamlı fark yoktu. Hipotermi arttıkça enfeksiyona karşı eğilimin arttığı düşünülürse, iki çalışma arasındaki farkın nedeni, tedavide uygulanan ısı değişikliği farkı olabilir.

Weiser ve arkadaşları, 2005-2014 yılları arasında 1188 PKAS'lı hastanın NLR değerlerine bakmıştır. Hastalar, başvuruda hesaplanan NLR'ye göre üç gruba ayrılmış ve 30 günlük mortaliteye bakılmıştır (NLR < 6, ≥ 6 ve anormal diferansiyel). Hastaneye kabulün ilk gününde bakılan NLR değeri kısa ve hatta uzun vadeli sonuç için bir belirleyici olarak bulunmuş ve NLR ≥ 6 veya anormal diferansiyel olan grup, NLR değeri < 6'ya kıyasla mortalite ile ilişkili görünmüştür. Bizim çalışmamızda hastaneye yatışının 1, 2, 3 ve 5. gün NLR değerlerine baktığımız hasta grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. TTM uyguladığımız grup içerisinde ölen ve sağ kalan hastalar arasında da NLR değerlerinde herhangi bir fark yoktu.

Patel ve arkadaşlarının PKAS'lı 153 hastada yaptığı çalışmada hastalar, hastaneye yatışlarının ilk 24 saatindeki NLR değerlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada, NLR değeri ≥ 4.5 olan vakaların mortalitesi, NLR değeri < 4.5 olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda TTM uygulanan ve uygulanmayan

gruplar arasında NLR değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. TTM uyguladığımız grup içerisinde de ölen ve sağ kalan hastalar arasında NLR değerlerinde herhangi bir fark yoktu.

Cotoai ve arkadaşlarının (2018), YBÜ'ye 8 yıllık bir dönemde (2006-2014) kabul edilen ve hedefe yönelik ısı tedavisi ile tedavi edilen (24 saat TTM, hedef sıcaklık: 32-34 ° C) PKAS'lı 384 hastanın, yatışlarının ilk 2 günündeki trombosit sayısı, PDW ve MPV ile ilgili tüm verilerin alındığı çalışmalarda, enfeksiyon gelişimi, nörolojik sonuçlar ve mortalite değerlendirilmiştir. Yoğun bakımda kalış sırasında enfeksiyon gelişimi ve 30 gün içindeki sağkalım kaydedilmiştir. Çalışmanın sonucunda PDW ve MPV değerlerinde bir değişiklik olmazken, ilk 48 saatte trombosit sayılarında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Ancak bu sonuçların mortalite ile ilgili olmadığını bildirmişlerdir . Literatür ile uyumlu olarak TTM'in ilk beş gün içindeki laboratuvar değerlerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda, TTM uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında trombosit ve MPV değerleri arasında anlamlı fark yoktu. TTM uygulanan grupta sağkalan ve ölen grup arasında da anlamlı fark tespit etmedik.

Karagöz ve arkadaşlarının yoğun bakımlarında yaptığı retrospektif çalışmalarında 120 hasta dahil edilmiştir. Hastalar, sağ kalan ve ölen olarak iki gruba ayrılmıştır. Yaş, cinsiyet ve diğer laboratuvar değerleri ölen ve sağ kalan hastalar arasında anlamlı olarak farklı değilken, ölen hastaların MPV'si sağ kalanlarda anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Biz çalışmamızda, her iki grup arasında MPV değerleri açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark olmamasına rağmen, hipotermi grubuna göre kontrol grubunun mortalite oranını anlamlı yüksek bulduk. Ayrıca hipotermi uygulanan hastaları kendi içerisinde ölen ve sağ kalan olarak iki gruba ayırdığımızda, her iki grup arasındaki MPV değerleri arasında anlamlı bir tespit etmedik .

You Hwan Jo ve arkadaşlarının ağır sepsis ve septik şoklu hastalarda eritrosit dağılım genişliği (RDW) ile 28 günlük mortaliteyi araştırdığı çalışmalarında 566 hasta dahil edilmiştir. Hastalar acil servise kabul edildiğinde RDW değerleri alınmıştır. Hastalar, RDW değerlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. (% 14 veya daha az, % 14.1-% 15.7 ve % 15.8 veya daha fazla olan). RDW, ölenlerde sağkalanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulunmuştur (sırasıyla % 13.1, % 30.1 ve % 44.9). Biz çalışmamızda, her iki grup arasında RDW değerleri açısından istatistiksel olarak fark olmamasına

rağmen, hipotermi grubuna göre kontrol grubunun mortalite oranını anlamlı olarak yüksek tespit ettik

Erol ve arkadaşları, 2013-2018 yılları arasında PKAS nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilen 285 hastanın hematolojik parametrelerini incelemiştir. Çalışmaya toplam 85 hasta dahil edilmiştir. Üre-BUN, albümin, hemoglonin, hemotokrit, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ve RDW değerleri kardiyak hastalığı olan PKAS hastalarında ilk 48 saat boyunca izlenmiştir. Araştırmanın sonucunda düşük hemoglobin, hemotokrit ve MCHC düzeyleri ile yüksek RDW ve üre seviyelerinin bu hastalarda mortaliteyi arttırabileceği; bu değerlerin erken düzeltilmesinin mortaliteyi Azaltabileceğini ifade etmişlerdir. Biz de çalışmamızda, TTM uyguladığımız grup içerisindeki RDW değerlerini, sağ kalan gruba kıyasla ölüm grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

Donnino ve arkadaşlarının prospektif olarak yaptıkları araştırmada, APACHE II skorunun PKAS'lı hastalar için hastane sonuçlarını doğru şekilde öngörüp öngörmediğini değerlendirmişlerdir. APACHE II'de PKAS'a özgü kriterler olmamasına rağmen kardiyak arrest sonrası hastalarda sonucu başarılı bir şekilde tahmin edeceğini varsaymışlardır. Hastaların hastaneye yatış anı, 24, 48 ve 72 saatlik APACHE II skorunu belirlemiş ve bu skorun mortalite ile olan ilişkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmanın sonunda yatış anında bakılan APACHE II skorunu, mortaliteyi değerlendirmede anlamlı bulamamışlardır. Skor sonraki 24 saat, 48 saat ve 72 saat zaman noktalarında kademeli olarak artmış ve mortalite olan ilişkisinde anlamlı olarak artmıştır. Çalışmamızda, bunun aksine hastaların ilk 24 saat içinde hesaplanan yüksek APACHE II skorunu mortalite ile ilişkili bulduk. Yüksek APACHE II skoruna sahip olan TTM kurulmayan grupta mortalite, diğer gruba göre daha yüksekti.

Choi ve arkadaşları, 173 hastada yaptıkları çalışmada, TTM uygulanan PKAS hastalarının mortalitesini ve kötü nörolojik sonuçlarını tahmin etmek için APACHE II skoru, SAPS II, SOFA skorunun performansını değerlendirmişlerdir. 0 ve 48 saatte ölçülen yüksek APACHE II skoru, diğer skorlardan bağımsız olarak 30 günlük mortalite ve zayıf serebral performans ile ilişkili olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, hastaların ilk 24 saat içinde hesaplanan yüksek APACHE II skorunu mortalite ile

ilişkili olduğunu tespit ettik.Çalışmamız retrospektif, cohort bir çalışma olduğu için metodolojide yaş ortalaması gibi demografik veriler ve hasta standardizasyonu tam olarak sağlanamamıştır.



SONUÇ

Kardiyak arrest sonrası 12- 24 saat süreyle TTM uygulanmış hastalar ile uygulanmamış hastalar arasında RDW ve MPV değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Her ne kadar yatış anında alınan WBC ve NLR değerleri TTM uygulanan grupta yüksek çıksa da sonuç olarak her iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. TTM uygulanmış ve uygulanmamış grup arasında YBÜ'de yatış süresi arasında anlamlı fark bulunmamasına karşın, mortalite ve APACHE II skoru TTM uygulanmış grupta anlamlı olarak düşük tespit edildi. Literatürde TTM uygulamasının enfeksiyon sıklığını arttırdığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, bizim çalışmamıza benzer şekilde bu uygulamanın enfeksiyon sıklığı üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle biz, nörolojik açıdan olumlu etkisi ispatlanmış TTM uygulamasının, enfeksiyona eğilimi artırıp arttırmadığını daha iyi bir şekilde öğrenebilmek için, geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S (1999). Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma*; 16 :225–32.
- Al Saneni FM, Grotta JC (2002). Neuroprotection after cardiac arrest. *The Lancet*;1:146.
- Alizan A, Khalil C, Farah A, John C (2006). Reperfusion injury. *Plastic and Reconstructive Surgery*; 117: 1024-1033.
- Alzaga AG, Cerdan M, Varon J (2006). Therapeutic hypothermia. *Resuscitation*; 70:369-80
- Andreoli SP (1991). Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease, *Pediatric Nephrology*; 5 (6) 733-742.
- Antonella Cotoia , Federico Franchi , Chiara De Fazio , Jean-Louis Vincent , Jacques Creteur , Fabio Silvio Taccone (2018). Platelet Indices and Outcome After Cardiac. *BMC Emerg Med*; 25;18(1):31.
- Arasa O, Dilsizian V (2007). Targeting ischemic memory. *Current Opinion in Biotechnology*; 18: 46-51. 86
- Arrich J, Holzer M, Havel C, Mullner M, Herkner H (2016). Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*; 2 :CD004128
- Bailitz J, Mark Hansen, Mike Nelson (2009). Therapeutic Hypothermia in the Emergency Department. *The Practical Journal of Emergency Physicians. Emergency Medicine Reports*; 30(20):14.
- Bancroft AJ, Abel W (2000). Mean thrombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified coulter thrombocytometer. *Trombosits* 11:379-387.

- Bath PM, Butterworth R. J (1996). Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*; 7(2), 157-161.
- Baud L, Ardaillou R (1993). Involvement of reactive oxygen species in kidney damage. *British medical bulletin*; 49 (3) 621-629 p.
- Bisschops LLA, Hoedemaekers CWE, Simons KS, Van Der Hoeven JG (2010). Preserved metabolic coupling and cerebrovascular reactivity during mild hypothermia after cardiac arrest. *Critical care medicine*; 38(7):1542–1547.
- Blaisdell FW (2002). The pathophysiology of skeletal muscle ischemia and the reperfusion syndrome: a review. *Cardiovascular Surgery*; 10: 620-630.
- Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson R (2004). Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J*; 10:195- 9.
- Brule JD, Vinke E, van Loon LM, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CWE (2017). Middle cerebral artery flow, the critical closing pressure, and the optimal mean arterial pressure in comatose cardiac arrest survivors—An observational study. *Resuscitation*;110:85-89.
- Buunk G, Van Der Hoeven JG, Frölich M, Meinders AE (1996). Cerebral vasoconstriction in comatose patients resuscitated from a cardiac arrest? *Intensive Care Medicine*;22:1191–1196.
- Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB (2015). Part 8: post-cardiac arrest care: American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. ;132:S465–S482.
- Camcıoğlu YB (2013). Hücre Gelişimi, Etkinleşmesi ve işlevleri. In: Camcıoğlu Y (Editör). *Bağışıklık sistemi yetersizlikleri*. İstanbul; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi; 29-12.
- Carli P, Rozenberg A (1994). Cardio-respiratory arrest. New concepts and physiopathological consequences. *Rev Prat* 44:1480-6.

- Christoph Weiser, Michael Schwameis, Fritz Sterz, Harald Herkner, Irene M Lang, Ilse Schwarzwinger, Alexander O Spiel (2017). Mortality in Patients Resuscitated From Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Based on Automated Blood Cell Count and Neutrophil Lymphocyte Ratio at Admission. *Resuscitation*; 116:49-55.
- Collard CD, Gelman S (2001). Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology*; 94: 1133-1138.
- Çolakoğlu N (2007). Kardiyopulmoner Resüsitasyon Sonrasında Terapötik Hipotermi Uygulamasının Sağkalım Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
- Dammers R, Wehrens XH, oude Egbrink MG, Slaaf DW, Kurvers HA, Ramsay G. (2001). Microcirculatory effects of experimental acute limb ischaemia-reperfusion. *British Journal of Surgery*; 88: 816-824.
- Davi G, Gresele P, Violi F (1997). Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation*; 96(1): p. 69-75.
- Donnino MW, Saliccioli JD, Dejam A, Giberson T, Giberson B, Cristia C(2013). APACHE II scoring is used to predict the outcome in cardiac arrest. *Resüsitasyon*; 84 : 651-656. doi: 10.1016 / j.resuscitation.2012.10.024
- Dow R (1994). The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*;15:12-5.
- Dow R (1994). The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*; 15: p. 118-125.
- Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V (2006). Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary inter- vention. *Am J Cardiol*; 97: 993-996.

- Durmaz AÖ (2013). B hücre aktivasyonu ve antikor üretimi. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm; 47(1):24-7.
- Duru S, Koca U, Oztekin S, Olguner C, Kar A, Coker C, Ulukus C, Tascl C, Elar Z (2005). Antithrombin III pretreatment reduces neutrophil recruitment into the lung and skeletal muscle tissues in the rat model of bilateral lower limb ischemia and reperfusion: a pilot study. Acta Anaesthesiologica Scandinavica; 49: 1142-1148.
- Edipoğlu Sİ (2013). İstanbul Tıp Fakültesi'nde Gerçekleştirilen Hastane İçi Kardiyopulmoner Resüsitasyonların Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul
- Elbey B, Yazgan ÜC, Yıldırım A, Karaalp Ü, Şahin A (2015). Vernal keratokonjonktivitli olgularda ortalama trombosit hacmi ve nötrofil/lenfosit oranı. Journal of Clinical and Experimental Investigations; 6(1):40-3
- Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Genç S (2013). Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. Journal of Clinical and Experimental Investigations; 4(4).492- 4.
- Erol MK, Nazım Kankılıç, Firdevs Kaya, Ahmet Atlas, Veli Fahri Pehlivan, Basak Pehlivan (2019). The Relationship Between Hematological Parameters and Mortality in Cardiovascular Patients With Postcardiac Arrest Syndrome. Cureus; Dec 27;11(12):e6478. doi: 10.7759/cureus.6478.
- Flad H D, ve Brandt E (2010). Platelet-derived chemokines: pathophysiology and therapeutic aspects. Cellular and Molecular Life Science; 67(14), 2363- 2386.
- Fontana V, Spadaro S, Villos P (2017). Can red blood cell distribution width predict outcome after cardiac arrest? Minerva Anestesiol; 84:693-702
- Gute DC, Ishida T, Yarimizu K, Korthuis RJ (1998). Inflammatory responses to ischemia and reperfusion in skeletal muscle. Molecular and Cellular Biochemistry; 179: 169-187

- Guyton AC (1991). Hemoastasis and blood coagulation 2nd ed. Philadelphia: Textbook of medical physiology; 390-7.
- Harty J, Tvinnereim A, White D (2000). CD8+ T cell effector mechanism in resistance to infection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 275-308.
- Holzer M, Behringer W (2005). Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Current Opinion in Anaesthesiology*; 18:163-8.
- Horne BD, Muhlestein JB, Bennett ST, Muhlestein JB, Ronnow BS, May HT (2015). Association of the dispersion in red blood cell volume with mortality. *Eur J Clin Invest*; 45(6):541-9.
- Hossmann KA (1997). Reperfusion of the brain after global ischemia: Hemodynamic disturbances. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine*; 8(2):95–101.
- Ibrahim Karagoz, Gulali Aktas, Hamit Yoldas (2019). Association Between Hemogram Parameters and Survival of Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*; Jun;34(6):511-513.doi: 10.1177/0885066617703348.
- Imahashi K, Kusuoka H, Hashimoto K, Yashioka J, Yamaguchi H, Nishimura T (1999). Intracellular sodium accumulation during ischemia as the substrate for reperfusion injury. *Circ Res*; 84:1401-6
- Jaeschke H, Smith CW (1997). Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol*; 61(6):647-53.
- Jea Yeon Choi , Jae Ho Jang , Yong Su Lim , Jee Yong Jang , Gun Lee , Hyuk Jun Yang (2018). Performance on the APACHE II, SAPS II, SOFA and the OHCA Score of Post-Cardiac Arrest Patients Treated With Therapeutic Hypothermia. *PLoS One*; May 3;13(5):e0196197.doi: 10.1371/journal.pone.0196197. eCollection 2018.

- Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T (1999). Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*; 159:857-63
- Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T (1999). Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*; 159:857-63.
- Kagstrom E., Smith M. L., Siesjo B. K (1983). Local cerebral blood flow in the recovery period following complete cerebral ischemia in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*; 3(2):170–182.
- Kalkan A, Memetoğlu ME, Bilir Ö, Ersunan G, Kutlu R, Tutar N (2012). Is increased mean platelet volume a risk factor in patients with acute deep vein thrombosis. *Tr J Emerg Med*; 12:82-6.
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS (2004). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. McGraw-Hill Professional; 1402-35.
- Kasperska-Zajac A, Rogala B (2007). Platelet activation during allergic inflammation. *Inflammation*; 30(5): p. 161-6.
- Kazım Başer, Hatice Duygu Baş, Pavan Attaluri, Terrance Rodrigues, Jacob Nichols, and Kenneth Nugent (2017). Changes in neutrophil-to-lymphocyte ratios in postcardiac arrest patients treated with targeted temperature management. *Anatol J Cardiol*; Sep; 18(3): 0.doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7716
- Kılıçaslan B, Dursun H, Kaymak S, Aydın M, Ekmekçi C, Susam İ (2015). The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Turk Kardiyol Dern Ars*; 43(1):18-24.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, Kuby J (2007). Leukocyte migration and inflammation. *Kuby Immunology* 6th ed. Newyork; 25-6.

- Kinoshita K, Chatzipanteli K, Alonso OF, Howard M, Dietrich WD (2002). The effect of brain temperature on hemoglobin extravasation after traumatic brain injury. *J Neurosurg*; 97:945–953.
- Korthuis RJ, Grisham MB, Granger DN (1988). Leukocyte depletion attenuates vascular injury in postischemic skeletal muscle. *American Journal of Physiology*; 254: 823-827.
- Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Hryniewicz-Szymańska A, Pachó S, Jankowski K (2010). Mean platelet volume predicts early death in acute pulmonary embolism. *Heart*; 96(6):460–5.
- Langermans J, Hazenbos W, van Furth R (1994). Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes. *J Immunol Methods*; 174: 185-194.
- Lee WS, Kim TY (2011). Is mean platelet volume a new predictor in confirming a diagnosis of acute appendicitis? *Clin Appl Thromb Hemost*; 17(6):E125–6.
- Lee WS, Kim TY (2011). Is mean platelet volume a new predictor in confirming a diagnosis of acute appendicitis? *Clin Appl Thromb Hemost*; 17(6):E125–6
- Lemiale V., Huet O., Vigué B (2008). Changes in cerebral blood flow and oxygen extraction during post-resuscitation syndrome. *Resuscitation*; 76(1):17–24.
- Litman G, Cannon J, Dishaw L (2005). Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol*; 5(11): 866-879.
- Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, Eckersley T, Saleh R, Mills H. (2015). Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J*; 32(7):531-4

- Marlijn Kamps, Laurens AB, Johannes G van der Hoeven, Cornelia WEH (2011). Hypothermia does not increase the risk of infection: a case control study, *Critical Care*; 10.1186/cc10012, **15**, 1, (R48)
- May R, Machesky L (2001). Phagocytosis and the actin cytoskeleton. *J Cell Sci*; 114: 1061-1077.
- Mc Cord, JM (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England Journal of Medicine*; 312 (3) 159-163p.
- Mizock BA, Falk JL (1992). Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med*; 20:80-93
- Neumar RW, Nolan JP, Adrie C (2008). Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council. *Circulation*; 118:2452-2483.
- Ntaios G, A. Papadopoulos A (2008). Increased values of mean platelet volume and platelet size deviation width may provide a safe positive diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica*; 119(3): p. 173- 177.
- O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA (1996). Measurement of thrombotic volume using a variety of different anticoagulant and antithrombotic mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*; 7:431-436.
- Ozdogan HK, Karateke F, Ozyazici S, Ozdogan M, Ozaltun P, Kuvvetli A (2015). The predictive value of red cell distribution width levels on mortality in intensive

- care patients with community-acquired intra-abdominal sepsis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*; 21(5):352-7.
- Pancer Z, Cooper M (2006). The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 24; 497-518.
- Park Y, Schoene N, Harris W (2002). Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*; 13(5-6): p. 301-306.
- Pitchford SC, Page CP (2006). Platelet activation in asthma: integral to the inflammatory response. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*; 36(4): p. 399-401.
- Polderman Kees H (2004). Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. *Intensive Care Med*; 30:757-769
- Polderman KH (2008). Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. *Lancet*; 371:1955-1969.
- Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S (2012). T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*; 23: 265-73.
- Reichlin T, Socrates T, Egli P (2010). Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem*; 56: 944-51.
- Sadaka F, O'Brien J, Prakash S (2013). Red cell distribution width and outcome in patients with septic shock. *J Intensive Care Med*; 28(5):307-13.
- Safar P (1993). Cerebral resuscitation after cardiac arrest: research initiatives and future directions. *Biomed Res Int*; 22(2, part 2):324–349.
- Salman H, Bergman M, Bessler H, Alexandrova S, Beilin B, Djaldetti M (2000). Hypothermia affects the phagocytic activity of rat peritoneal macrophages. *Acta Physiol Scand*; 168:431– 436. 33. Steinberg

- Schlag MG, Harris KA, Potter RF (2001). Role of leukocyte accumulation and oxygen radicals in ischemia-reperfusion-induced injury in skeletal muscle. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*; 280: 1716-1721.
- Schoenberg MH, Beger HG (1993). Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Critical Care Medicine*; 21: 1376-1386.
- Schuetz P, Affolter B, Hunziker S (2010). Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Invest*; 40: 376-81
- Sciotti VM, Van Wylen DGL (1993). Increases in interstitial adenosine and cerebral blood flow with inhibition of adenosine kinase and adenosine deaminase. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*; 13(2):201–207.
- Sener G, Sakarcan A, Yegen BC (2007). Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Mol Nutr Food Res*; 51: 1345-1352.
- Sessler DI (2001). Complications and treatment of mild hypothermia. *Anesthesiology*; 95:531- 543.
- Smith TL, Bleck TP (2002). Hypothermia and neurologic outcome in patients following cardiac arrest: Should we be hot to cool off our patients. *Crit Care*; 6: 377-80
- Sönmez O, Ertaş G, Bacaksız A, Tasal A, Erdoğan E, Asoğlu E (2013). Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*; 13:662-7
- Storm C, Meyer T, Schroeder T, Wutzler A, Jörres A, Leithner C (2014). Use of target temperature management after cardiac arrest in Germany - A nationwide survey including 951 intensive care units. *Resuscitation*; 85(8):1012- 1017.
- Şenaran H, İleri M, Altınbaş A (2001). Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clinical cardiology*; 24(5): p. 405-408.

- Takagi S, Cocito L, Hossmann KA (1977). Blood recirculation and pharmacological responsiveness of the cerebral vasculature following prolonged ischemia of cat brain. Originally published; 8(6):707–712
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D (2010). Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*; 102:653-7.
- Tapper H (1996). The secretion of preformed granules by macrophages and neutrophils. *J Leukoc Biol*; 59(5):613-22.
- Tokito A, Silva J (2005). Ischemia and reperfusion syndrome of hind limbs functional and histological renal changes in rats. *Medicine Riberio Preto*; 38: 294-300.
- Tousoulis D, Antoniades C, Koumallos N, Stefanadis C (2006). Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev*; 17:225-33
- Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T (2002). Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol*; 20:361-365.
- Uysal P, Tuncel T, Olmez D, Babayigit A, Karaman O, Uzuner N (2011). The role of mean platelet volume predicting acute exacerbations of cystic fibrosis in children. *Annals of thoracic medicin*; 6(4), 227-230.
- Vishal H Patel, Philip Vendittelli, Rajat Garg, Susan Szpunar, Thomas LaLonde, John Lee, Howard Rosman, Rajendra H Mehta, and Hussein Othman (2019). Neutrophil-lymphocyte ratio: A prognostic tool in patients with in-hospital cardiac arrest *World J Crit Care Med*; Feb 21; 8(2): 9–17.
- Wolfrum S, Pierau C, Radke PW (2008). Mild therapeutic hypothermia in patients after out-of hospital cardiac arrest due to acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing immediate percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med*; 36: 780-1786

- Wright WL, Geocadin RG (2006). Postresuscitative intensive care: Neuroprotective strategies after cardiac arrest. *Semin Neurol*; 26: 396-402.
- Xu Y, Zhang Z, Timofeyev V (2005). The effect of intracellular Ca²⁺ on cardiac K⁺ channel expression and activity: Novel insights from genetically altered mice. *J Physiol*; 562:745- 58.
- Yamamoto H, Nagata M, Tabe K (1993). The evidence of platelet activation in bronchial asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*; 91(1 Pt 1): p. 79-87.
- You Hwan Jo , Kyuseok Kim, Jae Hyuk Lee, Changwoo Kang, Taegyun Kim (2013). Red Cell Distribution Width Is a Prognostic Factor in Severe Sepsis and Septic Shock. *Am J Emerg Med*; Mar;31(3):545-8.
- Zahorec R (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*; 102(1):5-14.
- Zhu H, Meloni BP, Moore SR (2004). Intravenous administration of magnesium is only neuroprotective following transient global ischemia when present with postischemic mild hypothermia. *Brain Res*; 1014:53-60
- Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (2005). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. St. Louis, Mo: WB Saunders; p.865-88.



ÖZGEÇMİŞ

Ad: Tuğçe
Soyad: ŞAHİN
Doğum Yeri: Elazığ
Doğum Tarihi: 23.02.1990
Görev Yeri: Sakarya
Yabancı Dil: İngilizce-Almanca
E-Posta Adresi: tugceebiloglu@hotmail.com

Tarih

Eğitim

2008 - 2014 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
2015- 2020 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler

Akademik Ünvanları

2015 - 2020 Araştırma Görevlisi

İş Tecrübesi

2014 Karaman Devlet Hastanesi Pratisyen Hekim
2015 - 2020 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Görevlisi

YAYIN LİSTESİ

1. Karaman K, Aziret M, Ebiloglu T. (2017). A Preventive Strategy for Staple Line Bleeding in Morbidly Obese Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy.J Laparoendosc Adv Surg Tech A.

KATILDIĞI KONGRELER VE SEMİNERLER

- 1. Abant Anestezi Sempozyumu, Bolu, Türkiye, Nisan 2016**
- 2. Balkan States Anesthesia Days – IV, Abdominal Anesthesia and Intensive Care, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, May 2017**
- 3. Ulusal Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi, Antalya, Türkiye, Ekim 2018 (TARK)**
- 4. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanları Derneği Uluslararası Katılımlı Kongre, İzmir, Türkiye, Nisan 2019**

